https://doi.org/10.17116/terarkh201789968-77

© Коллектив авторов, 2017

Генетические детерминанты артериальной гипертонии в двух национальных когортах Горной Шории

О.Л. БАРБАРАШ[1], М.И. ВОЕВОДА[3], Г.В. АРТАМОНОВА[1], Т.А. МУЛЕРОВА[1, 2], Е.Н. ВОРОПАЕВА[3], В.Н. МАКСИМОВ[3], М.Ю. ОГАРКОВ[1, 2]

[1]ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия; [2]ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, Новокузнецк, Россия; [3]ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины», Новосибирск, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка распространенности генотипов генов—кандидатов *ACE* (I/D, rs4646994), *ADRB1* (Ser49Gly, A/G, rs1801252) *ADRA2B* (I/D), *MTHFR* (C677T, Ala222Val, rs1801133) и *eNOS* (4b/4a) и их ассоциации с артериальной гипертонией (АГ) в двух этнических группах Горной Шории.

Материалы и методы. Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза, п. Шерегеш Кемеровской области). Сплошным методом обследованы 1178 жителей указанных поселков, выборка состояла из взрослого населения (18 лет и старше), у 565 человек выполнено генотипирование.

Результаты. Распространенность АГ среди обследованного населения Горной Шории составила 42,3%. Частота данного заболевания среди шорцев ниже (39,9%), чем у представителей некоренной национальности (46,1%). Установлены этнически обусловленные особенности ассоциации полиморфизмов I/D генов *ACE* и *ADRA2B* с АГ. Среди носителей генотипа ID гена *ACE* и генотипа DD гена *ADRA2B* пациентов с АГ в когорте шорцев выявлено меньше, чем в когорте некоренного населения: 40,6% против 58,6% и 38,3% против 64% соответственно. Наоборот, среди носителей гомозиготного генотипа DD гена *ACE* лиц с данным заболеванием в коренной этнической группе оказалось больше (60%), чем в некоренной (37,1%).

Заключение. Прогностически неблагоприятные генотипы DD гена *ACE*, AA гена *ADRB1*, TT гена *MTHFR* и 4a/4a гена *eNOS* чаще встречались у представителей некоренной этнической группы, генотип DD гена *ADRA2B* — в популяции коренных жителей. В коренной этнической группе АГ ассоциировалась с генотипами DD гена *ACE*, CT гена *MTHFR* и AA гена *ADRB1*, в некоренной популяции — генотипом ID гена *ACE*.

Ключевые слова: этнос, артериальная гипертония, гены-кандидаты, ассоциации, I/D полиморфизм, ген эндотелиальной синтазы.

Genetic determinants of hypertension in two national cohorts of Mountain Shoria

O.L. BARBARASH[1], M.I. VOEVODA[3], G.V. ARTAMONOVA[1], T.A. MULEROVA[1, 2], E.N. VOROPAEVA[3], V.N. MAKSIMOV[3], M.Yu. OGARKOV[1, 2]

[1]Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; [2]Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Training of Physicians, Ministry of Health of Russia, Novokuznetsk, Russia; [3]Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

Aim. To estimate the prevalence of the genotypes of the candidate genes *ACE* (I/D, rs4646994), *ADRB1* (Ser49Gly, A/G, rs1801252) *ADRA2B* (I/D), *MTHFR* (C677T, Ala222Val, rs1801133), and *eNOS* (4b/4a) and their association with hypertension in two ethnic groups of Mountain Shoria.

Subjects and methods. A clinical and epidemiological study was conducted in a population compactly living in the hard-to-reach areas of Mountain Shoria (the settlements of Orton, Ust-Kabyrza, and Sheregesh of the Kemerovo Region). A continuous method was used to survey 1178 residents from the above settlements; the sample consisted of adults (aged 18 years and older), 565 people were genotyped.

Results. The prevalence of hypertension among the population of Mountain Shoria was 42.3%. The incidence of this disease among the Shorians was lower (39.9%) than that among the representatives of non-indigenous people (46.1%). The ethnically justified peculiarities of the association of *ADRA2B* and *ACE* I/D polymorphisms with hypertension were established. There were fewer patients with hypertension among *ACE* ID and *ADRA2B* DD genotype carriers in the cohort of the Shorians than in that of the non-indigenous population: 40.6% versus 58.6% and 38.3% versus 64%, respectively. Conversely, there were more hypertensive patients among the carriers of the homozygous *ACE* DD genotype in the native ethnic group (60%) than in the non-indigenous one (37.1%).

Conclusion. Adverse prognostic *ACE* DD, *ADRB1* AA, *MTHFR* TT, and *eNOS* 4a/4a genotypes were more frequently observed in the non-indigenous ethnic groups; the *ADRA2B* DD genotype was more common in the native population. Hypertension was associated with the *ACE* DD, *MTHFR* CT, and *ADRB1* AA genotypes in the native ethnic group and with the *ACE* ID genotype in the non-indigenous population.

Keywords: ethnos, hypertension, candidate genes, associations, I/D polymorphism, endothelial synthase gene.

АГ — артериальная гипертония
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
ДАД — диастолическое артериальное давление
ДИ — доверительный интервал
ОШ — отношение шансов
ПЦР — полимеразная цепная реакция
САД — систолическое артериальное давление
e-NOS — эндотелиальная NO-синтаза
MTHFR — 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза

В Российской Федерации отмечается рост распространенности артериальной гипертонии (АГ), несмотря на профилактические мероприятия и достижения в области диагностики и лечения данного заболевания [1—3]. Согласно современным представлениям АГ относится к заболеваниям с наследственной предрасположенностью, причины развития которой находятся в сложном взаимодействии генетических и средовых факторов [4—7]. Поиск генетической составляющей мультифакторных заболеваний направлен на выявление полиморфных маркеров в генах-кандидатах, участвующих в патогенезе, и определение степени их взаимосвязи с данной патологией [8, 9]. Ассоциацией полиморфного фактора с заболеванием является достоверно различающаяся распространенность определенного аллеля или генотипа этого маркера у больных и здоровых лиц одной и той же популяции [10, 11].

Многочисленные исследования позволили определить круг генов-кандидатов, вовлеченных в патогенез АГ [12—25]. В то же время выявлено, что сочетание аллелей, которые считаются «неблагоприятными» с точки зрения развития и течения данного заболевания, с различной частотой встречаются среди больных мужского и женского пола в зависимости от национальной принадлежности [12—14]. По всей видимости, в процессе расо- и этногенеза частоты аллелей и генотипов приобрели специфику у разных народов и это могло внести вклад в наследственную составляющую АГ в разных популяциях. Наиболее изученными в этом плане представляются гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (*ACE*) [15—17], гены ключевых симпатических рецепторов (*ADRB1*, *ADRA2B*) [18—21], гомоцистеинового обмена (*MTHFR*) [22—24], эндотелиальной NO-синтазы (*e-NOS*) [25] и др.

Поэтому изучение молекулярно-генетических основ наследственной предрасположенности к АГ является одним из перспективных направлений современной кардиологии, поскольку верификация генетических маркеров позволит понять механизмы возникновения данного заболевания и в последующем оптимизировать методы первичной и вторичной профилактики. В связи с этим исследование полиморфизмов генов — кандидатов АГ в популяции малочисленных народов Горной Шории представляется актуальным.

Сведения об авторах:

Барбараш Ольга Леонидовна — д.м.н., проф., директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Воевода Михаил Иванович — д.м.н., проф., чл.-корр. РАМН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»

Артамонова Галина Владимировна — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, зав. отд. оптимизации медицинской помощи

Воропаева Елена Николаевна — к.м.н., с.н.с. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний

Максимов Владимир Николаевич — д.м.н., зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний

Огарков Михаил Юрьевич — д.м.н., проф., зав. каф. кардиологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей», зав. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Цель исследования: изучить распространенность генотипов генов — кандидатов *ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR* и *eNOS*, и их ассоциации с АГ в двух этнических группах Горной Шории.

Материалы и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза, п. Шерегеш Кемеровской области). Данные регионы среднегорья расположены на юге Западной Сибири. Сплошным методом на основании поименных списков обследованы 1178 жителей указанных поселков (720 представители коренной национальности — шорцы, 458 представители некоренной национальности, из них 90% русские). Выборка состояла из взрослого населения, включая лиц 18 лет и старше, из них 33,5% мужчины, 66,5% женщины. Средний возраст мужчин составил 47,8±1 год у шорцев и 46,9±1,5 года у некоренных жителей (p=0,595); у женщин — 48,5±0,7 и 50,7±0,9 года (p=054) соответственно. В каждой этнической когорте обследованная популяция разделена на 2 группы. Среди шорцев в 1-ю группу вошли 287 (39,9%) человек с АГ, во 2-ю — 433 (60,1%) без АГ; среди некоренных представителей — 211 (46,1%) и 247 (53,9%) соответственно.

Осмотры специалистов (кардиолога, эндокринолога и терапевта) проходили в условиях экспедиции по стандартным методикам (анкетирование, сбор жалоб, клинический осмотр) на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение артериального давления проводили по методике ВОЗ/РМОАГ (2010 г.). Диагноз АГ устанавливали в соответствии с рекомендациями ВНОК/РМОАГ (2010 г.): систолическое артериальное давление (САД) больше или равно 140 мм рт.ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) больше или равно 90 мм рт.ст. Кроме того, диагноз АГ устанавливали независимо от уровня АД на фоне приема антигипертензивных препаратов.

У 565 человек сплошным методом взяты образцы крови из локтевой вены утром натощак для выполнения генотипирования. В лабораторию материал доставляли в сумках-холодильниках. Выделение ДНК из крови осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции. К образцу крови добавляли 2—3 объема буфера А (10 мМ трис-HCl, pH 7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ $MgCl_2$) и перемешивали на вортексе. Осадки, полученные центрифугированием при 2500 g, промывали дважды буфером А и ресуспензировали в 0,5 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50 мМ трис-HCl, pH 8,5). После добавления SDS до 0,5% и протеиназы К до 200 мкг/мл смесь инкубировали в течение ночи при 37 °С. Депротеинацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол-хлороформа (1:1) и, наконец, хлороформом. Потом добавляли изопропиловый спирт, аккуратно перемешивали до образования клубочка, затем охлаждали в морозильнике (–20 °С) в течение 1 ч. Осадок, полученный центрифугированием, промывали 70% этанолом (2 раза), высушивали и растворяли в воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл.

Генотипирование выполняли на базе Межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека (Институт цитологии и генетики и НИИ терапии и профилактической медицины, Новосибирск). Полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs4646994), *ADRB1* (Ser49Gly, A/G, rs1801252) *ADRA2B* (I/D), *MTHFR* (C677T, Ala222Val, rs1801133) и *eNOS* (4b/4a) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по следующим методикам (A. Snapir, 2003; J.J. Lima, 2007; S. Salimi, 2006).

Контактная информация:

Мулерова Татьяна Александровна — к.м.н., с.н.с. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», асс. каф. кардиологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей»; 650002 Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7(384)332-4529, +7(960)906-3656; e-mail: mulerova-77@mail.ru

Генотипирование инсерционного полиморфизма гена *ACE* проводили через синтез соответствующего фрагмента ДНК гена *ACE* методом ПЦР и анализ длины продуктов. Структура праймеров: прямой — 5'-GCCCT-GCAGG-TGTCT-GCAGC-ATGT-3', обратный — 5'-GGATG-GCTCT-CCCCG-CCTTG-TCTC-3'. Детекцию полиморфизма rs1801252 гена *ADRB1* проводили с помощью ПЦР с последующим расщеплением продукта ПЦР рестриктазой HaeIII. Структура праймеров: прямой — 5-ctgct-ggtgc-ccgcg-tcgc-3, обратный — 5-atcac-cagca-cattg-cccgc-ca-3. Генотипирование делеционного полиморфизма гена *ADRA2B* выполняли через амплификацию соответствующего локуса гена и анализ длины продуктов ПЦР. Структура праймеров: прямой — 5'-AGGGT-GTTTG-TGGGG-CATCT-CC-3', обратный — 5'-CAAGC-TGAGG-CCGGA-GACAC-TG-3'. Детекцию полиморфизма C677T гена *MTHFR* осуществляли с помощью ПЦР с последующим расщеплением продукта ПЦР рестриктазой HinfI. Структура праймеров: прямой — 5-TGAAGGAGAAGGTGTCT GCGGGA-3, обратный — 5-AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-3. Для детекции полиморфизма (4b/4a) гена *NOS3* использовали фланкирующие праймеры: прямой — 5′-AGGCCCTATGGTAGT-GCCTT-3′, обратный — 5′-TCTCTTAGTGCTGTGGTCAC-3′.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.1. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строили таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми различия признавались при $p<05$. При сравнении данных определяли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты

Частоты генотипов полиморфизма I/D гена *ACE* в двух этнических группах Горной Шории находились в равновесии Харди—Вайнберга: в когорте шорцев составили: II (44,6%), ID (45,3%), DD (10,1%), в когорте некоренных представителей: II (27,4%), ID (51,8%), DD (20,8%); гена *ADRB1*: AA (52,1%), AG (38,5%), GG (9,5%) и AA (71,4%), AG (26,1%), GG (2,5%) соответственно; гена *ADRA2B*: II (28,5%), ID (47,7%), DD (23,8%) и II (46,3%), ID (38,3%), DD (15,4%) соответственно. Генотипы гена *MTHFR* распределились следующим образом: в коренной этнической группе — CC (79,2%), CT (19,8%), TT (1%), в некоренной этнической группе — CC (59,6%), CT (31,7%), TT (8,7%); гена *eNOS*: 4b/4b (76,4%), 4b/4a (21,6%), 4a/4a (2%) и 4b/4b (59,6%), 4b/4a (31,7%), 4a/4a (8,7%) соответственно.

Распространенность генотипа II гена *ACE* выше в когорте шорцев и составила 44,6% по сравнению с когортой некоренных жителей (27,4%) (p=0001). Доля лиц с гетерозиготным генотипом ID статистически значимо не различалась в двух национальных группах: 45,3 и 51,8% (p=0,161) соответственно. Гомозиготный генотип DD данного гена встречался реже среди коренного этноса, чем среди некоренного: 10,1 и 20,8% (p=0006) соответственно.

Среди обследованных лиц доля носителей гомозиготного генотипа AA гена *ADRB1* оказалась меньше среди коренного населения (52,1%) по сравнению с некоренными жителями (71,4%; p=00003). Генотип AG данного гена встречался чаще среди шорцев, чем среди некоренного населения: 38,5 и 26,1% (p=005) соответственно. Доля обследованных с гомозиготным генотипом GG была больше среди лиц коренного этноса (9,5%) по сравнению с представителями некоренной этнической группы (2,5%; p=005).

Генотип II гена *ADRA2B* выявлен с меньшей частотой у шорцев (28,5%) по сравнению с некоренной популяцией — 46,3% (p=0001). Лица, имеющие генотип ID в когорте коренного населения и составили 47,7%, доля носителей данного генотипа в группе некоренных жителей 38,3% (p=042). Доля лиц с гомозиготным генотипом по делеции гена *ADRA2B* встречалась чаще среди представителей коренного этноса, чем среди представителей пришлой популяции: 23,8%, против 15,4% (p=030).

Доля гомозиготных лиц по аллелю C гена *MTHFR* выявлена с большей частотой среди обследованных коренной национальности, чем среди респондентов некоренного этноса: 76,4 и 59,6% (p=0001). Распространенность гетерозиготного генотипа CT в группе шорцев оказалась ниже и составила 21,6% по сравнению с некоренной группой — 31,7% (p=012). Аналогичная закономерность выявлена и в отношении лиц гомозиготных по аллелю T: 2 и 8,7% (p=0002) соответственно.

У коренного населения выявлено преобладание лиц с гомозиготным генотипом 4b/4b гена *eNOS* (77,6%) по сравнению с представителями некоренной этнической группы (64%; p=0009). Частота генотипа 4b/4a ниже среди коренных жителей, чем среди некоренных: 21,1% против 29,9% (p=026). Доля лиц с гомозиготным генотипом 4a/4a данного гена оказалась меньше среди популяции шорцев — 1,3% по сравнению с некоренной популяцией — 6,1% (p=001).

В **табл. 1** и **2** представлены частоты генотипов перечисленных генов — кандидатов АГ с учетом гендерных особенностей.

Распространенность АГ среди обследованного населения Горной Шории составила 42,3%. Частота данного заболевания ниже среди шорцев (39,9%) по сравнению с представителями некоренной национальности (46,1%; p=035), что обусловлено статистически значимыми различиями распространенности АГ среди мужчин коренного и некоренного этноса: 33,2 и 45,8% (p=013). Среди женщин данные показатели существенно не различались и составили 43,5 и 46,2% (p=0,450) соответственно. В **табл. 3** представлены данные о частоте факторов риска среди пациентов с АГ в зависимости от этнического фактора.

Установлены этнически обусловленные особенности ассоциации полиморфизма I/D гена *ACE* с АГ. Среди носителей генотипа ID пациентов с АГ в когорте шорцев выявлено меньше (40,6%), чем в когорте некоренного населения (58,6%; p=006). При этом среди носителей гомозиготного генотипа DD, наоборот, лиц с данным заболеванием оказалось больше в коренной этнической группе, чем в некоренной: 60% против 37,1% (p=048). У представителей коренной национальности гомозиготный генотип II и гетерозиготный генотип ID гена *ACE* не взаимосвязаны с АГ: число пациентов с повышенным уровнем АД среди лиц с данными генотипами составило 39,6% (ОШ 0,83 при 95% ДИ от 0,55 до 1,24; p=0,362) и 40,6% (ОШ 0,89 при 95% ДИ от 0,60 до 1,33; p=0,579) соответственно. Аллель D данного гена ассоциировался с относительным риском развития АГ. Среди носителей генотипа DD доля лиц с данным заболеванием составила 60%. ОШ выявить АГ среди респондентов с гомозиготным генотипом DD выше в 2,24 (при 95% ДИ от 1,15 до 4,37; p=015) раза по сравнению с обследованными с гомозиготным генотипом II и гетерозиготным генотипом ID. У представителей некоренной национальности гомозиготные генотипы II и DD гена *ACE* не ассоциировались с АГ: число больных

Таблица 1. **Распространенность генотипов генов — кандидатов *ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR* и *eNOS* среди мужчин двух этнических групп**

Генотип	Некоренные жители		Коренные жители		*p*
	абс.	%	абс.	%	
Ген *ACE*	72	100	170	100	
II	24	33,3	81	47,7	0,040
ID	35	48,6	74	43,5	0,468
DD	13	18,1	15	8,8	0,040
Ген *ADRB1*	69	100	169	100	
AA	47	68,1	90	53,3	0,035
AG	19	27,5	58	34,3	0,310
GG	3	4,4	21	12,4	0,060
Ген *ADRA2B*	70	100	170	100	
II	29	41,4	46	27,1	0,029
ID	27	38,6	86	50,6	0,090
DD	14	20	38	22,3	0,688
Ген *MTHFR*	68	100	170	100	
CC	36	52,9	130	76,5	0,0004
CT	26	38,3	38	22,3	0,013
TT	6	8,8	2	1,2	0,003
Ген *eNOS*	71	100	170	100	
4b/4b	42	59,2	121	71,2	0,069
4b/4a	25	35,2	47	27,7	0,242
4a/4a	4	5,6	2	1,1	0,043

Таблица 2. **Распространенность генотипов генов—кандидатов *ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR* и *eNOS* среди женщин двух этнических групп**

Генотип	Некоренные жительницы		Коренные жительницы		*p*
	абс.	%	абс.	%	
Ген *ACE*	96	100	227	100	
II	22	22,9	96	42,3	0,001
ID	52	54,2	106	46,7	0,220
DD	22	22,9	25	11	0,006
Ген *ADRB1*	92	100	228	100	
AA	68	73,9	117	51,3	0,0002
AG	23	25	95	41,7	0,005
GG	1	1,1	16	7	0,032
Ген *ADRA2B*	92	100	226	100	
II	46	50	67	29,7	0,0006
ID	35	38	103	45,5	0,219
DD	11	12	56	24,8	0,011
Ген *MTHFR*	93	100	228	100	
CC	60	64,5	174	76,3	0,031
CT	25	26,9	48	21,1	0,258
TT	8	8,6	6	2,6	0,018
Ген *eNOS*	93	100	228	100	
4b/4b	63	67,7	188	82,5	0,004
4b/4a	24	25,8	37	16,2	0,047
4a/4a	6	6,5	3	1,3	0,011

среди лиц с перечисленными генотипами составило 47,8% (ОШ 0,83 при 95% ДИ от 0,42 до 1,64; *p*=0,592) и 37,1% (ОШ 0,49 при 95% ДИ от 0,23 до 1,04; *p*=062) соответственно. ОШ развития АГ среди респондентов с гетерозиготным генотипом ID (58,6%) выше в 1,86 (при 95% ДИ от 1,01 до 3,44; *p*=049) раза, чем у обследованных с гомозиготными генотипами II и DD.

Национально обусловленных особенностей ассоциаций генотипов гена *ADRB1* с АГ не выявлено. У шорцев аллель А определял риск развития данного заболевания: среди носителей генотипа АА доля лиц с повышенным уровнем АД составила 47,3%. При обследовании когорты коренных жителей различных генотипов гена *ADRB1* выявлено увеличение шанса развития АГ у респондентов с гомозиготным генотипом АА по сравнению с обследованными с гомозиготным генотипом GG и гетерозиготным генотипом AG (ОШ 1,54 при 95% ДИ от 1,03 до 2,30; *p*=034). Среди носителей генотипа AG число пациентов с АГ составило 37,9% (ОШ 0,74 при 95% ДИ от 0,49 до 1,12; *p*=0,159), среди носителей гомозиготного аллеля G — 32,4% (ОШ 0,63 при 95% ДИ от 0,31 до 1,29; *p*=0,201). При обследовании когорты некоренного населения ассоциативной связи между генотипами гена *ADRB1* и наличием АГ не выявлено. Среди лиц с гомозиготным генотипом АА доля больных составила 49,6% (ОШ 1,28 при 95% ДИ от 0,64 до 2,54; *p*=0,485); среди лиц с гетерозиготным генотипом AG — 45,2% (ОШ 0,87 при 95% ДИ от 0,43 до 1,76; *p*=0,696); среди лиц с гомозиготным генотипом GG — 25% (ОШ 0,36 при 95% ДИ от 04 до 3,49; *p*=0,355) соответственно.

Выявлены этнически обусловленные особенности ассоциации I/D полиморфизма гена *ADRA2B* с АГ. Среди носителей генотипа DD пациентов с повышенным уровнем АД в когорте шорцев выявлено меньше (38,3%), чем в когорте некоренного населения (64%; *p*=021). Независимо от национальной принадлежности взаимосвязи генотипов полиморфизма данного гена с АГ не выявлено. В группе шорцев среди лиц с гомозиготным генотипом II доля больных составила 46,7% (ОШ 0,82 при 95% ДИ от 0,44 до 1,52; *p*=0,521); среди лиц с гетерозиготным генотипом ID — 46,8% (ОШ 0,84 при 95% ДИ от 0,45 до 1,59; *p*=0,601); среди лиц с гомозиготным генотипом DD — 64% (ОШ 2,03 при 95% ДИ от 0,84 до 4,90; *p*=0,112). В группе некоренного населения — 45,1% (ОШ 1,20 при 95% ДИ от 0,77 до 1,87; *p*=0,413); 41,8% (ОШ 0,99 при 95% ДИ от 0,66 до 1,48; *p*=0,963); 38,3% (ОШ 0,82 при 95% ДИ от 0,51 до 1,32; *p*=0,415) соответственно.

В когорте шорцев гетерозиготный генотип CT гена *MTHFR* ассоциируется с АГ. Среди носителей данного генотипа доля лиц с повышенным уровнем АД составила 52,3%. ОШ выявить АГ среди респондентов с гетерозиготным генотипом CT выше в 1,69 раза (при 95% ДИ от 1,04 до 2,73; *p*=032) по сравнению с обследованными с гомозиготными генотипами CC и TT. При обследовании коренных жителей, являющихся носителями гомозиготного аллеля С, выявлено снижение шанса развития данного заболевания (39,5%) (ОШ 0,63 при 95% ДИ от 0,39 до 0,99; *p*=048). Число пациентов с АГ среди лиц с гомозиготным генотипом TT составило 37,5% (ОШ 0,82 при 95% ДИ от 0,19 до 3,47; *p*=0,785). При обследовании когорты некоренного населения ассоциативной связи между генотипами гена MTHFR и наличием АГ не выявлено. Среди лиц с гомозиготным генотипом CC доля больных составила 50% (ОШ 1,10 при 95% ДИ от 0,58 до 2,06; *p*=0,774); среди лиц с гетерозиготным генотипом CT — 41,2% (ОШ 0,63 при 95% ДИ от 0,32 до 1,23; *p*=0,173); среди лиц с гомози-

Таблица 3. **Распространенность факторов риска у больных артериальной гипертензией в двух этнических группах Горной Шории**

Фактор риска	Некоренные жители					Коренные жители					*p*
	абс.	%	*p*	ОШ	95% ДИ	абс.	%	*p*	ОШ	95% ДИ	
Пол											
Мужской	65	45,8	0,932	0,98	От 0,66 до 1,46	84	33,2		0,65	От 0,47 до 0,89	013
Женский	146	46,2		1,02	От 0,68 до 1,51	203	43,5	0,007	1,55	От 1,12 до 2,13	0,450
Возрастные группы											
Младшая	23	13,1	0,001	0,08	От 0,05 до 0,13	34	11,8	0,001	0,09	От 0,06 до 0,14	0,661
Средняя	118	57,8	0,001	2,38	От 1,63 до 3,46	173	51,6	0,001	2,54	От 1,87 до 3,45	0,161
Старшая	70	88,6	0,001	13,1	От 6,36 до 27,1	80	83,3	0,001	10,1	От 5,74 до 17,7	0,321
ОХС											
↑	147	59,0	0,001	2,99	От 1,90 до 4,69	184	51,3	0,001	2,91	От 2,05 до 4,14	0,050
Норма	41	32,5				65	26,5				
ХС ЛПНП											
↑	115	64,6	0,001	2,74	От 1,65 до 4,53	138	57,5	0,001	2,43	От 1,65 до 3,56	0,142
Норма	40	40				73	35,8				
ХС ЛПВП											
↓	70	63,1	0,041	1,67	От 1,02 до 2,72	57	54,8	0,089	1,46	От 0,94 до 2,28	0,219
Норма	84	50,6				154	45,3				
ТГ											
↑	104	61,9	0,001	2,38	От 1,57 до 3,61	70	49,0	0,032	1,51	От 1,04 до 2,20	0,022
Норма	84	40,6				179	38,8				
Гликемия натощак											
↑	62	59,1	0,140	1,43	От 0,89 до 2,29	42	44,7	0,874	1,04	От	0,043
Норма	105	50,2				158	43,8				
НТГ											
Имеется	14	70	0,089	2,30	От 0,86 до 6,16	16	69,6	0,011	3,08	От 1,24 до 7,64	0,975
Отсутствует	143	50,4				184	42,6				
Индекс массы тела											
Нормальная масса тела	39	25,8	0,001	0,27	От 0,18 до 0,42	126	30,3	0,001	0,39	От 0,28 до 0,52	0,301
Избыточная масса тела	57	43,8	0,548	0,88	От 0,59 до 1,33	88	46,8	0,024	1,47	От 1,05 до 2,06	0,602
Ожирение	115	65	0,001	3,57	От 2,41 до 5,31	73	62,9	0,001	3,09	От 2,05 до 4,67	0,722
Абдоминальное ожирение											
Имеется	156	60,9	0,001	4,17	От 2,80 до 6,21	154	57,5	0,001	3,24	От 2,36 до 4,44	0,419
Отсутствует	55	27,2				133	29,4				

Примечание. ОХС — общий холестерин; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе.

Таблица 4. **Распространенность (в %) генотипов генов-кандидатов среди здоровых и больных лиц с АГ**

Генотип	Некоренные жители			Коренные жители		
	больные АГ	здоровые	*p*	больные АГ	здоровые	*p*
Ген *ACE*						
II	25,6	29,3	0,592	41,9	46,5	0,362
ID	59,3	43,9	0,049	43,7	46,5	0,579
DD	15,1	26,8	0,062	14,4	7,0	0,015
Ген *ADRB1*						
AA	74,0	69	0,485	58,3	47,6	0,034
AG	24,7	27,4	0,696	34,5	41,5	0,159
GG	1,3	3,6	0,355	7,2	10,9	0,201
Ген *ADRA2B*						
II	43,7	48,8	0,521	30,7	27	0,413
ID	36,3	40,2	0,601	47,6	47,8	0,963
DD	20	11	0,112	21,7	25,2	0,415
Ген *MTHFR*						
CC	60,8	58,5	0,774	71,4	80	0,048
CT	26,6	36,6	0,173	26,8	17,8	0,032
TT	12,6	4,9	0,080	1,8	2,2	0,785
Ген *eNOS*						
4b/4b	63,4	64,6	0,871	76	78,8	0,517
4b/4a	26,8	32,9	0,394	22,2	20,4	0,662
4a/4a	9,8	2,5	0,050	1,8	0,8	0,411

готным генотипом TT — 71,4% (ОШ 2,83 при 95% ДИ от 0,85 до 9,42; *p*=080) соответственно.

Независимо от национальной принадлежности генотипы гена *eNOS* не ассоциировались с АГ. В коренной этнической группе среди лиц с гомозиготным генотипом 4b/4b доля больных составила 41,1% (ОШ 0,85 при 95% ДИ от 0,53 до 1,37; *p*=0,517); среди лиц с гетерозиготным генотипом 4b/4a — 44% (ОШ 1,11 при 95% ДИ от 0,69 до 1,81; *p*=0,662); среди лиц с гомозиготным генотипом 4a/4a — 60% (ОШ 2,09 при 95% ДИ от 0,35 до 12,68; *p*=0,411) соответственно. В некоренной этнической группе — 49,5% (ОШ 0,95 при 95% ДИ от 0,50 до 1,79; *p*=0,871); 44,9% (ОШ 0,75 при 95% ДИ от 0,38 до 1,46; *p*=0,394); 80% (ОШ 4,32 при 95% ДИ от 0,89 до 21,0; *p*=0,050) соответственно. В **табл. 4** представлены данные о распространенности генотипов генов-кандидатов среди здоровых и больных лиц с АГ.

Обсуждение

Сложность изучения генетических механизмов мультифакториальных заболеваний заключается в большом количестве генов, которые могут участвовать в формировании наследственной предрасположенности как самостоятельно, так и путем взаимодействия друг с другом и с факторами внешней среды [29, 30]. В последнее время в развитии и прогрессировании ССЗ, в частности АГ, активно изучается роль полиморфизма генов, кодирующих ферменты, гормоны и рецепторы основных нейрогуморальных систем.

Активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) является одним из ключевых звеньев ренин-ангиотензиновой системы. Его уровень в организме примерно на 50% находиться под генетическим контролем. Описан ряд полиморфизмов в гене *ACE*, один из них обусловлен наличием (insertion) или отсутствием (deletion) элемента Alu размером 287 пар оснований в интроне 16. Лица, гомозиготные по делеционному полиморфизму, имеют более высокий уровень АПФ в плазме, высокую активность превращения ангиотензина I в ангиотензин II и разрушения вазопротекторного пептида брадикинина [31, 32]. В связи с этим высказано предположение, что аллель D является фактором риска развития АГ [33, 34]. В настоящем исследовании в коренной этнической группе риск развития АГ увеличивался в 2,24 раза у носителей гомозиготного генотипа DD, в некоренной — в 1,86 раза у носителей гетерозиготного генотипа ID. Аналогичную взаимосвязь между данным заболеванием и аллелем D гена *ACE* у лиц с нормальным АД и больных АГ выявили R. Zee и соавт. [35]. Подобная ассоциация установлена и в китайской популяции среди обследованных с повышенным уровнем АД [36]. Японскими исследователями показано, что у пациентов с АГ, ближайшие родственники которых перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, генотип DD гена *ACE* встречался чаще, чем у больных без отягощенного по инсульту анамнеза и здоровых лиц [37]. Изучение роли полиморфизма I/D данного гена при АГ проводилось и в крупных популяционных наблюдениях. Фрамингемское исследование показало, что генетический полиморфизм гена *ACE* влиял на вариабельность АД у мужчин [38]. Однако в литературе имеются и другие данные, отрицающие ассоциацию полиморфного маркера типа I/D с АГ в различных этнических популяциях [39—43].

Первый из изученных нами полиморфизмов генов, ключевых симпатических рецепторов характеризуется заменой серина (аллель A) на глицин (аллель G) в 49-м положении (Ser49Gly). Частота аллеля G гена *ADRB1* составляет 14% в европейской популяции [44]. Мы получили сходную распространенность данного аллеля в группе не-

коренных представителей (13,05%) и значительно большую частоту в группе шорцев (28,75%). Исследования *in vitro* показали, что гомозиготы по Ser (генотип AA) имеют более низкую функциональную активность аденилатциклазы по сравнению с носителями генотипа GG, но более чувствительны к стимуляции адреналином [45], поэтому аллель G определен как кардиопротективный [46]. В клинических исследованиях носители гомозиготного генотипа GG имеют более низкую ЧСС в покое в различных популяциях [47]. При проведении эпидемиологического исследования среди населения Горной Шории выявлена взаимосвязь аллеля A гена *ADRB1* и АГ в когорте шорцев. Сходные результаты продемонстрированы в работе T. Nieminen и соавт. [48] при обследовании коренного населения Финляндии: полиморфный маркер данного гена оказался ассоциирован с АД.

Активация α_2B-адренергических рецепторов, локализованных в гладких мышечных клетках сосудов, приводит к вазоконстрикции. Исследование 380 здоровых японцев показало, что полиморфизм I/D гена *ADRA2B* является достаточно распространенным в данной этнической группе, частота редкого аллеля составляет 35% [49]. Распространенность генотипов в коренной этнической группе Горной Шории практически совпадала с данными, полученными у финской популяции — 28, 51 и 21% [50]. Среди представителей некоренной национальности наиболее часто встречался генотип II (46,3%), генотип DD выявлен только у 15,4%. A. Snapir и соавт. [50] и R. Vasudevan и соавт. [51] определили, что носительство аллеля D данного гена может быть важным генетическим маркером развития АГ. H. Zhang и соавт. [52] показали связь данного генотипа с сердечно-сосудистыми осложнениями в китайской популяции. В нашем исследовании взаимосвязи генотипов и аллелей полиморфизма I/D гена *ADRA2B* с АГ не выявлено. Отсутствие ассоциации между данным полиморфизмом и повышенным уровнем АД получено и в других работах [53, 54].

В патогенезе АГ важную роль играют биохимические процессы, которые представлены тремя основными метаболическими путями: белковым, углеводным и липидным. При рассмотрении белкового обмена обращает внимания полиморфизм гена фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), имеющий большое значение в обмене гомоцистеина. Известны несколько путей участия гомоцистеина в повреждении эндотелия сосудов: усиливается пролиферация гладких мышечных клеток, в мембранах клеток накапливаются липопротеины низкой и очень низкой плотности, снижается эластичность стенки сосудов. Миссенс-мутация C677T, связанная с замещением цитозина на тимин в положении 677, вызывает замену аланина на валин в каталитическом домене белка-фермента. У гомозигот по полиморфному аллелю активность фермента *in vitro* снижена на 70%, у гетерозигот — на 35% [55]. Мутантный аллель T распределен в популяциях с высокой гетерогенностью. Его частота у европейцев варьирует от 19% (у жителей Великобритании) до 55% (у испанцев). В азиатских популяциях мутантный аллель распределяется с частотой от 2% (у индонезийцев) до 38% (у китайцев); на Африканском континенте — от полного отсутствия у представителей племени денди до 9% у народности берба. В Новом Свете аллель встречается с частотой от 11% (у афроамериканцев Южной Каролины) до 45% (у индейцев Бразилии) [56, 57]. В России у жителей московского региона распространенность аллеля T составляет 29% [58]. В нашем исследовании распространенность данного аллеля составила 24,6% среди некоренного населения и 12,8% среди коренных представителей. Кроме того, в когорте шорцев выявлены ассоциация гетерозиготного генотипа CT с АГ и снижение риска развития данного заболевания среди носителей гомозиготного генотипа CC. В работе В.Б. Бородулина и соавт. [59] показана высокая распространенность гомозиготного носительства мутантного аллеля T, детерминирующего сниженную активность 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы у больных АГ, что свидетельствует о нарушении обмена метионина у данной категории пациентов.

По современным данным, дисфункция эндотелия — ключевое звено патогенеза АГ [60]. Одним из наиболее изученных вариантов полиморфизма *eNOS* являются тандемные повторы в интроне 4 (4b/4a). Вариант аллеля 4b включает 5 повторов (по 27 пар оснований), а редкий вариант 4a связан с делецией одной из 3 первых пар оснований. В европейской популяции аллель 4b встречается значительно чаще, чем аллель с 4 повторами [61]. В результате исследования Т.Н. Баировой и соавт. [62] в популяциях Восточной Сибири выявлено статистически значимое преобладание распространенности гомозиготного генотипа 4a/4a гена *eNOS* у больных АГ подростков как бурятской, так и славянской национальности. Однако не во всех работах найдена связь между полиморфизмом 4b/4a гена *eNOS* и риском развития АГ [63, 64]. При обследовании населения Горной Шории ассоциативной связи между полиморфизмом данного гена и АГ не выявлено, поскольку в обследованных этнических группах преобладал генотип 4b/4b (82,5% у коренного населения и 67,7% у некоренного населения).

Заключение

Прогностически неблагоприятные генотипы DD гена *ACE*, AA гена *ADRB1*, TT гена *MTHFR* и 4a/4a гена *eNOS* чаще встречались среди представителей некоренной этнической группы, генотип DD гена *ADRA2B* — в популяции коренных жителей. В коренной этнической группе АГ ассоциировалась с генотипами DD гена *ACE*, CT гена *MTHFR* и AA гена *ADRB1*, в некоренной популяции — генотипом ID гена *ACE*.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010;3:5-26. [Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, Nebieridze DV. Diagnosis and treatment

of hypertension (Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation). *Sistemnye gipertensii*. 2010;3:5-26. (In Russ.)].

2. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003—2010 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;1:9-14. [Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE. Epidemiology of hypertension in Russia. The results of the Federal monitoring 2003—2010. *Kardiovasculyarnaya terapiya i profilactica*. 2011;1:9-14. (In Russ.)].
3. Агеенкова О.А. Результаты эпидемиологического исследования распространенности артериальной гипертонии у жителей г. Смоленска. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;1:125-177. [Ageenkova OA. The results of epidemiological studies of hypertension prevalence among residents of the city of Smolensk. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 1:125-177. (In Russ.)].
4. Бойцов С.А. Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы. *Артериальная гипертензия*. 2002;8(5):157-160. [Boitsov SA. Ten years of searching for the genetic basis of hypertension: challenges and prospects. *Arterialnaya gipertenziya*. 2004;8(5):157-160. (In Russ.)].
5. Линчак Р.М. Генетические аспекты артериальной гипертензии. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2007;1(2):126-132. [Linchak RM. Genetic aspects of hypertension. *Vestnik nacionalnogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova*. 2007;1(2):126-132. (In Russ.)].
6. Binder A. Identification of genes for a complex trait: examples from hypertension. *Curr Pharm Biotechnol*. 2006;7(1):1-13. https://doi.org/10.2174/138920106775789610
7. Cowley AWJr. The genetic dissection of essential hypertension. *Nat Rev Genet*. 2006;7(11):829-840. https://doi.org/10.1038/nrg1967
8. Орлова Н.В., Ситников В.Ф., Чукаева И.И., Прохин А.В. Изучение генетической обусловленности артериальной гипертонии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский альманах*. 2011;3(16):81-84. [Orlova NV, Sitnikov VF, Chukaeva II, Prohin AV. The study of genetic conditions of hypertension as a risk factor for cardiovascular disease. *Medicinskiy almanach*. 2011;3(16):81-84. (In Russ.)].
9. Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, Hinds DA, Stuve LL, Gibbs RA, Belmont JW, Boudreau A, Hardenbol P, Leal SM, Pasternak S, Wheeler DA, Willis TD, Yu F. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*. 2007;449(7164):851-861. https://doi.org/10.1038/nature06258
10. Sethupathy P, Collins F. MicroRNA target site polymorphisms and human disease. *Trends Genet*. 2008;24(10):489-497. https://doi.org/10.1016/j.tig.2008.07.004
11. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PIW, Daly MJ, Sham PC. PLINK: a toolset for whole-genome association and population based linkage analysis. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):559-575. https://doi.org/10.1086/519795
12. Avila-Vanzzini N, Posadas-Romero C, Gonzalez-Salazar Mdel C, Maass-Iturbide C, Melendez-Ramirez G, Perez-Mendez O, Valle-Mondragon Ldel, Masso-Rojas F, Lopez EV, Herrera-Bello H, Fernandez RV, Cruz-Robles D. The ACE I/D polymorphism is associated with nitric oxide metabolite and blood pressure levels in healthy Mexican men. *Arch Cardiol Mex*. 2015;85(2):105-110. https://doi.org/10.1016/j.acmx.2014.12.005
13. Rolim T, Cancino J, Zucolotto V. A nanostructured genosensor for the early diagnosis of systemic arterial hypertension. *Biomed Microdevices*. 2015;17(1):3. https://doi.org/10.1007/s10544-014-9911-z
14. Hu DC, Zhao XL, Shao JC, Wang W, Qian J, Chen AH, Zhang HQ, Guo H, Jiang J, Li HY. Interaction of six candidate genes in essential hypertension. *Genet Mol Res*. 2014;13(4):8385-8395. https://doi.org/10.4238/2014.october.20.14
15. Ji L, Cai X, Zhang L, Fei L, Wang L, Su J, Lazar L, Xu J, Zhang Y. Association between polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system genes and essential hypertension in the Han Chinese population. *PLoS One*. 2013;8(8):e72701. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072701
16. Niu S, Zhang B, Zhang K, Zhu P, Li J, Sun Y, He N, Zhang M, Gao Z, Li X, Simayi A, Ge J, Cong M, Zhou W, Qiu C. Synergistic effects of gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system on essential hypertension in Kazakhs in Xinjiang. *Clin Exp Hypertens*. 2015;38(1):63-70. https://doi.org/10.3109/10641963.2015.1060985
17. Singh M, Singh AK, Singh S, Pandey P, Chandra S, Gambhir IS. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism increases the susceptibility to hypertension and additive diseases: A study on North Indian patients. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(3):305-311. https://doi.org/10.3109/10641963.2015.1107085
18. Gao Y, Lin Y, Sun K, Wang Y, Chen J, Wang H, Zhou X, Fan X, Hui R. Orthostatic blood pressure dysregulation and polymorphisms of β-adrenergic receptor genes in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(3):207-213. https://doi.org/10.1111/jch.12272
19. Kong H, Li X, Zhang S, Guo S, Niu W. The β1-adrenoreceptor gene Arg389Gly and Ser49Gly polymorphisms and hypertension: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2013;40(6):4047-4053. https://doi.org/10.1007/s11033-012-2482-2
20. Iwamoto Y, Ohishi M, Yuan M, Tatara Y, Kato N, Takeya Y, Onishi M, Maekawa Y, Kamide K, Rakugi H. β-Adrenergic receptor gene polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study with hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2011;34(5):573-577. https://doi.org/10.1038/hr.2010.281
21. Peng Y, Xue H, Luo L, Yao W, Li R. Polymorphisms of the beta1-adrenergic receptor gene are associated with essential hypertension in Chinese. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(10):1227-1231. https://doi.org/10.1515/cclm.2009.276
22. Ghogomu SM, Ngolle NE, Mouliom RN, Asa BF. Association between the MTHFR C677T gene polymorphism and essential hypertension in South West Cameroon. *Genet Mol Res*. 2016;15(1):28. https://doi.org/10.4238/gmr.15017462
23. Yun L, Xu R, Li G, Yao Y, Li J, Cong D, Xu X, Zhang L. Homocysteine and the C677T Gene Polymorphism of Its Key Metabolic Enzyme MTHFR Are Risk Factors of Early Renal Damage in Hypertension in a Chinese Han Population. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(52):e2389. https://doi.org/10.1097/md.0000000000002389
24. Nassereddine S, Kassogue Y, Korchi F, Habbal R, Nadifi S. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T) with the risk of hypertension in Morocco. *BMC Res Notes*. 2015;8(1):775. https://doi.org/10.1186/s13104-015-1772-x
25. Seidlerova J, Filipovsky J, Mayer OJr, Kucerova A, Pesta M. Association between endothelial NO synthase polymorphisms and arterial properties in the general population. *Nitric Oxide*. 2015;44:47-51. https://doi.org/10.1016/j.niox.2014.11.016
26. Snapir A, Scheinin M, Groop LC, Orho-Melander M. The insertion/deletion variation in the α2B-adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2003;2:15.
27. Lima JJ, Feng H, Duckworth L, Wang J, Sylvester JE, Kissoon N, Garg H. Association analyses of adrenergic receptor polymor-

phisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism*. 2007;56(6):757-765. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.01.007

28. Salimi S, Firoozrai M, Nourmohammadi I, Shabani M, Mohebbi A. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *Indian J Med Res*. 2006;124(6):683-688.
29. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Баранова Е.В. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Изд-во Н-Л; 2009. [Baranov VS, Ivashchenko TE, Baranova EV. The genetic passport — the basis of individual and predictive medicine. SPb.: Izd-vo N-L; 2009. (In Russ.)].
30. Горбунова В.Н. Генетика и эпигенетика синтропных заболеваний. *Экологическая генетика*. 2010;8(4):39-43. [Gorbunova VN. Genetics and epigenetics commensal disease. *Aekologicheskaya genetika*. 2010;8(4):39-43. (In Russ.)].
31. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, Van den Brink AM, Saxena PR, Riegger JA, Schunkert H. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation*. 1995;92(6):1387-1388. https://doi.org/10.1161/01.cir.92.6.1387
32. Шулутко Б.И. *Артериальная гипертензия*. СПб.: Сотис; 2001:98-108. [Shulutko BI. *Hypertension*. SPb.: Sotis; 2001:98-108. (In Russ.)].
33. Fox CS, Heard-Costa NL, Vasan RS, Murabito JM, D'Agostino RB, Atwood LD. Genomewide Linkage Analysis of Weight Change in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;15:3197-3201. https://doi.org/10.1210/jc.2004-1752
34. Караулова Ю.Л., Павлова А.В. Моисеев В.С. Изучение клинико-генетических детерминант гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертонией и гипертрофической кардиомиопатией. *Практикующий врач*. 2006;1:58-63. [Karaulova YuL, Pavlov AV, Moiseev VS. The study of the clinical and genetic determinants of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. *Praktikuyushiy vrach*. 2006;1:58-63. (In Russ.)].
35. Zee RY, Bennett CL, Schrader AP, Morris BJ. Frequencies of variants of candidate genes in different age groups of hypertensives. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21(11):925-930. https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1994.tb02468.x
36. Chiang FT, Lai ZP, Chern TH. Lack of association of the angiotensin converting enzyme polymorphism with essential hypertension in a Chinese population. *Am J Hypertens*. 1997;10(2):197-201. https://doi.org/10.1016/s0895-7061(96)00345-7
37. Maeda Y, Ikeda U, Ebata H, Hojo Y, Seino Y, Hayashi Y, Kuroki S, Shimada K. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in hypertensive individuals with parental history of stroke. *Stroke*. 1996;27(9):1521-1523. https://doi.org/10.1161/01.str.27.9.1521
38. O'Donnel CJ, Lindpainter K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ, Myers RH, Levy D Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framyngham Heart Study. *Circulation*. 1998;97(18):1766-1772. https://doi.org/10.1161/01.cir.97.18.1766
39. Glavnik N, Petrovic D. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians. *Folia Biol (Praha)*. 2007;53(2):69-70.
40. Гончарова Л.Н., Бирлюкова Д.В., Федоткина Л.К. Инсерционно-делеционный полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента у лиц с семейной артериальной гипертензией коренного населения Республики Мордовия. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2009;1:26-29. [Goncharova LN, Birlukova DV, Fedotkina LK. Insertion-deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme in patients with familial hypertension indigenous population of the Republic of Mordovia. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2009;1:26-29. (In Russ.)].
41. Fatini C, Guazzelli R, Manetti P, Battaglini B, Gensini F, Vono R, Toncelli L, Zilli P, Capalbo A, Abbate R, Gensini GF, Galanti G. RAS genes influence exercise-induced left ventricular hypertrophy: an elite athletes study. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(11):1868-1872.
42. Байтасова Н.Б., Рысмендиев А.Ж. Генотипы гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ИБС — лиц казахской и уйгурской национальностей. *Клиническая медицина*. 2002;1:23-24. [Baitasova NB, Rysmendiev AZ. The genotypes of angiotensin-converting enzyme gene in patients with coronary artery disease - persons of Kazakh and Uygur nationalities. *Klinicheskaya medicina*. 2002;1:23-24. (In Russ.)].
43. Милосердова О.П., Сломинский П.А., Тарская Л.А. Полиморфные маркеры генов AGT и ACE у якутов. Отсутствие ассоциации с уровнем кровяного давления. *Генетика*. 2001; 37(5):712-715. [Miloserdova OP, Slominskii PA, Tarskaya LA. Polymorphic markers AGT and ACE genes in Yakuts. The lack of association with the blood pressure level. *Genetika*. 2001;37(5):712-715. (In Russ.)].
44. Aquilante CL, Yarandi NH, Cavallari LH, Andrisin TE, Terra SG, Lewis JF, Hamilton KK, Johnson JA. β-Adrenergic receptor gene polymorphisms and hemodynamic response to dobutamine during dobutamine stress echocardiography. *The Pharmacogenomics Journal*. 2008;8(6):408-415. https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500490
45. Levin MC, Marullo S, Muntaner O, Andersson B, Magnusson Y. The myocardium_protective Gly-49 variant of the beta1-adrenergic receptor exhibits of constitutive activity and increased desensitization and down regulation. *J Biol Chemistry*. 2002;277(34):30429-30435. https://doi.org/10.1074/jbc.m200681200
46. Бабенко А.Ю., Костарева А.А., Гринева Е.Н. Вклад распространенных однонуклеотидных полиморфизмов гена β1-адренорецептора в изменения, происходящие в сердечно-сосудистой системе при тиреотоксикозе. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2014;10(2):22-31. [Babenko AYu, Kostareva AA, Grinyova EN. Contribution common single nucleotide polymorphisms β1-adrenoceptor gene in changes in the cardiovascular system in thyrotoxicosis. *Klinicheskaya i aexperimentalnaya tireoidologiya*. 2014;10(2):22-31. (In Russ.)].
47. Ranade K, Jorgenson E, Sheu W, Pei D, Hsiung CA, Chiang F, Botstein D, Risch N. A Polymorphism in the b1-adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am J Hum Genet*. 2002;70(4):935-942. https://doi.org/10.1086/339621
48. Nieminen T. Effects of polymorphisms in beta1-adrenoceptor and alpha-subunit of G protein on heart rate and blood pressure during exercise test. The Finnish Cardiovascular Study. *J Appl Physiol*. 2006;100(2):507-511. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00899.2005
49. Suzuki N, Matsunaga T, Nagasumi K, Yamamura T, Shihara N, Moritani T, Ue H, Fukushima M, Tamon A, Seino Y, Tsuda K, Yasuda K. Alpha(2B)-adrenergic receptor deletion polymorphism associates with autonomic nervous system activity in young healthy Japanese. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1184-1187. https://doi.org/10.1210/jc.2002-021190
50. Snapir A, Heinonen P, Tuomainen TP, Alhopuro P, Karvonen MK, Lakka TA, Nyyssönen K, Salonen R, Kauhanen J, Valkonen V-P, Pesonen U, Koulu M, Scheinin M, Salon JT. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B-adrenergic receptor gene is a novel genetic risk factor for acute coronary events. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(6):1516-1522. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01201-3

51. Vasudevan R, Ismail P, Stanslas J. Association of Insertion/Deletion Polymorphism of Alpha-Adrenoceptor Gene in Essential Hypertension with or without Type 2 Diabetes Mellitus in Malaysian Subjects. *Int J Biol Sci*. 2008;4(6):362-367. https://doi.org/10.7150/ijbs.4.362

52. Zhang H, Li X, Huang J, Li Y, Thijs L, Wang Z, Lu X, Cao K, Xie S, Staessen JA, Wang JG. Cardiovascular and metabolic phenotypes in relation to the ADRA2B insertion/deletion polymorphism in a Chinese population. *J Hypertens*. 2005;23(12):2201-2207. https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000189869.48290.91

53. Baldwin CT, Schwartz F, Baima J, Burzstyn M, DeStefano AL, Gavras I, Handy DE, Joost O, Martel T, Manolis A, Nicolaou M, Bresnahan M, Farrer L, Gavras H. Identification of a polymorphic glutamic acid stretch in the alpha2B-adrenergic receptor and lack of linkage with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1999;12(9):853-857. https://doi.org/10.1016/s0895-7061(99)00070-9

54. Etzel JP, Rana BK, Wen G, Parmer RJ, Schork NJ, O'Connor DT, Insel PA. Genetic variation at the human alpha2B-adrenergic receptor locus: role in blood pressure variation and yohimbine response. *Hypertension*. 2005;45(6):1207-1213. https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000166721.42734.49

55. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*. 1998;64(3):169-172. https://doi.org/10.1006/mgme.1998.2714

56. Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Липин М.А., Поляков А.В. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека. *Вестник новых медицинских технологий*. 2007;10(1):71-73. [Fetisova IN, Dobrolubov AS, Lipin MA, Polyakov AV. Polymorphism of genes of folate metabolism and disease in humans. *Vestnik novych medicinskych technologiy*. 2007;10(1):71-73. (In Russ.)].

57. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2000;151(9):862-877. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010290

58. Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н. Ассоциация наследственных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности у женщин в русской популяции. *Медицинская генетика*. 2005;8:386-391. [Kalashnikova EA, Kokarovceva SN. The Association of hereditary thrombophilia factors to miscarriage in women in the Russian population. *Med Genetika*. 2005;8:386-391. (In Russ.)].

59. Бородулин В.Б., Шевченко О.В., Бычков Е.Н. Значение генетических мутаций в развитии метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012;3(8):751-756. [Borodulin VB, Shevchenko OV, Bychkov EN. The value of genetic mutations in the development of metabolic disorders in hypertensive patients. *Saratovskiy nauchno-medicinskiy gurnal*. 2012;3(8):751-756. (In Russ.)].

60. Metzger IF, Sertório JTC, Tanus-Santos JE. Modulation of nitric oxide formation by endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes. *Free Radical Biology and Medicine*. 2007;43(6):987-992. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.06.012

61. Wang XL, Mahoney MC, Sim AS, Wang J, Wang J, Blangero J, Almasy L, Badenhop RB, Wilcken DE. Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(11):3147-3153. https://doi.org/10.1161/01.atv.17.11.3147

62. Баирова Т.А., Долгих В.В. Взаимосвязь полиморфизма гена эндотелиальной синтазы окиси азота и эссециальной артериальной гипертензии в популяциях Восточной Сибири. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2007;3:64-65. [Bairova TA, Dolgich VV Relationship polymorphism of endothelial nitric oxide synthase and hypertension in populations of Eastern Siberia. *Bulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN*. 2007;3:64-65. (In Russ.)].

63. Granath B, Taylor RR, van Bockxmeer FM, Mamotte CD. Lack of evidence for association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and coronary artery disease in the Australian Caucasian population. *J Cardiovasc Risk*. 2001;8(4):235-241. https://doi.org/10.1177/174182670100800408

64. Nakagami H, Ikeda U, Maeda Y, Yamamoto K, Hojo Y, Kario K, Kuroki S, Shimada K. Coronary artery disease and endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis*. 1999;8(3):191-195.

Поступила 15.06.16