

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331

Полиморфный локус rs652438 гена *MMP12* ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин

М. И. Москаленко¹, И. В. Пономаренко¹,
А. В. Полоников², М. И. Чурносков¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

² Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия

Контактная информация:
Москаленко Мария Ивановна,
НИУ «БелГУ»,
ул. Победы, д. 85, Белгород,
Россия, 308015.
Тел.: +7(4722)30–12–11.
E-mail: Mariam31011989@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
17.07.18 и принята к печати 12.12.18.

Резюме

Цель исследования — изучить ассоциации полиморфных локусов rs243865 *MMP2*, rs17577 *MMP9*, rs652438 *MMP12* с развитием артериальной гипертензии (АГ) у женщин Центрального Черноземья России. **Материалы и методы.** Проведено исследование 584 женщин: 375 больных АГ и 209 лиц контрольной группы. Анализ полиморфных локусов металлопротеиназ проводили с помощью real-time полимеразно-цепной реакции методом TaqMan-зондов. Статистический анализ осуществляли в программе STATISTICA for Windows 10.0. Предикторное значение несинонимичных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) оценивали с помощью программы Sorting Tolerant From Intolerant (<http://sift.jcvi.org>), регуляторный потенциал анализировали с использованием программного обеспечения HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org>). Влияние полиморфных локусов на экспрессию генов определяли по данным проекта Genotype-Tissue Expression (<http://www.gtexportal.org>). **Результаты.** Установлены значимые ассоциации локуса rs652438 *MMP12* с возникновением АГ у женщин. Полиморфный вариант G (отношение шансов (ОШ) = 1,86, 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) = 1,02–3,45, $p = 0,04$) и генотип GA (ОШ = 2,04, 95 % ДИ = 1,06–3,98, $p = 0,03$) rs652438 ассоциированы с высоким риском развития АГ у их носителей. Установлен протективный эффект генотипа AA rs652438 в отношении риска возникновения АГ (ОШ = 0,50, 95 % ДИ = 0,26–0,95, $p = 0,03$). Высказано предположение, что в основе выявленных ассоциаций лежат эпигенетические эффекты rs652438 *MMP12*. Локус является несинонимичным (SIFT Score = 0,01), расположен в области модифицированных белков-гистонов, маркирующих промоторы (H3K9 ac) и энхансеры (H3K4me1, H3K27 ac), а также находится в неравновесии по сцеплению ($r^2 = 0,95$) с ОНП, влияющими на уровень экспрессии гена *MMP12*.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, матриксные металлопротеиназы, однонуклеотидный полиморфизм

Для цитирования: Москаленко М. И., Пономаренко И. В., Полоников А. В., Чурносков М. И. Полиморфный локус rs652438 гена *MMP12* ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):60–65. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65

Polymorphic locus rs652438 of the *MMP12* gene is associated with the development of hypertension in women

M. I. Moskalenko¹, I. V. Ponomarenko¹,
A. V. Polonikov², M. I. Churnosov¹

¹ Belgorod State National Research University,
Belgorod, Russia

² Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Corresponding author:

Maria I. Moskalenko,
Belgorod State National
Research University,
85 Pobedy street, Belgorod,
308015 Russia.
Phone: +7(4722)30-12-11.
E-mail: Mariam31011989@yandex.ru

Received 17 July 2018;
accepted 12 December 2018.

Abstract

Objective. To study the association of polymorphic loci rs243865 *MMP2*, rs17577 *MMP9*, rs652438 *MMP12* with the development of arterial hypertension (HTN) in women of the Central Chernozem Region of Russia. **Design and methods.** A total of 584 women were examined: 375 HTN patients and 209 controls. Analysis of the polymorphic loci of metalloproteinases was performed using real-time polymerase-chain reaction (PCR). Statistical analysis was carried out using software “STATISTICA for Windows 10.0”. The predictive value of the non-synonymous single nucleotide polymorphism (SNP) was estimated using the Sorting Tolerant From Intolerant software (<http://sift.jcvi.org/>). The regulatory potential of polymorphic loci was analyzed in the HaploReg software (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org>). The effect of SNP on gene expression was studied using the data of the Genotype-Tissue Expression project (<http://www.gtexportal.org/>). **Results.** We found an association of the locus rs652438 *MMP12* with the occurrence of HTN in women. Polymorphic variant G (odds ratio (OR) = 1,86, 95 % confidence interval (CI) = 1,02–3,45, $p = 0,04$) and genotype GA (OR = 2,04, 95 % CI = 1,06–3,98, $p = 0,03$) of rs652438 are associated with the high risk of HTN development. The genotype AA rs652438 demonstrates a protective effect regarding the risk of HTN occurrence (OR = 0,50, 95 % CI = 0,26–0,95, $p = 0,03$). We assume that the epigenetic effects of rs652438 *MMP12* underlie the identified associations. The locus rs652438 *MMP12* is nsSNP and has a SIFT Score = 0,01. This polymorphism is located in histones region marking promoters (H3K9 ac) and enhancers (H3K4me1, H3K27 ac). The locus is in linkage disequilibrium ($r^2 = 0,95$) with SNP that affect the expression level of the *MMP12* gene.

Key words: hypertension, matrix metalloproteinases, single nucleotide polymorphism

For citation: Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. 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. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается острой проблемой современного здравоохранения ввиду широкой распространенности и наличия серьезных осложнений [1, 2]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, повышенные значения артериаль-

ного давления (АД) регистрируются у 43,5 % россиян, при этом в возрастной группе от 40 до 60 лет 2/3 всех больных АГ составляют женщины [3, 4].

АГ характеризуется существенным вкладом в ее развитие генетических факторов — от 20 до 55 % в разных этнических группах [5]. В связи с этим

проведено значительное количество исследований, посвященных выявлению ассоциаций между полиморфными вариантами различных генов и риском развития АГ [6–10]. Одним из потенциальных генетических факторов риска является полиморфизм матриксных металлопротеиназ (ММП) [11]. По данным The Human Gene Database, гены ММП кодируют Zn-зависимые протеазы, отвечающие за деградацию компонентов внеклеточного матрикса, вазоактивных медиаторов и молекул, участвующих в клеточной сигнализации (<http://www.genecards.org/>). Мателлопротеиназы играют ключевую роль в сосудистом ремоделировании, что имеет существенное значение в этиопатогенезе АГ [12]. В связи с этим представляется актуальным изучение влияния полиморфных вариантов генов ММП на восприимчивость к данному заболеванию.

Цель исследования — изучить ассоциации полиморфных локусов rs243865 ММП2, rs17577 ММП9, rs652438 ММП12 с развитием АГ у женщин Центрального Черноземья России.

Материалы и методы

В исследование включены 584 женщины: 375 больных АГ и 209 лиц контрольной группы. Пациентки с АГ включались в исследование только после подтверждения соответствующего диагноза при помощи лабораторно-инструментальных и клинических методов обследования в соответствии с диагностическими рекомендациями ВНОК [2]. Критерии включения в группу больных с АГ: 1) систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.; 2) отсутствие у респондента симптоматических и вторичных гипертензий, печеночной и почечной недостаточности. Критерии включения в контрольную группу: 1) систолическое АД < 140 мм рт. ст. и диастолическое АД < 90 мм рт. ст.; 2) отсутствие в анамнезе аутоиммунных, онкологических заболеваний, метаболического синдрома. В группы для исследования включались русские женщины, уроженки Центрального Черноземья России [13], не состоящие между собой в родстве. Формирование исследуемых выборок проводилось с 2013 по 2016 год на базе кардиологического отделения ОГБУЗ БОКБ Святителя Иоасафа. Группы больных АГ и контроля были сопоставимы по возрасту ($58,80 \pm 9,64$ и $58,17 \pm 9,30$ года соответственно) по U-критерию Манна–Уитни ($p = 0,43$). Проведение исследования осуществлялось Белгородского государственного национального исследовательского университета. Информированное согласие на проведение настоящего исследования получено от всех женщин.

Всем пациенткам с АГ и женщинам группы контроля проводилось генотипирование трех однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs243865 ММП2, rs17577 ММП9 и rs652438 ММП12. Данные маркеры выбраны для исследования согласно представленным ранее критериям [14] в связи с их значимым регуляторным потенциалом и влиянием на экспрессию генов (согласно базе данных HaploReg (v.4.1.) <http://archive.broadinstitute.org/>).

Материалом для исследования послужила геномная ДНК, выделенная из образцов венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Исследование полиморфных локусов ММП осуществлялось с помощью полимеразной цепной реакции на термоциклере CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad Laboratories, Inc., US) с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов, синтезированных ООО «Синтол» (Россия).

Для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому по уравнению Харди–Вайнберга использовали критерий χ^2 . Частоты аллелей и генотипов в исследуемых выборках больных и контроля анализировали в таблицах сопряженности 2×2 с помощью χ^2 -критерия с поправкой Йетса на непрерывность. Расчеты осуществляли в программе STATISTICA for Windows 10.0. Направленность ассоциаций полиморфных локусов с развитием АГ оценивали по показателю отношения шансов (ОШ) и его 95-процентного доверительного интервала (95 % ДИ).

Определение и оценку предикторного значения несинонимичных полиморфных локусов (ОНП) проводили с помощью программного обеспечения SIFT (Sorting Tolerant From Intolerant) (<http://sift.jcvi.org/>). Регуляторный потенциал полиморфных маркеров анализировали с использованием программы HaploReg (v4.1) () [15]. Влияние полиморфизма на экспрессию генов (*cis*-eQTL) оценивали по данным проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) [16]. Анализировались данные с $p < 8 \times 10^{-5}$, $p_{FDR} \leq 0,05$. Характер связи аллельных вариантов ОНП с транскрипционной активностью генов определяли по коэффициенту линейной регрессии (β), характеризующему изменение нормализованного показателя экспрессии гена на один полиморфный вариант (<http://www.gtexportal.org/>).

Результаты

Наблюдаемое распределение генотипов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга для всех изученных полиморфных локусов ($p > 0,05$). Частоты аллелей и генотипов rs243865 ММП2, rs17577 ММП9, rs652438 ММП12 среди больных АГ и женщин

группы контроля приведены в таблице. Установлены значимые ассоциации с возникновением заболевания полиморфного локуса rs652438 *MMP12*. Выявлено, что частота полиморфного варианта G rs652438 среди женщин с АГ в 1,81 раза выше, чем в контрольной группе (ОШ = 1,86, $p = 0,04$). Также установлено статистически значимое преобладание гетерозиготного генотипа GA в группе пациенток с АГ ($p = 0,03$), таким образом, носительство даже одного аллеля G по локусу rs652438 *MMP12* повышает риск развития заболевания у его носителей (ОШ = 2,04). Частота генотипа AA по анализируемому локусу, напротив, выше в группе здоровых женщин ($p = 0,05$), по сравнению с больными АГ, этот генотип оказывает протективный эффект в отношении развития АГ (ОШ = 0,50). При анализе вовлеченности в развитие АГ полиморфных локусов rs243865 *MMP2* и rs17577 *MMP9* значимых различий не установлено ($p > 0,05$).

Обсуждение

Нами выявлены ассоциации однонуклеотидного полиморфизма металлопротеиназы 12 с развитием АГ у женщин. Половой диморфизм в ассоциациях полиморфизмов *MMP* с возникновением АГ показаны в работах Е. Giannakos и соавторов (2016) и Т. Djuric и соавторов (2005) [17, 18]. Следует от-

метить, что в ряде исследований показаны половые различия в вовлеченности генов-кандидатов в формирование и других мультифакториальных заболеваний, таких как инсульт, инфаркт и другие [19–21].

Полиморфный локус rs652438 гена *MMP12* является несинонимичным ОНП (<http://sift.jcvi.org/>) и определяет замену аспарагина на серин в позиции (Asn357Ser) в экзоне 8 гена *MMP12* (11q22.3). Данная аминокислотная замена имеет SIFT Score = 0,01, что характеризует ее предикторное значение как “DELETTERIOUS” (SIFT Score $\leq 0,05$). Согласно данным литературы, замена Asn357Ser сопровождается изменением конформации полипептида и ведет к снижению функциональной активности фермента [22]. С помощью онлайн-сервиса HaploReg (v4.1) установлено, что полиморфный локус rs652438 гена *MMP12* расположен в регионе модифицированных гистонов, маркирующих энхансеры (H3K4me1) в мезенхимальных стволовых клетках, адипоцитах, гладкой и скелетной мускулатуре, а также «активные» энхансеры (H3K27 ac) и промоторы (H3K9 ac) в аорте, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и другом (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>). При анализе *in silico* нами установлено, что однонуклеотидный полиморфизм rs652438 гена *MMP12* находится

Таблица

ЧАСТОТЫ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Локус	Аллели, генотипы	Больные АГ (n = 375) абс. (%)	Контрольная группа (n = 209) абс. (%)	ОШ (95 % ДИ)	p
rs17577 <i>MMP9</i>	A	143 (19,32%)	89 (21,61%)	0,87 (0,63–1,18)	0,40
	G	597 (80,68%)	323 (78,39%)	1,15 (0,84–1,56)	
	AA	10 (2,70%)	9 (4,37%)	0,84 (0,31–2,30)	0,89
	AG	123 (33,24%)	71 (34,47%)	0,95 (0,65–1,37)	0,84
	GG	237 (64,05%)	126 (61,16%)	1,13 (0,78–1,63)	0,55
rs243865 <i>MMP2</i>	C	577 (76,93%)	328 (78,85%)	0,89 (0,66–1,21)	0,50
	T	173 (23,07%)	88 (21,15%)	1,11 (0,83–1,51)	
	CC	227 (60,53%)	131 (62,98%)	0,90 (0,63–1,30)	0,62
	CT	123 (32,80%)	66 (31,73%)	1,05 (0,72–1,53)	0,86
	TT	25 (6,67%)	11 (5,29%)	1,28 (0,59–2,83)	0,63
rs652438 <i>MMP12</i>	G	52 (6,97%)	16 (3,86%)	1,86 (1,02–3,45)	0,04*
	A	694 (93,03%)	398 (96,14%)	0,54 (0,29–0,98)	
	GG	2 (0,54%)	1 (0,48%)	1,11 (0,08–3,67)	0,99
	GA	48 (12,87%)	14 (6,76%)	2,04 (1,06–3,98)	0,03*
	AA	323 (86,59%)	192 (92,76%)	0,50 (0,26–0,95)	0,03*

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; p — уровень значимости; * — значимые различия.

в сильном неравновесии по сцеплению ($r^2 = 0,95$) с локусами, влияющими на уровень экспрессии гена *MMP12* в селезенке: rs476391 ($p < 1,4 \times 10^{-5}$, $FDR \leq 0,05$), rs662028 ($p < 1,6 \times 10^{-5}$, $FDR \leq 0,05$), rs74926032 ($p < 1,7 \times 10^{-7}$, $FDR \leq 0,05$) (<http://www.gtexportal.org/>). Выявленные эпигенетические эффекты могут быть медико-биологической основой вовлеченности в развитие АГ rs652438 гена *MMP12*.

По данным базы GeneCards, этот ген кодирует фермент матриксную металлопротеиназу 12 (эластаза макрофагов), который обладает высокой эластолитической активностью и отвечает за деградацию фибронектина, ламинина, витронектина, коллагена IV типа и гепарансульфата. Эластаза макрофагов участвует в эмбриогенезе, ангиогенезе, процессах воспаления, ремоделирования и регенерации [22]. Согласно литературным данным, изменение экспрессии *MMP12* сопровождается нарушением артериального ремоделирования и развитием сердечно-сосудистых заболеваний [23]. Обнаруженные в данной работе ассоциации полиморфного локуса rs652438 с восприимчивостью к АГ согласуются с медико-биологическими эффектами фермента, кодируемого геном *MMP12*, и другими ассоциативными исследованиями. В работе S. Jorgmsjo и соавторов (2000) установлено, что полиморфный вариант А по локусу rs652438 модулирует аффинность связывания с транскрипционными факторами и ассоциирован с повышенной экспрессией гена *MMP12* [24]. Показано, что ОНП rs652438 вовлечен в развитие сердечно-сосудистых заболеваний: ишемического инсульта на фоне АГ у населения Европы (ОШ = 2,54, $p = 0,004$) и Африки (ОШ = 5,77, $p = 0,0001$) [25], ишемической болезни сердца у больных АГ у американского населения (ОШ = 2,47, $p = 0,01$) [26], а также аневризмы аорты у итальянского населения (ОШ = 2,8, $p = 0,008$) [27].

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о значимой роли полиморфного локуса rs652438 гена *MMP12* в возникновении АГ у женщин. Установлено, что аллель G и генотип AG являются факторами риска развития АГ (ОШ = 1,86 и ОШ = 2,04, соответственно), а генотип AA оказывает протективное действие на формирование заболевания (ОШ = 0,50). Полиморфный локус rs652438 *MMP12* является несинонимичным (Asn357Ser, 11q22.3) и имеет значимый регуляторный потенциал — расположен в регионе гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры, а также сцеплен с ОНП, влияющими на уровень экспрессии гена *MMP12*. Эти данные подтверждают положение

о вовлеченности матриксных металлопротеиназ в процессы артериального ремоделирования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37–55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5
2. Бритов А. Н., Поздняков Ю. М. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):57. [Britov AN, Pozdnyakov YM. Cardiovascular prevention. National recommendations. VNOK. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011; 10(6):57. In Russian].
3. Чазова И. Е., Беленков Ю. Н., от имени исследовательской группы. От идеи к клинической практике: первые результаты Российского национального исследования оптимального снижения АД (РОСА). *Consilium Medicum* (прил.) 2004;6(2):18–23. [Chazova IE, Belenkov JuN, on behalf of investigators. From idea to clinical practice: first results of Russian National Study of optimal decreasing of blood pressure (ROSA). *Consilium Medicum* (Suppl.) 2004;6(2):18–23. In Russian].
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
5. Anthony D, George P, Eaton CB. Cardiac risk factors: biomarkers and genetic tests to determine cardiovascular risk. *FP Essent*. 2014;421:11–15.
6. Polonikov A, Bykanova M, Ponomarenko I, Sirotina S, Bocharova A, Vagaytseva K et al. The contribution of CYP2C gene subfamily involved in epoxigenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(4):306–311. doi:10.1080/10641963.2016.1246562
7. Guo S, Chen W, Yang Y, Yang Z, Cao M. Association between 1019C/T polymorphism in the connexin 37 gene and essential hypertension. *Heart Lung Circ*. 2014;23(10):924–929. doi:10.1016/j.hlc.2014.02.016
8. Wang X, Sun Q, Huang Y, Hu Y, Tang J, Lin Y et al. Association between CACNB2 gene polymorphisms and essential hypertension. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2013;30(3):340–344. doi:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.03.020
9. Chen YL, Li TJ, Hao Y, Wu BG, Li H, Geng N et al. Association of rs2271037 and rs3749585 polymorphisms in CORIN with susceptibility to hypertension in a Chinese Han population: a case-control study. *Gene*. 2018;20(651):79–85. doi:10.1016/j.gene.2018.01.080
10. Xie X, Shi X, Xun X, Rao L. Endothelial nitric oxide synthase gene single nucleotide polymorphisms and the risk of hypertension: a meta-analysis involving 63,258 subjects. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(2):175–182. doi:10.1080/10641963.2016.1235177
11. Москаленко М. И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор). Научный результат. Медицина

- и фармация. 2018;4(1):53–69 doi:10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69 [Moskalenko MI. The involvement of genes of matrix metalloproteinases in the development of arterial hypertension and its complication (review). Research Result. Medicine and Pharmacy. 2018;4(1):53–69. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69 In Russian].
12. Sakowicz A, Fendler W, Lelonek M, Sakowicz B, Pietrucha T. Genetic polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients under 45 years of age. *Biochemical Genetics*. 2013;51(3–4):230–242. doi:10.1007/s10528-012-9558-5
13. Рудых Н. А., Сиротина С. С. Генетические соотношения русских и украинских популяций Белгородской области. Научный результат. Медицина и фармация. 2015;4(3):72–79. doi:10.18413/2313-8955-2015-1-3-72-79 [Rudyh NA, Sirotina SS. Genetic interrelations of Russian and Ukrainian populations of Belgorod region. Nauchnyy Rezultat. Meditsina i Farmatsiya = Research Result. Medicine and Pharmacy. 2015;4(3):72–79. doi:10.18413/2313-8955-2015-1-3-72-79 In Russian].
14. Пономаренко И. В. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(2):40–54. doi:18413/2313-8955-2018-4-2-0-5 [Ponomarenko IV. Selection of polymorphic loci for analysis of associations in genetic-epidemiological researches. Nauchnyy Rezultat. Meditsina i Farmatsiya = Research Result. Medicine and Pharmacy. 2018;4(2):40–54. doi:18413/2313-8955-2018-4-2-0-5 In Russian].
15. 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 Res*. 2016;44(D1):877–881. doi:10.1093/nar/gkv1340
16. The GTEx Consortium. Genetic effects on gene expression across human tissues. *Nature*. 2017;550(7675):204–213. doi:10.1038/nature24277
17. Giannakos E, Vardali E, Bartekova M, Fogarassyova M, Barancik M, Radosinska J. Changes in activities of circulating MMP-2 and MMP-9 in patients suffering from heart failure in relation to gender, hypertension and treatment: a cross-sectional study. *Physiol Res*. 2016;19(65):149–52.
18. Djuric T, Zivkovic M, Stankovic A, Mecanin S, Alavantic D. Endothelial NOS G894 T and MMP-3 5A/6A gene polymorphisms and hypertension in Serbian population. *J Clin Lab Anal*. 2005;19(6):241–246. doi:10.1002/jcla.20085
19. Alehagen U, Olsen RS, Lanne T, Matussek A, Wagsater D. PDGF-D gene polymorphism is associated with increased cardiovascular mortality in elderly men. *BMC Medical Genetics*. 2016;17(1):62. doi:10.1186/s12881-016-0325-z
20. Gammelmark A, Nielsen MS, Lundbye-Christensen S, Tjonneland A, Schmidt EB, Overvad K. Common polymorphisms in the 5-lipoxygenase pathway and risk of incident myocardial infarction: a Danish case-cohort study. *PLoS ONE*. 2016;11(11):e0167217. doi:10.1371/journal.pone.0167217
21. Азарова Ю. Э., Клесова Е. Ю., Конопля А. И., Полоников А. В. Роль полиморфизмов генов глутаматцистеинлигазы в развитии сахарного диабета 2-го типа у жителей Курской области. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4 (1):39–52 doi:10.18413/2313-8955-2018-4-1-39-52 [Azarova YE, Klyosova EY, Konoplya AI, Polonikov AV. The role of polymorphisms of glutamate-cysteine ligase in type 2 diabetes mellitus susceptibility in Kursk population. Nauchnyy Rezultat. Meditsina i Farmatsiya = Research Result. Medicine and Pharmacy. 2018;4(1):39–52. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-1-39-52 In Russian].
22. Chang JJ, Stanfill A, Pourmotabbed T. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in ischemic stroke. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1323. doi:10.3390/ijms17081323
23. Song Y, Xie Y, Liu F, Zhao C, Yu R, Ban S et al. Expression of matrix metalloproteinase-12 in aortic dissection. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:34. doi:10.1186/1471-2261-13-34
24. Jormsjo S, Ye S, Moritz J, Walter DH, Dimmeler S, Zeiher AM. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-12 gene activity is associated with coronary artery luminal dimensions in diabetic patients with manifest coronary artery disease. *Circ Res*. 2000;86(9):998–1003. doi:10.1161/01.RES.86.9.998
25. Zhang G, Li W, Guo Y, Li D, Liu Y, Xu S. MMP Gene polymorphisms, MMP-1 –1607 1G/2G, –519 A/G, and MMP-12 –82 A/G, and ischemic stroke: a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(1):140–152. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.08.021
26. Lynch AI, Eckfeldt JH, Davis BR, Ford CE, Boerwinkle E, Leisencker-Foster C et al. Gene panels to help identify subgroups at high and low risk of CHD among those randomized to antihypertensive treatment: The GenHAT Study. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(5):355–366. doi:10.1097/FPC.0b013e3283516ff8
27. Fiotti N, Calvagna C, Sgorlon G, Altamura N, Pitacco P, Zamolo F et al. Multiple sites of vascular dilation or aneurysmal disease and matrix metalloproteinase genetic variants in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2018;67(6):1727–1735. doi:10.1016/j.jvs.2017.09.047

Информация об авторах

Москаленко Мария Ивановна — кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института НИУ «БелГУ»;

Пonomarenko Ирина Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института НИУ «БелГУ»;

Полоников Алексей Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, директор НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии КГМУ;

Чурносков Михаил Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института НИУ «БелГУ».

Author information

Maria I. Moskalenko, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State University;

Irina V. Ponomarenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State University;

Alexey V. Polonikov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Director, Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University;

Mikhail I. Churnosov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Biomedical Disciplines, Medical Institute, Belgorod State University.