

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 575.113:616.12-008.331

Роль ген-генных и генно-средовых взаимодействий полиморфных локусов *ММР* в формировании артериальной гипертензии у женщин

М. И. Москаленко¹, И. В. Пономаренко¹,
И. Н. Верзилина¹, О. А. Ефремова¹, А. В. Полоников²

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

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

Контактная информация:

Москаленко Мария Ивановна,
ФГАОУ ВО «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет»,
ул. Победы, д. 85, Белгород, Россия,
308015.
Тел.: 8(4722 30–13–83.
E-mail: mariam31011989@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
22.10.19 и принята к печати 01.08.20.

Резюме

Цель исследования — изучить роль ген-генных и генно-средовых взаимодействий полиморфизмов матриксных металлопротеиназ с ожирением и курением при формировании артериальной гипертензии (АГ) у женщин. **Материалы и методы.** В исследование включены данные генотипирования семи полиморфных локусов *ММР* — rs3025058, rs11568818, rs1320632, rs11225395, rs652438, rs243865, rs17577 у 375 пациенток с АГ и 209 женщин контрольной группы. Ген-генные и генно-средовые взаимодействия, вовлеченные в формирование гипертензии, выявлялись с использованием метода снижения размерности MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) в модификации Model-Based-MDR (MB-MDR, vers. 2.6). Результаты визуализировались в программе MDR vers. 3.0.2 (<http://sourceforge.net/projects/mdr>). **Результаты.** Установлено 8 ассоциированных с формированием АГ у женщин моделей ген-генных взаимодействий ($p_{\text{perm}} \leq 0,05$), основу которых составляют однонуклеотидные полиморфизмы rs652438 *ММР12*, rs1320632 *ММР8*, rs3025058 *ММР3* и rs11568818 *ММР7*. Выявлено 8 моделей генно-средовых взаимодействий локусов *ММР* с ожирением и курением ($p_{\text{perm}} < 0,002$), в большинство которых входит полиморфный локус rs243865 *ММР2*. В рамках выявленных моделей установлены комбинации генотипов высокого ($\beta = 0,76–2,06$) и низкого ($\beta = -0,37–-1,23$) риска развития АГ. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфные варианты *ММР* и средовые факторы имеют синергетический эффект при формировании восприимчивости к АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, матриксные металлопротеиназы, однонуклеотидный полиморфизм

Для цитирования: Москаленко М. И., Пономаренко И. В., Верзилина И. Н., Ефремова О. А., Полоников А. В. Роль ген-генных и генно-средовых взаимодействий полиморфных локусов *ММР* в формировании артериальной гипертензии у женщин. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):518–525. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-518-525

The role of gene-gene and gene-environment interactions of polymorphic locuses of *MMPs* in the formation of hypertension in women

M. I. Moskalenko¹, I. V. Ponomarenko¹,
I. N. Verzilina¹, O. A. Efremova¹, A. V. Polonikov²

¹ Belgorod State University, Belgorod, Russia

² Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Corresponding author:

Maria I. Moskalenko,
Belgorod State University,
85 Pobedy street, Belgorod,
308015 Russia.
Phone: 8(4722)30–13–83.
E-mail: mariam31011989@yandex.ru

Received 22 October 2019;
accepted 1 August 2020.

Abstract

Objective. To study the role of gene-gene and gene-environment interactions of polymorphisms of matrix metalloproteinases with obesity and smoking in the formation of hypertension (HTN) in women. **Design and methods.** The study included genotyping data for seven polymorphic loci of *MMPs* — rs3025058, rs11568818, rs1320632, rs11225395, rs652438, rs243865 and rs17577 in 375 patients with HTN and 209 women in the controls. Genetic and environmental interactions involved in the HTN formation were detected using the Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) method in Model-Based-MDR modification (MB-MDR vers. 2.6). The results were visualized in the MDR vers. 3.0.2 (<http://sourceforge.net/projects/mdr>). **Results.** Eight models of gene-gene interactions associated with the HTN formation in women ($p_{\text{perm}} \leq 0,05$) have been identified which are based on SNPs rs652438 *MMP12*, rs1320632 *MMP8*, rs3025058 *MMP3* and rs11568818 *MMP7*. Eight models of interactions of locuses of *MMPs* with obesity and smoking ($p_{\text{perm}} < 0,002$) were identified. Most of models include the polymorphic locus rs243865 *MMP2*. For the identified models, combinations of high ($\beta = 0,76\text{--}2,06$) and low ($\beta = -0,37\text{--}-1,23$) risk of developing HTN were established. **Conclusions.** Our findings suggest that the polymorphic variants of *MMPs* and environmental factors have a synergistic effect in the formation of susceptibility to HTN.

Key words: hypertension, matrix metalloproteinases, single nucleotide polymorphism

For citation: Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Verzilina IN, Efremova OA, Polonikov AV. The role of gene-gene and gene-environment interactions of polymorphic locuses of *MMPs* in the formation of hypertension in women. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(5):518–525. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-518-525

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, в числе которых артериальная гипертензия (АГ), являются важнейшей медико-социальной проблемой. Распространенность АГ в Российской Федерации превышает 43 %, при этом в старшей возрастной группе две трети больных составляют женщины [1].

Вклад генетических факторов в развитие АГ в разных популяциях составляет 20–55 % [2]. В ассоциативных исследованиях установлено значительное количество генов-кандидатов, вовлеченных в фор-

мирование АГ [3–5]. Так, ранее было установлено, что в формирование АГ у женщин вовлечены полиморфные локусы генов матриксных металлопротеиназ (*MMP*) [6–8]. Металлопротеиназы участвуют в артериальном ремоделировании и играют четкую пространственную и временную роль, которая обеспечивает нормальную физиологию сердца и сосудов [9]. Значительный вклад в развитие АГ вносят средовые факторы, такие как ожирение [10] и курение [11]. Однако работы, посвященные изучению ген-генных и генно-средовых взаимодействий при

развитии АГ, немногочисленны и противоречивы [12, 13], что диктует необходимость дальнейших исследований.

Цель исследования — изучить вклад ген-генных и генно-средовых взаимодействий полиморфных маркеров *MMP* с ожирением и курением при формировании АГ у женщин.

Материалы и методы

В настоящее исследование включены данные генотипирования семи полиморфных локусов *MMP* — rs3025058, rs11568818, rs1320632, rs11225395, rs652438, rs243865, rs17577 у 375 пациенток с АГ и 209 женщин контрольной группы, которые были получены нами ранее [7, 8]. Диагноз «артериальная гипертензия» подтверждался при помощи лабораторных, инструментальных и клинических методов обследования в соответствии с рекомендациями Всемирного научного общества кардиологов по диагностике и лечению АГ (2010). Критерии включения в исследуемые группы, а также клинические характеристики пациенток с АГ и женщин группы контроля опубликованы нами

ранее [7, 8]. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен Этическим комитетом медицинского института НИУ «БелГУ» (Протокол № 8 от 10 апреля 2013 года). От всех женщин получено информированное согласие на проведение настоящего исследования.

Анализ ген-генных и генно-средовых взаимодействий, ассоциированных с развитием АГ у женщин, проводили с использованием метода снижения размерности MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) в модификации Model-Based-MDR (MB-MDR, vers. 2.6). Осуществляли тестирование двух-, трех- и четырехфакторных комбинаций с учетом ковариат. В работу включались модели, демонстрирующие наибольшие статистики Вальда и уровень значимости. Результаты валидировались при помощи пермутационного теста (выполнялось 1000 пермутаций), статистически значимыми считались модели с $p_{perm} < 0,05$. Визуализацию генно-средовых взаимодействий в виде дендрограмм и графов, а также оценку их характера и силы проводили методом

Таблица 1

НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ МОДЕЛИ ГЕН-ГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН (n = 584)

№	Модель ген-генных взаимодействий	NH	betaH	WH	NL	betaL	WL	p (p_{perm})
Двухлокусные модели								
1	rs652438 <i>MMP12</i> × rs17577 <i>MMP9</i>	1	1,09	6,93	0	NA	NA	0,008 (0,035)
2	rs652438 <i>MMP12</i> × rs1320632 <i>MMP8</i>	1	0,98	6,84	1	−0,58	5,11	0,009 (0,028)
3	rs652438 <i>MMP12</i> × rs3025058 <i>MMP3</i>	2	1,01	8,51	1	−0,37	3,05	0,003 (0,014)
4	rs652438 <i>MMP12</i> × rs243865 <i>MMP2</i>	1	1,22	6,87	1	−0,37	4,00	0,009 (0,030)
5	rs11225395 <i>MMP8</i> × rs1320632 <i>MMP8</i>	1	0,39	3,41	2	−0,58	8,02	0,005 (0,036)
Трехлокусные модели								
6	rs1320632 <i>MMP8</i> × rs11568818 <i>MMP7</i> × rs3025058 <i>MMP3</i>	2	0,79	8,48	4	−1,29	20,57	0,00001 (0,001)
Четырехлокусные модели								
7	rs11225395 <i>MMP8</i> × rs1320632 <i>MMP8</i> × rs11568818 <i>MMP7</i> × rs3025058 <i>MMP3</i>	2	1,62	6,59	5	−1,47	22,98	0,00002 (0,002)
8	rs652438 <i>MMP12</i> × rs1320632 <i>MMP8</i> × rs11568818 <i>MMP7</i> × rs3025058 <i>MMP3</i>	0	NA	NA	4	−1,34	21,12	0,00004 (0,002)

Примечание: данные получены методом MB-MDR с учетом коррекции на ковариаты; NH — количество значимых сочетаний генотипов, ассоциированных с повышенным риском развития артериальной гипертензии; beta H — коэффициенты логистической регрессии для рискованных сочетаний генотипов и средовых факторов; WH — статистики Вальда для рискованных сочетаний генотипов; NL — число значимых сочетаний генотипов, ассоциированных с низким риском развития заболевания; beta L — коэффициенты логистической регрессии для протективных сочетаний генотипов; WL — статистики Вальда для протективных сочетаний генотипов; p_{perm} — уровень значимости моделей после проведенного пермутационного теста (выполнено 1000 пермутаций) с учетом коррекции на ковариаты.

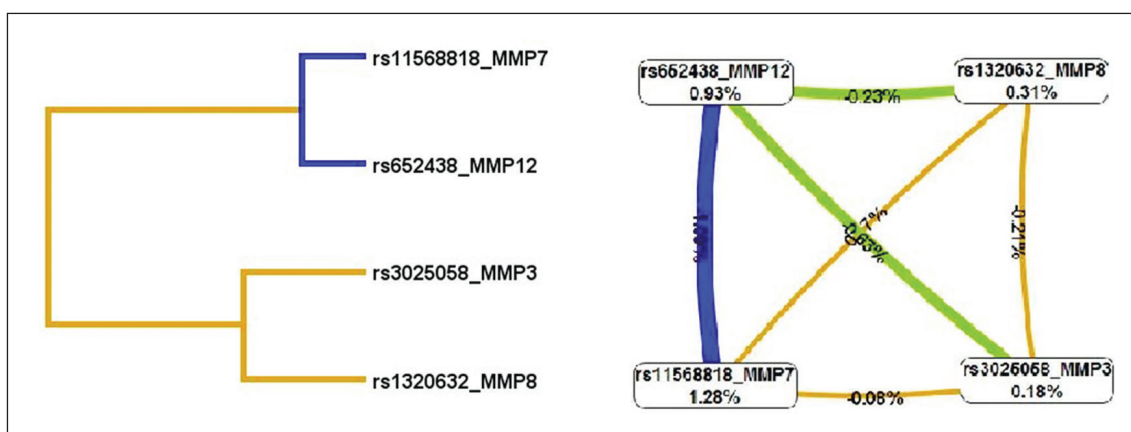
MDR (программа MDR, vers. 3.0.2) (<http://sourceforge.net/projects/mdr>) [14].

Результаты

Распределение частот аллелей и генотипов в обследованных группах для всех изученных полиморфных маркеров соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$) (представлено нами ранее) [7, 8]. С использованием метода MB-MDR установлено 8 наиболее значимых моделей ген-генных взаимодействий, ассоциированных с формированием АГ у женщин, в том числе 5 моделей двухлокусных взаимодействий, 1 — трехлокусных и 2 — четырехлокусных ($p_{\text{perm}} < 0,05$) (табл. 1). Следует отметить, что в наибольшее количество моделей ген-генных взаимодействий входят rs652438 *MMP12* (в составе 5 моделей), rs1320632 *MMP8* (в 5 моделях), rs3025058 *MMP3* (в 4 моделях) и rs11568818 *MMP7* (в 3 моде-

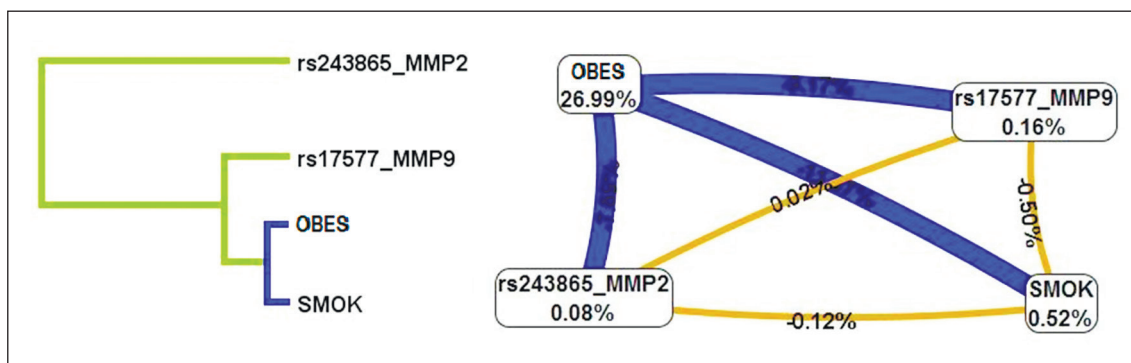
лях). При этом rs3025058 *MMP3* и rs1320632 *MMP8* участвуют в формировании моделей всех рассмотренных уровней (двух-, трех- и четырехлокусных). Трехлокусная модель, включающая rs3025058 *MMP3*, rs1320632 *MMP8* и rs11568818 *MMP7*, демонстрирует наиболее высокий уровень значимости ($p = 0,00001$, $p_{\text{perm}} = 0,001$) и высокие статистики Вальда ($WH = 8,48$, $WL = 20,57$). На рисунке 1 представлены дендрограмма и граф, визуализирующие характер ген-генных взаимодействий в рамках данной модели. Характер взаимодействия между rs652438 *MMP12* и rs11568818 *MMP7* — выражено антагонистический (–1,09 % энтропии), между rs652438 *MMP12* и локусами rs3025058 *MMP3* и rs1320632 *MMP8* — умеренно антагонистический (–0,63 % и –0,23 % энтропии соответственно), а между rs3025058 *MMP3*, rs1320632 *MMP8* и rs11568818 *MMP7* — аддитивный (–0,07 — –0,21 % энтропии).

Рисунок 1. Дендрограмма и граф ген-генных взаимодействий *MMP* при развитии артериальной гипертензии у женщин



Примечание: цвет линий отражает характер взаимодействия между *MMP* при формировании фенотипа: синий — выраженный антагонизм, зеленый — умеренный антагонизм, коричневый — аддитивное взаимодействие. Сила и направленность взаимодействия выражены в % энтропии.

Рисунок 2. Дендрограмма и граф генно-средовых взаимодействий *MMP* с курением (SMOK) и ожирением (OBES) при развитии артериальной гипертензии у женщин



Примечание: цвет линий отражает характер взаимодействия при формировании фенотипа: синий — выраженный антагонизм, зеленый — умеренный антагонизм, коричневый — аддитивное взаимодействие. Сила и направленность взаимодействия выражены в % энтропии.

Установлено 8 моделей генно-средовых взаимодействий локусов *MMP* с ожирением и курением, ассоциированных с развитием АГ у женщин, в числе которых 2 двухфакторные модели, 3 трехфакторные и 3 четырехфакторные ($p_{\text{perm}} < 0,002$) (табл. 2). При этом полиморфный локус rs243865 *MMP2* входит в состав большинства выявленных моделей (5 из 8). Модель, включающая rs17577 *MMP9*, rs243865 *MMP2*, ожирение и курение, демонстрирует наиболее высокие статистики Вальда ($WH = 64,97$, $WL = 20,57$, при $p = 2,21 \times 10^{-21}$, $p_{\text{perm}} < 0,002$). На рисунке 2 показан характер ген-генных взаимодействий в рамках данной модели. Следует отметить ярко выраженный антагонистический характер взаимодействия ожирения как с курением, так и с rs17577 *MMP9* и rs243865 *MMP2* ($-7,69$ — $-11,07\%$ энтропии). В рамках моделей ген-генных и генно-средовых взаимодействий выявлено 8 наиболее значимых комбинаций генотипов *MMP* и средовых факторов риска, ассоциированных с развитием АГ у женщин (табл. 3). Среди выявленных комбинаций две ассоциированы с повышенным риском развития АГ ($\beta = 0,76$ – $2,06$), а четыре оказывают протектив-

ный эффект при формировании заболевания ($\beta = -0,37$ — $-1,23$).

Обсуждение

В настоящем исследовании установлено, что в ген-генных и генно-средовых взаимодействиях *MMP* с ожирением и курением участвуют все изученные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) генов матриксных металлопротеиназ (rs3025058 *MMP3*, rs11568818 *MMP7*, rs1320632 *MMP8*, rs11225395 *MMP8*, rs652438 *MMP12*, rs243865 *MMP2*, rs17577 *MMP9*).

Следует отметить, что в состав наибольшего числа моделей ген-генных и генно-средовых взаимодействий входят rs652438 *MMP12*, rs3025058 *MMP3* и rs243865 *MMP2*. Ранее нами выявлены монолокусные эффекты rs652438 гена *MMP12* — аллель G ассоциирован с высоким риском развития АГ у женщин (отношение шансов (ОШ) = 1,86), а генотип AA оказывает протективный эффект при развитии заболевания (ОШ = 0,50) [8]. Также аллель G вовлечен в формирование ишемического инсульта на фоне АГ у европейцев (ОШ = 2,54) и африканцев

Таблица 2

НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ МОДЕЛИ ГЕННО-СРЕДОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ *MMP* С ОЖИРЕНИЕМ И КУРЕНИЕМ У ЖЕНЩИН, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (n = 584)

№	Модель генно-средовых взаимодействий	NH	beta H	WH	NL	beta L	WL	p, p _{perm}
Двухфакторные модели								
1	rs652438 <i>MMP12</i> × ожирение	2	2,36	80,78	1	-2,02	82,75	< 0,001
2	rs243865 <i>MMP2</i> × ожирение	2	2,42	78,93	2	-2,12	84,27	< 0,001
Трехфакторные модели								
3	rs243865 <i>MMP2</i> × ожирение × курение	3	2,23	66,79	2	-2,05	89,84	< 0,002
4	rs3025058 <i>MMP3</i> × ожирение × курение	3	2,13	63,42	3	-2,18	88,77	< 0,002
5	rs11568818 <i>MMP7</i> × ожирение × курение	4	2,20	70,38	3	-2,19	87,87	< 0,002
Четырехфакторные модели								
6	rs11225395 <i>MMP8</i> × rs243865 <i>MMP2</i> × ожирение × курение	6	2,18	60,91	7	-2,15	94,56	< 0,002
7	rs17577 <i>MMP9</i> × rs243865 <i>MMP2</i> × ожирение × курение	5	2,25	64,97	5	-2,04	90,15	< 0,002
8	rs3025058 <i>MMP3</i> × rs243865 <i>MMP2</i> × ожирение × курение	5	2,17	57,34	6	-2,05	89,84	< 0,002

Примечание: получены методом MB-MDR с учетом коррекции на ковариаты; NH — количество значимых сочетаний генотипов и средовых факторов, ассоциированных с повышенным риском развития артериальной гипертензии; beta H — коэффициенты логистической регрессии для рискованных сочетаний генотипов и средовых факторов; WH — статистики Вальда для рискованных сочетаний генотипов и средовых факторов; NL — число значимых сочетаний генотипов и средовых факторов, ассоциированных с низким риском развития заболевания; beta L — коэффициенты логистической регрессии для протективных сочетаний генотипов и средовых факторов; WL — статистики Вальда для протективных сочетаний генотипов и средовых факторов; p_{perm} — уровень значимости моделей после проведенного пермутационного теста (выполнено 1000 пермутаций) с учетом коррекции на ковариаты.

Таблица 3

**НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ГЕНОТИПЫ И СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА,
АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН**

№	Комбинации генотипов и средовых факторов риска	Больные, n	Контроль, n	beta	p	Риск, высокий/ низкий
1	rs652438 <i>MMP12</i> AA × rs1320632 <i>MMP8</i> AG	46	38	–0,58	0,024	Н
2	rs652438 <i>MMP12</i> AA × rs243865 <i>MMP2</i> CC	191	126	–0,37	0,045	Н
3	rs1320632 <i>MMP8</i> AA × rs11568818 <i>MMP7</i> AA × rs3025058 <i>MMP3</i> 6A/6A	39	12	0,76	0,034	В
4	rs652438 <i>MMP12</i> AA × ожирение	172	19	2,06	< 0,001	В
5	rs11568818 <i>MMP7</i> AA × нет ожирения × не курит	57	52	–0,52	0,026	Н
6	rs11225395 <i>MMP8</i> TT × rs243865 <i>MMP2</i> CC × нет ожирения × не курит	16	32	–1,23	< 0,001	Н
7	rs17577 <i>MMP9</i> GG × rs243865 <i>MMP2</i> CC × нет ожирения × не курит	56	72	–1,01	< 0,001	Н
8	rs3025058 <i>MMP3</i> 5A/5A × rs243865 <i>MMP2</i> CC × нет ожирения × не курит	27	29	–0,73	0,013	Н

Примечание: получены методом MB-MDR с учетом коррекции на ковариаты; beta — коэффициенты логистической регрессии для сочетаний генотипов и средовых факторов; В — высокий риск развития артериальной гипертензии; Н — низкий риск развития артериальной гипертензии; p — уровень значимости.

(ОШ = 5,77) [15] и аневризмы аорты у итальянцев (ОШ = 2,8) [16]. По данным Gene Ontology, *MMP12* участвует в процессах регуляции транскрипции с помощью РНК-полимеразы II, регуляции интерферон-опосредованного сигнального пути I типа и фибронектин-опосредованной адгезии эндотелиальных клеток (<http://geneontology.org>). Литературные данные подтверждают вовлеченность rs3025058 *MMP3* в формирование сердечно-сосудистых заболеваний: А. Saratzis и соавторами (2015) показано, что данный полиморфный локус ассоциирован с высокими показателями артериального давления (АД) и развитием аневризмы аорты в греческой популяции (ОШ = 1,15) [17]. *MMP3* участвует в цитокин-опосредованном сигнальном пути, регуляции нейровоспалительного ответа, а также задействована в метаболизме перекиси водорода и гибели клеток в результате окислительного стресса (<http://genecards.org>). В исследовании А. М. Ritter и соавторов (2017) установлены ассоциации полиморфного локуса rs243865 *MMP2* с высокими показателями АД у бразильских пациентов с ожирением и резистентной гипертензией (ОШ = 2,09) [18], что согласуется с результатами настоящего исследования. *MMP2* участвует в созревании и развитии кровеносных сосудов, процессах воспаления и разрыва атеросклеротических бляшек, задействована в сигнальных путях (цитокин-опосредованном и рецептора эфрина), а также расщепляет

пептиды-вазоконстрикторы (эндотелин-1, β -CGRP) (<http://geneontology.org>). Таким образом, выявленные нами ассоциации согласуются с медико-биологическими эффектами металлопротеиназ и другими ассоциативными исследованиями.

Хорошо известно, что ожирение является самостоятельным фактором риска развития АГ, так как обуславливает активацию ренин-ангиотензиновой системы и симпатической нервной системы [19]. При этом, согласно литературным данным, при ожирении значительно повышается транскрипционная активность генов *MMP2*, *MMP3*, *MMP12*, *MMP14* и других [20]. В работе В. Grzechocińska и соавторов (2019) установлены более высокие концентрации *MMP7*, –8, –9, –12 у женщин с ожирением по сравнению с пациентками с нормальным индексом массы тела ($p < 0,01$) [12]. Курение также является серьезным фактором риска развития АГ, при этом никотин усугубляет сердечно-сосудистые эффекты ожирения, вызванного диетой, включая окислительный стресс, сосудистое воспаление и эндотелиальную дисфункцию [21]. Также, согласно ранее проведенным исследованиям, табачный дым повышает уровни матриксных металлопротеиназ *MMP12*, *MMP1*, *MMP9*, *MMP2*, *MMP8*, *MMP3* в плазме крови [11, 22]. Комплексное действие ОНП металлопротеиназ и курения было изучено в работе L. Wang и соавторов у китайского населения [13]. Авторами

установлено, что взаимодействие rs17576 *MMP9* с курением является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии (ОШ = 2,07). Полученные данные указывают на синергетический эффект полиморфных локусов *MMP* и средовых факторов при формировании восприимчивости к АГ.

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты подчеркивают сложность совместного влияния генетической изменчивости и средовых факторов на риск развития АГ. Установлено 8 моделей ген-генных взаимодействий ОНП металлопротеиназ между собой ($p < 0,01$) и 8 моделей взаимодействий локусов *MMP* с ожирением и курением ($p < 0,002$), ассоциированных с АГ у женщин. Определены характер и сила взаимодействия между генами металлопротеиназ и средовыми факторами при формировании АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. *J Hypertens*. 2018;36(12):2284–2309. doi:10.1097/HJH.0000000000001961
- Anthony D, George P, Eaton CB. Cardiac risk factors: biomarkers and genetic tests to determine cardiovascular risk. *FP Essent*. 2014;421:11–15. PMID:24936714.
- Sirotina S, Ponomarenko I, Kharchenko A, Bykanova M, Bocharova A, Vagaytseva K et al. A novel polymorphism in the promoter of the CYP4A11 gene is associated with susceptibility to coronary artery disease. *Dis Markers*. 2018;5812802. doi:10.1155/2018/5812802
- Polonikov AV, Bushueva OY, Bulgakova IV, Freidin MB, Churnosov MI, Solodilova MA et al. A comprehensive contribution of genes for aryl hydrocarbon receptor signaling pathway to hypertension susceptibility. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;(2):57–69. doi:10.1097/FPC.0000000000000261.
- Богатырева К. Б., Азова М. М., Агаджанян А. В., Аит А. А., Шугушев З. Х. Ассоциация полиморфизма T1565C гена ITGB3 с развитием атеросклероза и ин-стен-т рестеноза коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(4):3–9. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-1. [Bogatyreva KB, Azova MM, Aghajanyan AV, Ait AA, Shugushev ZKh. Association of the ITGB3 gene T1565C polymorphism with the development of atherosclerosis and instant restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Res Results Biomedicine*. 2018;4(4):3–9. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-1. In Russian].
- Dhingra R, Pencina MJ, Schrader P, Wang TJ, Levy D, Pencina K et al. Relations of matrix remodeling biomarkers to blood pressure progression and incidence of hypertension in the community. *Circulation*. 2009;119(8):1101–1107. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821769
- Москаленко М. И., Пономаренко И. В., Полоников А. В., Чурносков М. И. Полиморфный локус RS 11568818 гена *MMP7* ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(10):14–17. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-14-17. [Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic locus RS 11568818 of the *MMP7* gene is associated with the development of essential hypertension in women. *Russ J Cardiol*. 2018;(10):14–17. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-14-17. In Russian].
- 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. [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. In Russian].
- Azevedo A, Prado AF, Antonio RC, Issa JP, Gerlach RF. Matrix metalloproteinases are involved in cardiovascular diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(4):301–314. doi:10.1111/bcpt.12282
- Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(1):14–33. doi:10.1111/jch.12049
- Rababa'h AM, Bsoul RW, Alkhatatbeh MJ, Alzoubi KH, Khabour OF. Waterpipe tobacco smoke distresses cardiovascular biomarkers in mice: alterations in protein expression of metalloproteinases, endothelin and myeloperoxidase. *Inhal Toxicol*. 2019;31(3):99–106. doi:10.1080/08958378.2019.1606366
- Grzechocińska B, Dąbrowski FA, Sierdzinski J, Cyganek A, Wielgoś M. The association between serum metalloproteinase concentration, obesity, and hormone levels in reproductive-aged women. *Endokrynol Pol*. 2019;70(1):49–56. doi:10.5603/EP.a2018.0067
- Wang L, Ma YT, Xie X, Yang YN, Fu ZY, Li XM et al. Interaction between *MMP-9* gene polymorphisms and smoking in relation to myocardial infarction in a Uighur population. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(1):72–78. doi:10.1177/1076029611412365
- Пономаренко И. В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(1):4–21. doi:10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1. [Ponomarenko IV. Using the method of Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) and its modifications for analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic-epidemiological studies (review). *Res Results Biomedicine*. 2019;5(1):4–21. doi:10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1. In Russian].
- 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
- 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
- Saratzis A, Bown MJ, Wild B, Nightingale P, Smith J, Johnson C et al. Association between seven single nucleotide polymorphisms involved in inflammation and proteolysis and

abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2015;61(5):1120-8.e1. doi:10.1016/j.jvs.2013.11.099

18. Ritter AMV, de Faria AP, Barbaro NR, Sabbatini AR, Corrêa NB, Brunelli V et al. The rs243866/243865 polymorphisms in MMP-2 gene and the relationship with BP control in obese resistant hypertensive subjects. *Gene.* 2018;646:129–135. doi:10.1016/j.gene.2017.12.023

19. Hypertension editors' picks: obesity-associated hypertension. *Hypertension.* 2015;65:e10-16. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.03969

20. Chavey C, Mari B, Montheuol MN, Bonnafous S, Anglard P, Van Obberghen E et al. Matrix metalloproteinases are differentially expressed in adipose tissue during obesity and modulate adipocyte differentiation. *J Biol Chem.* 2003;278(14):11888–11896. doi:10.1074/jbc.M209196200

21. Liu C, Zhou MS, Li Y, Wang A, Chadipiralla K, Tian R et al. Oral nicotine aggravates endothelial dysfunction and vascular inflammation in diet-induced obese rats: role of macrophage TNF α . *PLoS One.* 2017;12(12): e0188439. doi:10.1371/journal.pone.0188439

22. Khabour OF, Alzoubi KH, Abu Thiab TM, Al-Husein BA, Eissenberg T, Shihadeh AL et al. Changes in the expression and protein level of matrix metalloproteinases after exposure to waterpipe tobacco smoke. *Inhal Toxicol.* 2015;27(13):689–693. doi:10.3109/08958378.2015.1085471

Информация об авторах

Москаленко Мария Ивановна — кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института НИУ «БелГУ», ORCID: 0000–0003–0769–4095;

Пономаренко Ирина Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института НИУ «БелГУ», ORCID: 0000–0002–5652–0166;

Верзилина Ирина Николаевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института НИУ «БелГУ»;

Ефремова Ольга Алексеевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 Медицинского института НИУ «БелГУ», ORCID: 0000–0002–6395–1626;

Полоников Алексей Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО Курский ГМУ Минздрава России, директор Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО Курский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000–0001–6280–247X.

Author information

Mariya I. Moskalenko, PhD in Biology, Senior Lecturer, Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod State University, ORCID: 0000–0003–0769–4095;

Irina V. Ponomarenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod State University, ORCID: 0000–0002–5652–0166;

Irina N. Verzilina, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod State University;

Olga A. Efremova, MD, PhD, DSc, Head, Department of Internal Diseases #2, Belgorod State University, ORCID: 0000–0002–6395–1626;

Aleksey V. Polonikov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Biology and Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Director, Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University, ORCID: 0000–0001–6280–247X.