

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:575.2:577.21

Анализ ассоциаций артериальной гипертензии с 16 генетическими маркерами, отобранными по данным полногеномных исследований

Е. В. Маздорова¹, В. Н. Максимов¹, П. С. Орлов¹,
С. Г. Шахматов¹, А. Н. Рябиков¹, М. И. Воевода^{1, 2},
С. К. Малютин¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии
и профилактической медицины — филиал Федерального
государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт
цитологии и генетики Сибирского отделения
Российской академии наук», Новосибирск, Россия

² Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Маздорова Екатерина Викторовна,
НИИТМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ
ИЦиГ СО РАН»,
ул. Б. Богаткова, д. 175/1, г. Новоси-
бирск, Россия, 630089.
Тел.: 8 (383) 264–25–16.
E-mail: mazdorova@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
26.01.22 и принята к печати 16.03.22.*

Резюме

Многофакторность артериальной гипертензии (АГ) стимулирует изучение генетически детерминированной составляющей ее этиопатогенеза в различных популяциях. **Целью работы** является изучение ассоциаций артериального давления (АД) и АГ с полиморфизмом ряда генетических маркеров, идентифицированных по данным GWAS, в исследовании «случай-контроль» на базе сибирской популяционной когорты. **Материалы и методы.** Дизайн исследования — «случай-контроль» в группах 45–69 лет, сформированных на основе европеоидной популяционной когорты (г. Новосибирск). Группа «случай» включала лиц с АГ при установленном диагнозе АГ в возрасте до 50 лет ($n = 346$). Контроль включал парных по полу и возрасту лиц для случаев, имевших не менее 2 обследований (с интервалом 6 месяцев) и показавших уровни АД не выше «нормального» (ESH, 2018) ($n = 168$). Всего в анализ включено 514 человек. Использовали стандартизованные эпидемиологические методы исследования АГ и сердечно-сосудистых заболеваний. Однонуклеотидные полиморфизмы тестировали с помощью ПЦР в реальном времени (ABI 7900HT). В настоящий анализ включены 16 маркеров, отобранных по данным GWAS исследований (rs11646213, rs17367504, rs11191548, rs12946454, rs16998073, rs1530440, rs653178, rs1378942, rs1004467, rs381815, rs2681492, rs2681472, rs3184504, rs2384550, rs6495122, rs6773957). **Результаты.** Для полиморфизма rs1378942 гена цитоплазматической тирозинкиназы (CSK) в мультивариантном логистическом регрессионном анализе отношение шансов (ОШ) иметь АГ у носителей генотипов AC/CC против AA составило 1,51 ($p = 0,043$) независимо от возраста и пола; повышенный риск частично объяснялся вкладом индекса массы тела (ИМТ). В отношении количественного фенотипа у женщин-носителей генотипа AA показатели диастолического АД (ДАД) были на 5 мм рт. ст. ниже, чем у носителей генотипов AC/CC ($p = 0,026$). В мультивариантном анализе rs653178 гена ATXN2 был ассоциирован с АГ независимо от возраста и ИМТ (CC против TT/ТС; ОШ = 0,61; $p = 0,022$); эта связь реализовалась за счет вклада мужчин ($p = 0,027$). В отношении количественного фенотипа в мультивариантном анализе носители генотипа CC имели более низкие показатели ДАД против TT/ТС независимо от возраста и ИМТ

($p = 0,022$) за счет вклада мужчин. В мультивариантном анализе полиморфизм rs6773957 гена адипонектина (ADIPOQ) был ассоциирован с частотой АГ у женщин независимо от возраста (GG против AA/AG; ОШ = 0,29, $p = 0,001$). В нестандартизованном анализе получена ассоциация rs2384550 гена T box transcription factor (TBX3) с уровнем систолического АД (САД) у мужчин ($p = 0,043$), при сравнении гомозиготных групп уровень САД был выше у носителей генотипа AA против GG ($p = 0,013$), однако связь нивелировалась в мультивариантном анализе. **Выводы.** В исследовании «случай-контроль» из сибирской популяционной выборки выявлены ассоциации качественного и количественного фенотипов АД/АГ с полиморфизмом 4 генетических маркеров (генов CSK, ATXN 2, ADIPOQ, TBX3). Наши данные подтвердили (реплицировали) ряд положительных результатов, полученных в полногеномных исследованиях, представили свидетельства новых ассоциаций, ранее надежно не показанных, и контекст-зависимостей связи АГ с молекулярными маркерами.

Ключевые слова: артериальное давление, эссенциальная гипертензия, генетические маркеры, однонуклеотидные полиморфизмы, полногеномное ассоциативное исследование, популяция

Для цитирования: Маздорова Е. В., Максимов В. Н., Орлов П. С., Шахматов С. Г., Рябиков А. Н., Воевода М. И., Малутина С. К. Анализ ассоциаций артериальной гипертензии с 16 генетическими маркерами, отобранными по данным полногеномных исследований. *Артериальная гипертензия*. 2022; 28(1):46–57. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-46-57

Analysis of associations of hypertension with 16 genetic markers selected according to genome-wide studies

E. V. Mazdorova¹, V. N. Maksimov¹, P. S. Orlov¹,
S. G. Shakhmatov¹, A. N. Ryabikov¹, M. I. Voevoda^{1,2},
S. K. Malyutina¹

¹The Institute of Internal and Preventive Medicine Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

²Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:
Ekaterina V. Mazdorova,
The Institute of Internal
and Preventive Medicine Institute
of Cytology and Genetics,
175/1 B. Bogatkova str.,
Novosibirsk, 630089 Russia.
Phone: 8(383)264-25-16.
E-mail: mazdorova@mail.ru

Received 26 January 2022;
accepted 16 March 2022.

Abstract

The multifactorial genesis of hypertension (HTN) enforced the investigation of genetically determined component of its etiopathogenesis in various populations. **The aim** of present work is to assess the associations between blood pressure (BP) and HTN and polymorphism of a number of genetic markers identified according to GWAS data, in a case-control study based on Siberian population cohort. **Design and methods.** Design of the work — case-control study in the groups aged 45–69 years old based on a caucasoid population cohort (Novosibirsk). The group of cases included HTN subjects with established diagnosis of HTN under the age of 50 ($n = 346$). The control included subjects matched by sex and age to cases, and having at least 2 examinations (6 months apart) with BP levels not exceeding “normal” BP by ESH, 2018 ($n = 168$). A total of 514 people were included in the analysis. We used standardized epidemiological methods to assess HTN and cardiovascular diseases. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) were tested using real-time PCR (ABI 7900HT). The analysis included 16 markers identified in GWAS studies (rs11646213, rs17367504, rs11191548, rs12946454, rs16998073, rs1530440,

rs653178, rs1378942, rs1004467, rs381815, rs2681492, rs2681472, rs3184504, rs2384550, rs6495122, rs6773957). **Results.** For the polymorphism rs1378942 of cytoplasmic tyrosine kinase gene (CSK), in a multivariable-adjusted logistic regression, the carriers of the AC/CC vs. AA genotypes had odds ratio (OR) of HTN of 1,51 ($p = 0,043$) independent of age and sex; this excess risk was partly explained by the impact of body mass index (BMI). With respect to the quantitative phenotype, women carrying the AA genotype had diastolic BP (DBP) value 5 mm Hg lower than carriers of AC/CC genotypes ($p = 0,026$). In a multivariable-adjusted analysis, the polymorphism rs653178 of ataxin-2 gene (ATXN2) was associated with HTN independent of age and BMI (CC vs TT/TC; OR = 0,61; $p = 0,022$); this relationship was realized due to the contribution of men ($p = 0,027$). With respect to the quantitative phenotype, in the multivariable analysis, the carriers of CC genotype had DBP value lower than those with TT/TC ($p = 0,022$) independent of age and BMI, and due to the contribution of men. In a multivariable-adjusted analysis, the polymorphism rs6773957 of adiponectin gene (ADIPOQ) was associated with HTN in women regardless of age and BMI (GG v. AA/AG; OR = 0,29; $p = 0,001$). In unadjusted analysis, we found the association between polymorphism rs2384550 of T box transcription factor gene (TBX3) and the level of systolic BP (SBP) in men ($p = 0,043$); when comparing homozygous groups, the level of SBP was significantly higher among carriers of the AA genotype versus GG ($p = 0,013$), but this association was attenuated to insignificant in a multivariate analysis. **Conclusions.** In a case-control study based on Siberian population sample, we found the associations between qualitative and quantitative phenotypes of BP/HTN and polymorphism of 4 SNPs (CSK, ATXN2, ADIPOQ, TBX3 genes). Our data replicated a number of positive results obtained in genome-wide studies, and we obtained the evidence of new associations not previously convincingly shown, and of the context dependency of the association between HTN and a number of molecular markers.

Key words: blood pressure, essential hypertension, genetic markers, single-nucleotide polymorphisms, full-genomic associative study, population

For citation: Mazdorova EV, Maksimov VN, Orlov PS, Shakhmatov SG, Ryabikov AN, Voevoda MI, Malyutina SK. Analysis of associations of hypertension with 16 genetic markers selected according to genome-wide studies. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022; 28(1):46–57. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-46-57

Введение

Развитие артериальной гипертензии (АГ) как мультифакториального (или многофакторного) заболевания определяется взаимодействием генетически детерминируемой предрасположенности и средовых факторов. Многими работами установлен достаточно высокий уровень наследуемости фенотипической вариабельности артериального давления (АД) — от 30% до 50% [1]. Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) АГ занимает лидирующее положение в связи с высокой распространенностью и серьезным прогностическим значением [2]. По данным 2015 года, около 1,13 миллиарда людей в мире страдают АГ [1], что приводит ежегодно к 10 миллионам смертей от ее осложнений [3]. Глобальное прогностическое значение и мультифакториальность АГ стимулируют изучение генетических звеньев ее этиопатогенеза.

В настоящее время идентифицировано более 1500 генов, которые ассоциированы с повышением уровня АД [4]. Из них около 200 обнаружены или подтверждены при выполнении GWAS, почти для 200 маркеров получены свидетельства связи с АГ в метаанализах [5–14]. В то же время существенная доля результатов противоречива, а полученные эффекты отдельных полиморфизмов слабы [13]. Эти факты являются подтверждением классического

представления о множестве факторов, влияющих на АД, которое определяется вкладом многих генов с незначительным эффектом каждого во взаимодействии со средовыми факторами.

Несомненно, несмотря на то, что в целом идентифицированные генетические маркеры объясняют небольшую долю фенотипической дисперсии (менее 5%) [12], тем не менее на их основе уже тестируются генетические рискометры для оценки вероятности развития АГ. Причины недостаточной статистической значимости и отрицательных результатов репликации более ранних исследований, а также небольшая величина вклада генетических факторов по результатам полногеномных исследований могут быть связаны с методологией исследования (фенотип, дизайн), этническими особенностями, вкладом средовых факторов, недостаточной плотностью маркеров и другими технологическими параметрами, а также зависят собственно от сложности патогенеза АГ. Все это делает актуальным проведение реплицирующих исследований для различных этнических групп и популяций, проживающих в специфических условиях среды, отличающихся по характеру питания и целому ряду других факторов.

Целью настоящей работы является изучение ассоциаций АД и АГ с полиморфизмом ряда гене-

тических маркеров, идентифицированных по данным GWAS.

Данная работа представляет третью часть исследования генетических маркеров АГ в дизайне «случай-контроль» на базе российской (сибирской) популяционной когорты [15, 16].

Материалы и методы

На основе случайных популяционных выборок мужчин и женщин, которые были обследованы в рамках серии проектов по эпидемиологии ССЗ (более 9000, 98% выборок — европеоиды; в 2 районах Новосибирска,) были сформированы 2 группы 45–69 лет для исследования генетических маркеров АГ по дизайну «случай-контроль».

В группу «случай» вошли лица с АГ по критериям АД выше или равным 140/90 мм рт. ст. (ESC/ESH, 2018) и/или принимающие антигипертензивную терапию и при установленном диагнозе АГ в возрасте до 50 лет ($n = 346$; 206 мужчин и 140 женщин). В контрольную группу вошли лица, имевшие не менее 2 обследований (с интервалом не менее 6 месяцев) в течение нескольких лет и показавших уровни АД не выше «нормального» по классификации ESH, 2018; РМОАГ 2019 ($n = 168$; 127 мужчин и 41 женщина). «Контроль» включал лиц, парных по полу и возрасту лицам из группы «случай» в пропорции 2:1 (для 2 участников с АГ одного пола и близкого возраста подбирался 1 участник контроля того же пола и близкий по возрасту в диапазоне 3 лет). Всего в исследование включены 514 человек.

Собраны медицинские данные на основании стандартизованных опросников и медицинской документации (история АГ и антигипертензивная терапия; оценка наследственной отягощенности по АГ и ССЗ; социально-демографические характеристики). Также программа исследования включала опрос о поведенческих факторах риска (курении, потреблении алкоголя, уровне физической активности), измерение АД, антропометрию (рост, масса тела, окружности талии и бедер), оценку липидного профиля (общий холестерин; триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12 отведениях.

Клинические измерения АД выполнены в 2 сессиях, с промежутком в 1 неделю. После 5 минут отдыха АД измеряли последовательно 5 раз. Использовали автоматический цифровой тонометр АД (Omron M5–1, Япония). Персонал был обучен стандартизированной методике и регулярно проходил контроль качества измерения АД на основе рекомендаций Британского общества гипертензии (BHS).

Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови. Образцы крови для экстракции ДНК хранили при температуре -70°C . Экстракция ДНК из крови проводилась фенол-хлороформным методом. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) тестировали с помощью ПЦР в реальном времени, с анализом по конечной точке, в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, США) на приборе ABI 7900HT. В анализ в проекте в целом были включены 24 маркера, отобранных по данным GWAS исследований; в таблице 1 представлены накопленные в GWAS данные по селектированным маркерам. Настоящая работа включает анализ по 16 маркерам (rs11646213, rs17367504, rs11191548, rs12946454, rs16998073, rs1530440, rs653178, rs1378942, rs1004467, rs381815, rs2681492, rs2681472, rs3184504, rs2384550, rs6495122, rs6773957). Результаты по другим исследованным маркерам опубликованы ранее [15, 16].

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ ТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦГ СО РАН». До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Для статистического анализа использовали SPSS (v.13.0) и STATA (v.14.0). На первом этапе анализа оценивали соответствие частот генотипов, изучаемых ОНП, равновесию Харди–Вайнберга в контрольной группе (по критерию Хи-квадрат). При нормальном распределении статистическую значимость различий средних проверяли с помощью t-теста для двух независимых выборок. При отклонении от нормального распределения, сравнение проводили с помощью теста Крускала–Уоллиса, значимость различий дополнительно проверяли с помощью теста Манна–Уитни для двух независимых выборок. Определяли частоты генотипов и аллелей ОНП в группе АГ и контроле. Ассоциацию ОНП с факторными показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности и анализа ANOVA (Хи-квадрат Пирсона; F Фишера). Вычисляли отношение шансов (ОШ) наличия заболевания в зависимости от генотипов. Дополнительно были сформированы дихотомизированные переменные для оценки связи с носительством определенного аллеля (аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные модели). Ассоциации с дихотомизированными генотипическими переменными оценивали в анализе ANOVA и логистической регрессии. Использовали одновариантные (нестандартизованные) модели и мультивариантные модели (с контролем по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ)). Для множественных сравнений проводили тест Bonferroni. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

**СЕЛЕКТИРОВАННЫЕ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ,
АССОЦИИРОВАННЫЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПОЛНОГЕНОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Ссылка	N	N ОНП	Фенотип	Rs номер	Хромо-сома	Позиция	P	Ген
Org et al., 2009			АГ	rs11646213	16	81 200 152	2,34·10 ⁻⁶	CDH13
Newton-Cheh et al. (GBPGen), 2009	34,433	~2,500,000	САД	rs17367504	1	11 785 365	1·10 ⁻⁵	MTHFR
			САД	rs11191548	10	104 836 168	3·10 ⁻⁷	NT5C2
			САД	rs12946454	17	40 563 647	4·10 ⁻⁶	PLCD3
			ДАД	rs16998073	4	81 403 365	7·10 ⁻⁹	FGF5
			ДАД	rs1530440	10	63 194 597	3·10 ⁻⁶	C10orf107
			ДАД	rs653178	12	110 492 139	1·10 ⁻⁷	ATXN2
			ДАД	rs1378942	15	72 865 396	6·10 ⁻⁸	CSK
Levy et al. (CHARGE), 2009	29,136	~2,500,000	САД	rs1004467	10	104 584 497	2·10 ⁻⁶	CYP17A1
			САД	rs381815	11	16 858 844	5,8·10 ⁻⁷	PLEKH7
			САД	rs2681492	12	88 537 220	3,0·10 ⁻¹¹	ATP2B1
			ДАД, АГ	rs2681472		88 533 090	3,7·10 ⁻⁸ 1,7·10 ⁻⁸	
			САД, ДАД	rs3184504	12	110 368 991	5,7·10 ⁻⁷	SH2B3
			ДАД	rs2384550	12	113 837 114	1,3·10 ⁻⁷	TBX3
			ДАД	rs6495122	15	72 912 698	8,1·10 ⁻⁷	CPLX3
Ling et al., 2009	1986	500,000	Адипо-нектин	rs6773957	3	93 068 851	1·10 ⁻⁷	ADIPOQ

Примечание: N — количество; ОНП — однонуклеотидные полиморфизмы; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; p — p-значение (уровень статистической значимости); Rs — обозначение полиморфизма по референсному сиквенсу человека.

Результаты

По результатам генотипирования определяли частоты генотипов и аллелей, изучаемых ОНП в группе АГ и контрольной группе, и оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга в контрольной группе (по критерию Хи-квадрат). Распределение изучаемых ОНП соответствовало равновесию Харди–Вайнберга.

В настоящей работе проведена сравнительная оценка частот генотипов для 16 ОНП в группах с АГ («случай») и нормотензией («контроль»). Также были оценены средние уровни АД для различных генотипов ОНП (в общей выборке и при распределении по полу).

При оценке распределения генотипов в группах АГ и нормотензии в нестандартизованных моделях (без поправок на другие факторы) был выявлен ряд связей с АГ, а также обнаружены пограничные показатели значимости, подвергнутые более подроб-

ной оценке. В таблицу 2 включены данные по обнаруженным изолированно у мужчин или женщин статистически значимым связям ОНП с АГ.

На втором этапе был выполнен мультивариантный анализ с различными вариантами моделей для дихотомизированных переменных изучаемых маркеров, показавших предварительные ассоциации с количественным фенотипом (АД) или качественным фенотипом (АГ). Ниже представлены результаты, включающие мультивариантные оценки.

Для полиморфизма rs1378942 гена цитоплазматической тирозинкиназы (CSK) по нестандартизованным оценкам подтверждена ассоциация с АГ (p = 0,030) и уровнем диастолического (ДАД) (p = 0,042 у женщин) (табл. 3, 4). ОШ иметь АГ для носителей генотипа АС составляет 1,65 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,2; 2,5), p = 0,013. Генотип АА отрицательно связан с АГ, ОШ иметь АГ для носителей генотипа АА составляет 0,62 (95 % ДИ

Таблица 2

**ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ, РАЗЛИЧАЮЩИЕСЯ
В ГРУППАХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И КОНТРОЛЕ (ОТДЕЛЬНО У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН,
45–69 ЛЕТ, НОВОСИБИРСК)**

ОНП	Генотипы	Контрольная группа		АГ		Разница долей	P
		n	% (95 % ДИ)	n	% (95 % ДИ)	% (95 % ДИ)	
Мужчины, n		118		176			
rs653178 ATXN2	ТТ	22	18,6 (12,6; 26,6)	42	23,9 (18,2; 30,7)	-7,9 (-16,5; 1,1)	0,025
	ТС	56	47,5 (38,7; 56,4)	99	56,2 (48,9; 63,3)	-15,7 (-26,3; -4,5)	
	СС	40	33,9 (26,0; 42,8)	35	19,9 (14,7; 26,4)	23,6 (13,3; 33,4)	
p*	ТТvsТС ССvsТТ ТСvsСС						1,000 0,068 0,037
Женщины, n		38		119			
rs1378942 CSK	АА	16	42,1 (27,8; 42,1)	30	25,2 (18,3; 37,3)	16,9 (0,3; 34,0)	0,050
	АС	13	34,2 (21,2; 50,1)	67	56,3 (47,3; 64,2)	-22,1 (-37,7; -3,8)	
	СС	9	23,7 (12,9; 39,2)	22	18,5 (12,6; 26,4)	5,20 (-8,1; 21,8)	
p*	ААvsАС ААvsСС АСvsСС						0,058 0,829 0,469
rs6773957 ADIPOQ	АА	2	5,3 (1,5; 17,3)	22	18,5 (12,6; 26,4)	-13,2 (-22,0; 1,9)	0,004
	АГ	14	36,8 (23,4; 52,7)	62	52,1 (43,2; 60,9)	-15,3 (-31,3; 2,9)	
	ГГ	22	57,9 (42,2; 72,1)	35	29,4 (22,0; 38,1)	28,5 (10,5; 44,6)	
p*	ГГvsАГ ГГvsАА АГvsАА						0,019 0,010 0,909

Примечание: ОНП — однонуклеотидные полиморфизмы; АГ — артериальная гипертензия; ДИ — доверительный интервал; ATXN2 — ген атаксина-2; CSK — ген цитоплазматической тирозинкиназы; ADIPOQ — ген адипонектина; p — уровень значимости различий частот генотипов в группах артериальной гипертензии и контроле (таблицы сопряженности, Хи-квадрат Пирсона; ANOVA, F Фишера); p* — тест множественных сравнений (Bonferroni).

0,41; 0,93) $p = 0,027$). В мультивариантном логистическом анализе обнаруженная в исследованной выборке связь сохранялась при стандартизации по полу и возрасту (АС/СС против АА; ОШ = 1,51 (95 % ДИ 1,01; 2,26), $p = 0,043$). При включении дополнительных ковариат контроль ИМТ нивелировал связь ($p = 0,315$). Эти данные предполагают, что связь носительства аллеля С с риском АГ модулируется вкладом массы тела. В отношении количественного фенотипа (уровень АД) мультивариантный анализ даже увеличил силу связи: у женщин-носителей генотипа АА показатели ДАД были на 5 мм рт. ст. ниже, чем у носителей генотипов АС/СС, ОШ = 2,48 (95 % ДИ 1,16; 5,31), $p = 0,026$ для дихотомизированных сравнений.

В обследованной выборке в нестандартизованном анализе подтверждена ассоциация ОНП rs653178 гена атаксина-2 (ATXN2) с частотой АГ у мужчин ($p = 0,025$) (табл. 5, 6). Генотип СС был отрицательно связан с АГ: в общей выборке ОШ иметь АГ у носителей СС составило 0,61 по сравнению с носителями других генотипов (ОШ = 0,61 (95 % ДИ 0,40; 0,94), $p = 0,026$). Эта связь реализовалась за счет мужской части выборки, у мужчин-носителей генотипа СС ОШ иметь АГ составило 0,48 по сравнению с ТТ/ТС ($p = 0,009$). В мультивариантном логистическом анализе ассоциация данного полиморфизма с АГ сохранялась в общей выборке независимо от возраста и ИМТ (СС против ТТ/ТС; ОШ = 0,61; $p = 0,022$) и реализовалась за счет вклада

ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ RS1378942 ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ ТИРОЗИНКИНАЗЫ В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ И В ГРУППЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

rs1378942 (CSK)	Контрольная группа		АГ	
	n	%	n	%
Генотипы				
AA	62	39,5	85	28,8
AC	65	41,4	159	53,9
CC	30	19,1	51	17,3
p	0,030			
p* p* AAvsAC	0,028			
AAvsCC	1,000			
ACvsCC	0,578			
Аллели				
A	60,2		55,8	
C	39,8		44,2	
p, двустор. тест Фишера	0,205			
	n	%	n	%
Носители генотипа A/A	62	39,5	85	28,8
Носители других генотипов	110	60,5	257	71,2
Двусторонний тест Фишера	0,027			
ОШ	0,620			
95 % ДИ ОШ	0,413–0,932			
	n	%	n	%
Носители генотипа A/C	65	41,4	159	53,9
Носители других генотипов	92	58,6	136	46,1
p, двусторонний тест Фишера	0,013			
ОШ	1,655			
95 % ДИ ОШ	1,119–2,448			

Примечание: CSK — ген цитоплазматической тирозинкиназы; АГ — артериальная гипертензия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; p — уровень значимости различий частот генотипов, аллелей и дихотомизированных комбинаций генотипов между группами артериальной гипертензии и контролем (таблицы сопряженности, двусторонний тест Фишера); p* — тест множественных сравнений (Bonferroni).

мужчин ($p = 0,027$). В отношении количественного фенотипа в мультивариантном анализе у носителей генотипа CC были более низкие показатели ДАД, независимо от возраста и ИМТ ($p = 0,022$) за счет вклада мужчин.

В изученной выборке по нестандартизованным оценкам подтверждена ассоциация полиморфизма rs6773957 гена адипонектина (ADIPOQ) с частотой АГ у женщин ($p = 0,004$) (табл. 7). ОШ иметь АГ среди женщин-носителей генотипа GG составило 0,3 по сравнению с носителями других генотипов (ОШ = 0,3 (95 % ДИ 0,14; 0,65), $p = 0,002$). В мультивариантном анализе обнаруженная связь сохранялась независимо от возраста (GG против AA/AG; ОШ=0,29 (95 % ДИ 0,14; 0,21), $p = 0,001$ у женщин). Включение ИМТ нивелировало ассоциацию, это предполагает, что связь полиморфизма rs6773957 с АГ модулируется массой тела. Для количественных фенотипов в исследованной выборке не выявлено ассоциаций с полиморфизмом rs6773957.

В обследованной когорте по нестандартизованным оценкам также была получена ассоциация

rs 2384550 гена T box transcription factor (TBX3) с уровнем систолического АД (САД) у мужчин ($p = 0,043$). При сравнении гомозиготных групп уровень САД был выше у носителей генотипа AA против GG ($p = 0,013$). Однако в мультивариантном анализе при различных вариантах стандартизации (по полу, возрасту, ИМТ) значимой связи полиморфизма rs 2384550 с АГ или уровнями АД не получено у мужчин и женщин исследованной выборки.

Обсуждение

В исследовании «случай-контроль» на основе популяционной выборки (Новосибирск) подтверждена ассоциация полиморфизма rs1378942 (ген c-src цитоплазматической тирозинкиназы; CSK) с наличием АГ. У носителей С аллеля частота АГ была в 1,5 раза выше против AA генотипа ($p = 0,043$) по данным мультивариантного анализа. У женщин-носителей генотипа AA показатели ДАД в среднем были на 5 мм рт. ст. ниже, чем у носителей генотипов AC/CC ($p = 0,026$). Подобная разница имеет клиническое значение и ассоциирована со снижением риска

Таблица 4

ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ RS1378942 ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ ТИРОЗИНКИНАЗЫ В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ И В ГРУППЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У ЖЕНЩИН

rs1378942 (CSK)	Контрольная группа		АГ	
	n	%	n	%
Генотипы				
AA	16	42,1	30	25,2
AC	13	34,2	67	56,3
CC	9	23,7	22	18,5
p	0,050			
p* p* AAvsAC	0,058			
AAvsCC	0,829			
ACvsCC	0,469			
Аллели				
A	59,2		53,4	
C	40,8		46,6	
p, двусторонний тест Фишера	0,428			
	n	%	n	%
Носители генотипа AC	13	34,2	67	56,3
Носители других генотипов	25	65,8	52	43,7
p, двусторонний тест Фишера	0,025			
ОШ	2,48			
95% ДИ ОШ	1,16–5,31			

Примечание: CSK — ген цитоплазматической тирозинкиназы; АГ — артериальная гипертензия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; p — уровень значимости различий частот генотипов, аллелей и дихотомизированных комбинаций генотипов между группами артериальной гипертензии и контролем (таблицы сопряженности, двусторонний тест Фишера); p* — тест множественных сравнений (Bonferroni).

Таблица 5

ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА RS653178 ГЕНА АТАКСИНА-2 (ATXN2) В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ И В ГРУППЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

rs653178 (ATXN2)	Контрольная группа		АГ	
	n	%	n	%
Генотипы				
TT	28	18,0	62	21
TC	76	48,7	164	55,6
CC	52	33,3	69	23,4
p	0,076			
p* TTvsTC	1,000			
CCvsTT	0,219			
TCvsCC	0,099			
Аллели				
T	42,3		48,8	
C	57,7		51,2	
p, двусторонний тест Фишера	0,068			
	n	%	n	%
Носители генотипа CC	52	33,3	69	23,4
Носители других генотипов	104	66,7	226	76,6
p, двусторонний тест Фишера	0,026			
ОШ	0,611			
95% ДИ ОШ	0,398–0,937			

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; p — уровень значимости различий частот генотипов, аллелей и дихотомизированных комбинаций генотипов между группами артериальной гипертензии и контролем (таблицы сопряженности, двусторонний тест Фишера); p* — тест множественных сравнений (Bonferroni).

Таблица 6

ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ RS653178 ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АТАКСИНА-2 (ATXN2) В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ И В ГРУППЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У МУЖЧИН

rs653178 (ATXN2)	Контрольная группа		АГ	
	n	%	n	%
Генотипы				
ТТ	22	18,6	42	23,9
ТС	56	47,5	99	56,2
СС	40	33,9	35	19,9
p	0,025			
p* ТТvsТС	1,000			
ССvsТТ	0,068			
ТСvsСС	0,037			
Аллели				
Т	42,3		52,0	
С	57,7		48,0	
Двусторонний тест Фишера	0,023			
ОШ	1,48			
95% ДИ ОШ	1,06–2,06			
	n	%	n	%
Носители генотипа СС	40	34,2	35	19,9
Носители других генотипов	78	65,8	141	80,1
Двусторонний тест Фишера	0,009			
ОШ	0,480			
95% ДИ ОШ	0,28–0,81			

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; p — уровень значимости различий частот генотипов, аллелей и дихотомизированных комбинаций генотипов между группами артериальной гипертензии и контролем (таблицы сопряженности, двусторонний тест Фишера); p* — тест множественных сравнений (Bonferroni).

Таблица 7

ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ RS6773957 ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АДИПОНЕКТИНА (ADIPOQ) В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ И В ГРУППЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У ЖЕНЩИН

rs6773957 (ADIPOQ)	Контрольная группа		АГ	
	n	%	n	%
Генотипы				
АА	2	5,3	22	18,5
АG	14	36,8	62	52,1
GG	22	57,9	35	29,4
p	0,004			
p* GGvsAG	0,019			
GGvsAA	0,010			
AGvsAA	0,909			
Аллели				
А	24,3		44,5	
G	75,7		55,5	
p, двусторонний тест Фишера	0,002			
ОШ	0,4			
95% ДИ ОШ	0,22–0,72			
	n	%	n	%
Носители генотипа GG	22	57,9	35	29,4
Носители других генотипов	16	42,1	84	70,6
p, двусторонний тест Фишера	0,002			
ОШ	0,30			
95% ДИ ОШ	0,14–0,65			

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; p — уровень значимости различий частот генотипов, аллелей и дихотомизированных комбинаций генотипов между группами артериальной гипертензии и контролем (таблицы сопряженности, двусторонний тест Фишера); p* — тест множественных сравнений (Bonferroni).

мозгового инсульта на 34% и риска ишемической болезни сердца на 21% [17], что, однако, не касается лиц со средним уровнем ДАД менее 70 мм рт. ст. Направление выявленной нами ассоциации соответствует данным полногеномного исследования GlobalBPgen и объединенного метаанализа с исследованием CHARGE [8], где была показана высокозначимая ассоциация С аллеля с увеличением ДАД (0,48 мм рт. ст., $p = 6 * 10^{-8}$) и АГ (ОШ = 1,1). На сегодня механизм ассоциации указанного полиморфизма с уровнем АД неясен, частично он может быть связан с участием гена CSK в ангиотензин-2 зависимой пролиферации гладкомышечных клеток [6] и сосудистом ремоделировании [18].

В обследованной нами выборке подтверждена ассоциация частоты АГ с полиморфизмом rs653178 (ген ataxin2; ATXN2) у мужчин ($p = 0,027$). Генотип СС был отрицательно связан с АГ — в общей выборке по мультивариантным оценкам ОШ иметь АГ у носителей СС составило 0,61 по сравнению с носителями других генотипов ($p = 0,022$) и реализовалось в основном за счет мужчин. С генотипом СС ассоциировался более низкий уровень ДАД у мужчин ($p = 0,045$). Так, в GWA исследовании CHARGE была выявлена связь ATXN2 (rs653178) с уровнем САД и ДАД [6]. По данным GlobalBPgen показана ассоциация ДАД с данным полиморфизмом: ДАД было ниже у носителей частого аллеля С [8]. Значимость локуса SH2B3/ATXN2 в отношении АГ была подтверждена в объединенном метаанализе этих проектов. Таким образом, полученные нами результаты соответствуют данным GlobalBPgen и CHARGE. В ряде работ отмечена плейотропность локуса 12q24, включая связи с сахарным диабетом 1-го типа, гипертензией, уровнем АД, целиакией. Также показана плейотропность rs653178 локуса ATXN2-SH2B3 с периферическим атеросклерозом, инфарктом миокарда [19]. Предполагается также корегуляторный механизм регуляции АД несколькими генами, запуск которого связан с распространенным вариантом rs3184504 ATXN2 или прокси ОНП [20]. Следует отметить, что нами выявлена контекст-зависимость данной ассоциации, которая реализовалась за счет мужской части выборки, у мужчин-носителей генотипа СС ОШ иметь АГ составило 0,43 по сравнению с ТТ/ТС ($p = 0,027$) независимо от возраста и ИМТ.

В изученной выборке получена ассоциация полиморфизма rs6773957 гена ADIPOQ с частотой АГ у женщин. ОШ иметь АГ у женщин для генотипов GG против AA/AG составило 0,29 ($p = 0,001$) независимо от возраста. Однако связь существенно объяснялась вкладом массы тела. Этот результат в отношении АГ является относительно новым, но

согласуется с показанными в мировой литературе его ассоциациями с патогенетическими феноменами, потенциально вовлеченными в механизм регуляции АД. Так, по данным ряда работ описаны ассоциации rs6773957 полиморфизма гена ADIPOQ с уровнем адипонектина — в Framingham Offspring Study [21], в исследовании смешанной мультиэтнической популяции [22]. В метаанализе 17 исследований «случай-контроль», включающих $n = 12465$ [23], показана гетерогенность ассоциаций полиморфизмов гена ADIPOQ с риском ишемической болезни сердца в европейских и азиатских популяциях. В нашем исследовании показана контекст-зависимость этой ассоциации от женского пола и ИМТ. В недавнем метаанализе (4837 случаев АГ, 5618 контролей) показаны ассоциации АГ еще с несколькими полиморфизмами гена ADIPOQ: повышенный риск АГ, связанный с аллелем G полиморфизма rs2241766, с рецессивным генотипом GG rs266729, и сниженный риск АГ, связанный с аллелем T rs1501299 в европеоидной подгруппе [24]. В другом недавнем метаанализе также показана связь АГ с rs2241766 (G vs. T: ОШ = 1,10; 95% ДИ 1,01; 1,21) [25].

В обследованной выборке в условиях стандартизации не подтверждена ассоциация ОНП rs2384550 гена TBX3 с уровнями АД или АГ. Предварительно замеченные отличия по уровням АД в гомозиготных группах (более высокое САД у носителей генотипа AA против GG) не сохранялись при учете возраста и требуют анализа в больших выборках. В объединенном метаанализе GlobalBPgen и CHARGE была идентифицирована связь TBX3/TBX5 с уровнем АД в европеоидных популяциях [8]. Исследование E. R. Fox и соавторов (2011) показало АД-ассоциированные ОНП локусов SH2B3, TBX3/TBX5 и CSK /ULK3 для афроамериканской популяции [26].

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений. Так, объем групп относительно невелик (514 человек). Однако группы «случай» и «контроль» отбирались из случайных популяционных выборок (более 9000) с соблюдением четких критериев. В группу «случай» вошли лица с установленным диагнозом АГ в возрасте до 50 лет; в контрольную группу вошли лица, имевшие не менее 2 обследований (с интервалом не менее 6 месяцев) в течение нескольких лет и показавших уровни АД не выше «нормального» по современным рекомендациям (ESC/ESH, 2018). И маловероятно, что изменение объема обследованных повлияло бы на уже выявленные ассоциации.

Офисное измерение АД на скрининге может иметь погрешности. Однако стандартизованное

трехкратное измерение АД и дублирующие вопросы о лечении минимизируют это ограничение. Кроме того, формирование групп было сфокусировано на включение манифестных случаев АГ, диагностированных до 50 лет, и манифестной нормотензии, и пограничные случаи не были зоной интереса. Также в выборке для генетической части работы мы проводили повторные измерения и собрали медицинскую документацию для надежной верификации групп, соответственно, ограничение офисных измерений не влияло на результаты анализа.

Заключение

В целом в результате анализа связи целевых качественного и количественного фенотипов АД/АГ с генетическими маркерами в выборке из сибирской популяции был подтвержден (реплицирован) ряд положительных результатов, полученных в полногеномных исследованиях мирового уровня, и получены новые данные по ассоциациям, ранее убедительно не показанным, и по контекст-зависимости связи АГ с рядом молекулярных маркеров. Подтверждены ассоциация полиморфизма rs1378942 (ген *c-scr* цитоплазматической тирозинкиназы; CSK) с наличием АГ и ассоциация частоты АГ с полиморфизмом rs653178 (ген *ataxin2*; ATXN2) у мужчин ($p = 0,027$), а также показана ассоциация полиморфизма rs6773957 гена *ADIPOQ* с частотой АГ у женщин.

Репликация ряда ассоциаций генетических маркеров, селективированных по данным GWAS, с АГ/АД в независимой выборке из российской европеоидной популяции, существенно отличающейся от ряда исследованных зарубежных популяций этнически, климато-географически, по профилю факторов риска и уровню ССЗ (например, высокой смертности от ССЗ и распространенности АГ), предполагает единые механизмы вовлеченности идентифицированных локусов в патогенез АГ. Накопление конкретных данных по генетической детерминации риска АГ приближает перспективы разработки новых стратегий профилактики и лечения данного заболевания и его осложнений.

Благодарность / Gratitude

Авторы выражают благодарность профессору М. Вобак за помощь в планировании работы; Л. В. Щербаковой, Е. Г. Веревкину за участие в создании базы данных. / The authors express their gratitude to Professor M. Bobak for his help in planning the work; L. V. Shcherbakova, E. G. Verevkinina for participating in the creation of the database.

Финансирование / Funding

Работа поддержана бюджетом РАН (№ 122031700094-5). / The work was supported by the budget of the Russian Academy of Sciences (no. 122031700094-5).

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. 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. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. World Health Organization (WHO). WHO/DCO/WHD/2013.2. April 2013. URL: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/
3. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–182. doi:10.1001/jama.2016.19043
4. Public Health Genomics and Precision Health Knowledge Base (v. 7.7). URL: <https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePhenoPedia.action>
5. Adeyemo A, Gerry N, Chen G, Herbert A, Doumatey A, Huang H et al. A genome-wide association study of hypertension and blood pressure in African Americans. *PLoS Genet*. 2009;5(7):e1000564. doi:10.1371/journal.pgen.1000564
6. Levy D, Ehret G, Rice K, Verwoert GC, Launer LJ, Dehghan A et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet*. 2009;41(6):677–87. doi:10.1038/ng.384
7. Org E, Eyheramendy S, Juhanson P, Gieger Ch, Lichtner P, Klopp N et al. Genome-wide scan identifies CDH13 as a novel susceptibility locus contributing to blood pressure determination in two European populations. *Hum Mol Genet*. 2009;18(12):2288–2296. doi:10.1093/hmg/ddp135
8. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, Tobin MD, Bochud M, Coin L et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet*. 2009;41(6):666–676. doi:10.1038/ng.361
9. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007;447(7145):661–678.
10. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, Jackson AU, Schmidt EM, Johnson T et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nat Genet*. 2016;48(10):1171–1184. doi:10.1038/ng.3667
11. Wain LV, Verwoert GC, O'Reilly PF, Shi G, Johnson T, Johnson AD et al. Genome-wide association study identifies six new loci influencing pulse pressure and mean arterial pressure. *Nat Genet*. 2011;43(10):1005–1011. doi:10.1038/ng.922
12. Wang Y, Wang JG. Genome-wide association studies of hypertension and several other cardiovascular diseases. *Pulse (Basel)*. 2019;6(3–4):169–186. doi:10.1159/000496150
13. Ji LD, Tang NLS, Xu ZF, Xu J. Genes regulate blood pressure, but “environments” cause hypertension. *Front Genet*. 2020;11:580443. doi:10.3389/fgene.2020.580443
14. Curtis D. Analysis of 200,000 exome-sequenced UK biobank subjects implicates genes involved in increased and decreased risk of hypertension. *Pulse (Basel)*. 2021;9(1–2):17–29. doi:10.1159/000517419

15. Максимов В. Н., Орлов П. С., Малюткина С. К., Маздорова Е. В., Никитин Ю. П., Воевода М. И. Ассоциация генетических маркеров с артериальной гипертензией в сибирской популяции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(10):73–76. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-73-76 [Maximov VN, Orlov PS, Malyutina SK, Mazdorova EV, Nikitin YP, Voevoda MI. Association of genetic markers in hypertensive disease in Siberian population. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(10):73–76. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-73-76. In Russian].

16. Малюткина С. К., Максимов В. Н., Орлов П. С., Маздорова Е. В., Рябиков А. Н., Никитин Ю. П. и др. Ассоциации артериального давления и артериальной гипертензии с генетическими маркерами, отобранными по данным полногеномных исследований. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(10):8–3. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-8-13 [Malyutina SK, Maksimov VN, Orlov PS, Mazdorova EV, Ryabikov AN, Nikitin YP et al. The association of blood pressure and hypertension with genetic markers identified in genome-wide association studies. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(10):8–13. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-8-13. In Russian.]

17. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765–774. doi:10.1016/0140-6736(90)90878-9

18. Lee H, Kang Ji, Kim S, Ji S, Park S, Kim M et al. Gene silencing and haploinsufficiency of *csk* increase blood pressure. *PLoS One*. 2016;11(1): e0146841. doi:10.1371/journal.pone.0146841

19. Kullo I, Shameer K, Jouni H, Lesnick TG, Pathak J, Chute CG et al. The *ATXN2-SH2B3* locus is associated with peripheral arterial disease: an electronic medical record-based genome-wide association study. *Front Genet*. 2014;5:166. doi:10.3389/fgene.2014.00166

20. Zeller T, Schurmann C, Schramm K, Müller C, Kwon S, Wild P et al. Transcriptome-wide analysis identifies novel associations with blood pressure. *Hypertension*. 2017;70(4):743–750. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09458

21. Hivert M, Manning A, McAteer J, Florez J, Dupuis J, Fox C et al. Common variants in the adiponectin gene (*ADIPOQ*) associated with plasma adiponectin levels, type 2 diabetes, and diabetes-related quantitative traits: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2008;57(12):3353–3359. doi:10.2337/db08-0700

22. Ling H, Waterworth D, Stirnadel H, Pollin T, Barter P, Kesaniemi A et al. Genome-wide linkage and association analyses to identify genes influencing adiponectin levels: the GEMS Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(4):737–744. doi:10.1038/oby.2008.625

23. Yang Y, Zhang F, Ding R, Wang Y, Lei H, Hu D. Association of *ADIPOQ* gene polymorphisms and coronary artery disease risk: a meta-analysis based on 12 465 subjects. *Thromb Res*. 2012;130(1):58–64. doi:10.1016/j.thromres.2012.01.018

24. Fan W, Qu X, Jing Li, Wang X, Bai Y, Cao Q et al. Association of single nucleotide polymorphisms in *ADIPOQ* gene with risk of hypertension: a systematic and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:41683. doi:10.1038/srep41683

25. Yu Ji, Liu L, Li Zh, Wang Y, Zhang W, Jin Y et al. Association of single nucleotide polymorphisms in *ADIPOQ* gene with risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2021;12(5):90–101.

26. Fox ER, Young JH, Li Y, Dreisbach AW, Keating BJ, Musani SK et al. Association of genetic variation with systolic and diastolic blood pressure among African Americans: the Candidate Gene Association Resource study. *Hum Mol Genet*. 2011;20(11):2273–2284. doi:10.1093/hmg/dd

Информация об авторах

Маздорова Екатерина Викторовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0003-0415-6478;

Максимов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0002-7165-4496;

Орлов Павел Сергеевич — научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0001-9371-2178;

Рябиков Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0001-9868-855X;

Шахматов Сергей Геннадьевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0001-5269-1008;

Воевода Михаил Иванович — доктор медицинских наук, академик РАН, специалист по гражданско-правовому договору НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», директор ФИЦ ФТМ, ORCID: 0000-0001-9425-413X;

Малюткина Софья Константиновна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ — филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», ORCID: 0000-0001-6539-0466.

Author information

Ekaterina V. Mazdorova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Ethiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Institute of Cytology and Genetics, ORCID: 0000-0003-0415-6478;

Vladimir N. Maksimov, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Molecular Genetic Research of Internal Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Institute of Cytology and Genetics, ORCID: 0000-0002-7165-4496;

Pavel S. Orlov, Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research of Internal Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Institute of Cytology and Genetics, ORCID: 0000-0001-9371-2178;

Andrey N. Ryabikov, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher Laboratory of Ethiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Institute of Cytology and Genetics, ORCID: 0000-0001-9868-855X;

Sergej G. Shakhmatov, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Ethiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine, Institute of Cytology and Genetics, ORCID: 0000-0001-5269-1008;

Mikhail I. Voevoda, MD, PhD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Specialist in Civil Law Contract, Institute of Internal and Preventive Medicine, Institute of Cytology and Genetics, Director, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, ORCID: 0000-0001-9425-413X;

Sofia K. Malyutina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Ethiopathogenesis and Clinics of Internal Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine. Institute of Cytology and Genetics, ORCID: 0000-0001-6539-0466.