

Этнические особенности вклада генетических маркеров в клиническое течение и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии у русских и бурят

Для корреспонденции:

Анна Ярославовна Ковалева,
a.kovaleva@inbox.ru

Поступила в редакцию 2 июля 2020 г.
Исправлена 31 августа 2020 г.
Принята к печати 9 сентября 2020 г.

Цитировать: Ковалева А.Я., Кох Н.В., Воронина Е.Н., Донирова О.С., Зеленская Е.М., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Этнические особенности вклада генетических маркеров в клиническое течение и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии у русских и бурят. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(4):103-113. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-4-103-113>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-80032.

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: Н.В. Кох, Е.М. Зеленская, Г.И. Лифшиц
Сбор и анализ данных: все авторы
Статистическая обработка данных: Н.В. Кох
Написание статьи: все авторы
Исправление статьи: все авторы
Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы

ORCID ID

А.Я. Ковалева, <https://orcid.org/0000-0002-7041-5071>
Н.В. Кох, <https://orcid.org/0000-0001-6374-1728>
Е.Н. Воронина, <https://orcid.org/0000-0002-3405-6980>
О.С. Донирова, <https://orcid.org/0000-0002-7409-9096>
Е.М. Зеленская, <https://orcid.org/0000-0001-9513-0366>
А.А. Слепухина, <https://orcid.org/0000-0001-5069-8193>
Г.И. Лифшиц, <https://orcid.org/0000-0001-9048-7710>
© А.Я. Ковалева, Н.В. Кох, Е.Н. Воронина, О.С. Донирова, Е.М. Зеленская, А.А. Слепухина, Г.И. Лифшиц, 2020
Статья открытого доступа, распространяется по лицензии [Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

А.Я. Ковалева¹, Н.В. Кох¹, Е.Н. Воронина¹, О.С. Донирова²,
Е.М. Зеленская¹, А.А. Слепухина¹, Г.И. Лифшиц¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

² Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия, Улан-Удэ, Российская Федерация

Цель. Изучить влияние генетических факторов на особенности течения (степень повышения артериального давления и поражения органов-мишеней) эссенциальной артериальной гипертензии у пациентов русской и бурятской национальности.

Методы. В исследовании приняли участие 206 пациентов с установленным диагнозом эссенциальной артериальной гипертензии: 136 пациентов русской национальности и 70 пациентов бурятской национальности. Полиморфизмы ген-кандидат *ACE*, *ADRB1*, *ADRB2*, *ADRB3*, *NOS3*, *AGT*, *EDN1*, *GNB3*, *STK39* тестировали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (PCR Real-time).

Результаты. Носительство аллеля Т гена *GNB3* rs5443 ассоциировано с высокими цифрами артериального давления, соответствующими артериальной гипертензии 3-й ст. (артериальное давление $\geq 180/110$ мм рт. ст.), у пациентов как русской [отношение шансов (ОШ) 2,1, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,47–3,14, $p < 0,05$], так и бурятской национальности [ОШ 1,9, 95% ДИ 1,20–3,28, $p < 0,05$]. Также у бурятских пациентов связь с высоким уровнем артериального давления показал локус rs934379 гена *EDN1* [ОШ 4,2, 95% ДИ 2,55–6,92, $p < 0,05$]. Аллель G гена *EDN1* увеличивал риск поражения сердца как органа-мишени у пациентов бурятской группы [ОШ 2,3, 95% ДИ 1,38–3,72, $p < 0,05$]. Аллель I гена *ACE* являлся протективным в отношении развития гипертрофии левого желудочка у русских пациентов [ОШ 1,5, 95% ДИ 1,03–2,30, $p < 0,05$].

Заключение. Существуют этнические особенности в генетической составляющей развития эссенциальной артериальной гипертензии. Особенно актуально выявление генетических маркеров в популяции русских и бурят как у самых многочисленных национальностей, проживающих на территории Российской Федерации. Исследование полиморфных маркеров генов впервые позволило определить среди двух этнических групп больных с более тяжелым течением артериальной гипертензии, связанным с высокими цифрами артериального давления и поражением сердца как органа-мишени. Изучение этнических особенностей генетики развития эссенциальной артериальной гипертензии дает возможность разобраться в наследственности как в факторе риска развития сложного и многофакторного заболевания артериальной гипертензии и тем самым развить одно из направлений персонализированной медицины.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; буряты; ген-кандидат; этническая особенность

Введение

С возрастом распространенность артериальной гипертензии (АГ) увеличивается, и у лиц старше 60 лет распространенность заболевания достигает 60 % и более [1]. Увеличение продолжительности жизни сопровождается старением населения и, соответственно, увеличением количества людей старшего возраста, что прогнозирует еще больший рост распространенности АГ во всем мире. Так, число пациентов АГ через 5 лет увеличится на 15–20 % и достигнет почти 1,5 млрд человек [2]. Прямая взаимосвязь между уровнем артериального давления (АД) и риском сердечно-сосудистых осложнений начинается с относительно низких значений АД — 110–115 / 70–75 мм рт. ст. [3]. Систолическое АД \geq 140 мм рт. ст. ассоциируется с повышением риска смертности и инвалидности в 70 % случаев, при этом наибольшее число смертей в течение года возникает вследствие ишемической болезни сердца и инсультов [4]. Прямая связь между повышенным уровнем АД и риском сердечно-сосудистых осложнений продемонстрирована для всех возрастных и этнических групп [5].

Одним из самых многочисленных национальностей, проживающих на территории РФ, является бурятская этническая группа. Численность бурят составляет 550–690 тыс. человек [6; 7]. Несмотря на это, генетические факторы риска АГ у взрослого населения бурятов остаются неизученными. При анализе данных литературы нам встретилась единственная статья о генетических рисках АГ у бурят подросткового возраста [8]. Научные коллективы изучают фармакогенетические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний пациентов бурятской национальности [9]. Генетические исследования для каждой этнической группы представляются уникальными и значимыми, так как частота встречаемости аллелей и генотипов у представителей разных этносов и популяций существенно различаются.

Как известно, эссенциальная АГ — это полиэтиологическое заболевание, в котором генетические факторы играют одну из ключевых ролей в патогенезе. Генетический вклад в развитии АГ может достигать 50 % [10]. Поиск генов-кандидатов построен на изучении метаболических и биохимических путей, участвующих в патогенезе заболевания, а большинство гемодинамических и гуморальных

изменений в патогенезе АГ связано с повышением активности симпатoadреналовой системы, ренин-ангиотензинной системы, нарушением функции почек и дисфункцией эндотелия артериального русла.

Ранее в исследовании по типу «случай – контроль» мы изучили 10 генетических маркеров (табл. 1) на наличие ассоциаций с риском развития АГ у пациентов русской и бурятской национальности [11]. При сопоставлении распределения частот аллелей генов-кандидатов, показавших ассоциацию с риском АГ у обеих групп, аллель I гена *ACE* встречался статистически чаще в группе русских пациентов (58,9 и 40,2 % русских и бурятов соответственно, $p < 0,05$). Полиморфные локусы генов *ADRB1* rs1801253, *NOS3* rs1799983 также ассоциированы с риском развития АГ только у пациентов русской национальности. У бурятов ассоциацию показали гены-кандидаты *ADRB3* rs4994, *STK39* rs3754777, *AGT* rs 699 [11].

Цель — изучить влияние генетических факторов на особенности течения (степень повышения АД и поражение органов-мишеней) эссенциальной АГ у пациентов русской и бурятской национальности.

Методы

В исследование за 2018–2019 гг. включены 206 пациентов, согласно критериям включения/исключения в исследование, двух этнических групп — русских и бурятов, 136 и 70 пациентов соответственно. Объем выборки определялся для мощности выборки не менее 80 %, рассчитанной по номограмме Альтмана (не менее 120 пациентов). Степень АГ устанавливалась по следующим критериям: АГ 1-й ст. (82 пациента) — 140–159 / 90–99, АГ 2-й ст. (47 пациентов) — 160–179 / 100–109, АГ 3-й ст. (77 пациентов) — \geq 180/110. Стадия АГ устанавливалась по следующим критериям: I стадия (66 пациентов) — отсутствие изменений в органах-мишенях, II стадия (54 пациента) — изменения со стороны одного или нескольких органов-мишеней, III стадия (86 пациентов) — ассоциированные клинические состояния. Средний стаж АГ составил около 5 лет. 60 пациентов имели в анамнезе инфаркт миокарда, 23 — нарушения мозгового кровообращения, 130 — отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям. Все пациенты, включенные

в исследование, подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом организаций, участвующих в исследовании: клиника отдела Центра новых медицинских технологий ИХБФМ СО РАН в Новосибирске и РКБ им. Н.А. Семашко в Улан-Удэ. Протокол локального этического комитета № 15 от 21.02.2018 г.

Критерии включения: 1) диагноз «артериальная гипертензия», установленный согласно меморандума экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии 2018 г., клиническим рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии 2019 г; 2) возраст 40–60 лет; 3) этническая принадлежность (русские / буряты).

Критерии исключения: 1) возраст менее 40 и более 60 лет; 2) симптоматическая АГ — нефрогенная АГ (ренопаренхиматозные и вазоренальные гипертензии); гемодинамические АГ (атеросклероз аорты, коарктация аорты, открытый аортальный проток, недостаточность аортального клапана); эндокринные АГ (синдром Кона, феохромоцитомы, синдром Иценко – Кушинга, гипертиреоз, акромегалия); АГ, обусловленная приемом лекарств.

Для постановки диагноза применялось офисное измерение артериального давления. Измерение АД у пациентов проводилось в соответствии с реко-

мендациями по ведению АГ от 2018 г. Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии. Клинические, биохимические и инструментальные обследования пациентов проводились на базах медицинских клиник-участников исследования в соответствии со стандартными условиями и протоколами проведения.

Степень АГ определялась уровнем АД у пациентов вне антигипертензивной терапии. Поражение сердца как органа-мишени при АГ определялось при помощи эхокардиографии, проведенном на аппарате SonoScape S20Exp. Верхней границей нормальных значений толщины стенок левого желудочка считали 1,1 см. Масса миокарда левого желудочка рассчитывались по формуле R. Devereux и N. Reichek (1977). Индекс массы миокарда левого желудочка рассчитывали как отношение массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела (125 г/м² для мужчин, 110 г/м² для женщин), к росту (143 г/м для мужчин, 102 г/м для женщин) и к росту, возведенному в степень 2,7 (50 г/м^{2,7} для мужчин, 47 г/м^{2,7} для женщин).

Этническая принадлежность пациентов определялась путем самоидентификации больного и его родителей, анализа родословной до второго поколения. Данный метод продемонстрировал соответствие между самоидентификацией субъекта и определением микросателлитных маркеров этнической принадлежности на 99,86 % [12].

Табл. 1. Полиморфизмы ген-кандидат

Ген	Кодируемый белок	Полиморфный локус
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система		
<i>ACE</i>	Ангиотензин-превращающий фермент	rs4646994 Ins/Del
<i>AGT</i>	Ангиотензиноген	rs699 A > G
Система регуляции тонуса сосудов		
<i>NOS3</i>	Эндотелиальная NO-синтаза	rs179983 G > T rs891512 G > A
<i>EDN1</i>	Эндотелин 1	rs9349379 A > G
Симптоадреналовая система		
<i>ADRB1</i>	бета-1-адренергический рецептор	rs1801253 C > G
<i>ADRB2</i>	бета-2-адренергический рецептор	rs1800888 C > G
<i>ADRB3</i>	бета-2-адренергический рецептор	rs4994 A > G
<i>GNB3</i>	Гуанин-нуклеотид-связывающий протеин бета-3	rs5443 C > T
Почечная система регуляции транспорта ионов и воды		
<i>STK39</i>	Серин/треонин-киназа 39	rs3754777 C > T

На основании результатов GWAS-исследований и исследований типа «случай – контроль» последних 10 лет по АГ (оценивали p , отношение шансов (ОШ)) нами были проанализированы 10 полиморфных локусов, кодирующих ключевые белки основных систем регуляции артериального давления (табл. 1). Данные маркеры продемонстрировали максимальный вклад в особенности течения и поражения органов-мишеней, до данным предыдущих работ, выполненных на других популяционных группах пациентов.

Анализ генетических маркеров проводился в лаборатории фармакогенетики ИХБФМ СО РАН в г. Новосибирске. Выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) проводили стандартным фенол-хлороформным методом из венозной крови. Для определения полиморфных вариантов генов-кандидатов использовали метод Real-time PCR с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК. Генетическое исследование проводилось на приборе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Метод Real-time PCR полимеразной цепной реакции основан на количественной детекции флуоресцентного сигнала, который увеличивается пропорционально количеству продукта полимеразной цепной реакции. Сигнал флуоресценции детектируется в каналах FAM и HEX. Амплификация целевого фрагмента ДНК с участием специфических праймеров проходит вне зависимости от аллельного варианта. Определение аллельного варианта основано на использовании конкурентных аллелей — специфичных разрушаемых зондов, меченных флуорофором на 5'конце

и гасителем флуоресценции на 3'конце. Благодаря 5'-3'-эндонуклеазной активности полимеразы зонд разрушается и происходит разгорание флуоресцентного сигнала в результате пространственного разделения флуорофора и гасителя. При этом разрушение зонда, комплементарного ДНК с аллелем 1, приводит к флуоресцентному сигналу в канале FAM; разрушение зонда, комплементарного ДНК аллеля 2, — к флуоресцентному сигналу в канале HEX. Если ДНК содержит оба аллеля, сигнал флуоресценции детектируется в двух каналах одновременно.

Статистический анализ

Для статистической обработки результатов исследования использовалась стандартная программа Statistica 10.0. Значимость различий качественных данных оценивали с использованием критерия χ^2 Пирсона для выявления зависимости частоты исходов от факторов. Соответствием равновесия Харди – Вайнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$) определялось правильность распределения частот генотипов для каждого полиморфного локуса. Для оценки величины относительного риска использовали ОШ с его доверительным интервалом (ДИ) при уровне значимости 95 %. Расчет ОШ проводили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека.

Результаты

Результаты сопоставления сравниваемых групп пациентов с АГ представлены в табл. 2. Группы статистически не различались между собой по полу и возрасту. Среди пациентов бурятской национальности чаще встречается АГ 3-й ст. ($AD \geq 180/110$ мм

Табл. 2. Клинико-демографические данные

Показатель	Русская группа, n = 136	Бурятская группа, n = 70	p
Возраст, годы	61,5 ± 5,6	65,1 ± 1,8	0,156
Число мужчин, n (%)	80 (58,8)	47 (64,2)	0,247
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ² , n (%)	108 (79,4)	60 (85,7)	0,221
Анамнез жизни и сопутствующие заболевания			
Артериальная гипертензия 3-й ст., n (%)	44 (32,3)	33 (47,1)	0,042
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	20 (11,5)	10 (8,8)	0,945
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%)	99 (72,7)	31 (44,3)	< 0,001
Курение, n (%)	70 (51,4)	34 (48,6)	0,696

рт. ст.), но реже выявляется отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям. По индексу массы тела и курению как факторам риска группы статистически значимо не различались.

Для выявления ассоциации генов-кандидатов с тяжестью АГ были изучены 8 генетических маркеров, показавших ассоциацию с риском развития АГ в предыдущем нашем исследовании: *ACE* (rs4646994), *AGT* (rs699), *ADRB1* (rs1801253), *ADRB2* (rs1800888), *ADRB3* (rs4994), *GNB3* (rs5443), *EDN1* (rs9349379), *NOS3* (rs1799983, rs891512), *STK39* (rs3754777). Все пациенты обеих национальностей были поделены на две группы в зависимости от степени повышения артериального давления. В первую группу вошли пациенты с АГ 1-й и 2-й ст. (русские — 92 пациента; буряты — 37), во вторую — пациенты с АГ 3-й ст. (русские — 44; буряты — 33). По полу и длительности АГ группы статистически не отличались.

Для выявления ассоциации генов-кандидатов с тяжестью АГ были изучены 8 генетических маркеров, показавших ассоциацию с риском развития АГ в предыдущем нашем исследовании: *ACE* (rs4646994), *AGT* (rs699), *ADRB1* (rs1801253), *ADRB2* (rs1800888), *ADRB3* (rs4994), *GNB3* (rs5443), *EDN1* (rs9349379), *NOS3* (rs1799983, rs891512), *STK39*

(rs3754777). Все пациенты обеих национальностей были поделены на две группы в зависимости от степени повышения артериального давления. В первую группу вошли пациенты с АГ 1-й и 2-й ст. (русские — 92 пациента; буряты — 37), во вторую — пациенты с АГ 3-й ст. (русские — 44; буряты — 33). По полу и длительности АГ группы статистически не отличались.

Таким образом, аллель Т полиморфизма гена *GNB3* ассоциирован с более высоким уровнем АД, соответствующим АГ 3-й ст. (АД > 180/110 мм рт. ст.) для двух групп. Помимо полиморфизма гена из системы G — белков, для бурятов значим оказался аллель G гена *EDN1* (табл. 3). Среди частот генотипов других полиморфных маркеров генов-кандидатов достоверных различий не выявлено. Распределение генотипов для всех полиморфных вариантов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. При сопоставлении распределения частот аллелей полиморфного маркера гена *GNB3* среди пациентов АГ 3-й ст. русской и бурятской национальности достоверных различий не выявлено [ОШ 1,03, [0,54–1,96], $p > 0,05$].

Для выявления ассоциации генов-кандидатов с поражением сердца как органа-мишени все пациенты были поделены на две группы в зависимости

Табл. 3. Частоты аллелей полиморфных вариантов, изученных ген-кандидатов, ассоциированных с артериальной гипертонией 3-й степени

Полиморфизм гена <i>GNB3</i> rs5443				
Аллель	Артериальная гипертония 1-й и 2-й ст., n (%)	Артериальная гипертония 3-й ст., n (%)	p	ОШ [95% ДИ]
Русская группа				
С	136 (73,9)	50 (56,8)	0,045	0,4 [0,31–0,68]
Т	48 (26,1)	38 (43,2)	0,045	2,1 [1,47–3,14]
Бурятская группа				
С	54 (73)	38 (57,6)	0,007	0,5 [0,30–0,83]
Т	20 (27)	28 (42,4)	0,007	1,9 [1,22–3,28]
Полиморфизм гена <i>EDN1</i> rs9349379				
Русская группа				
А	122 (66,3)	39 (44,3)	0,823	1,4 [1,03–12,53]
Г	62 (33,7)	49 (55,7)	0,823	2,8 [1,55–16,73]
Бурятская группа				
А	49 (66,2)	21 (31,8)	0,042	0,2 [0,12–0,48]
Г	25 (33,8)	45 (68,2)	0,042	4,2 [2,55–6,92]

Примечание. В таблице выделены значения, где $p < 0,05$, ОШ > 1; ген *GNB3* — гуанин-нуклеотид связывающий протеин бета-3; ген *EDN1* — эндотелин 1.

Табл. 4. Частоты аллелей гена *ACE* у пациентов-гипертоников с наличием или отсутствием гипертрофии левого желудочка

Полиморфизм гена <i>ACE</i> rs4646994				
Аллель	Гипертрофия левого желудочка, n (%)	Нет гипертрофии левого желудочка, n (%)	p	ОШ [95% ДИ]
Русская группа				
I	24 (38,7)	99 (49,5)	0,035	1,5 [1,03–2,30]
D	38 (61,3)	101 (50,5)	0,035	0,6 [0,43–0,97]
Бурятская группа				
I	49 (70)	34 (58,6)	0,067	1,6 [0,98–2,76]
D	21 (30)	24 (41,4)	0,067	0,6 [0,36–1,01]

Примечание. В таблице выделены значения, где $p < 0,05$, ОШ > 1 ; ген *ACE* — ангиотензин-превращающий фермент.

от наличия гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии. Среди обследованных у 31 больного русской и 35 пациентов бурятской национальности выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка. Степень тяжести АГ у больных с гипертрофией ЛЖ и без нее статистически значимо не различалась ни у русской группы ($p = 0,467$), ни бурятской ($p = 0,332$).

Аллель I полиморфизма (I/D) гена *ACE* показал протективный эффект в отношении развития гипертрофии ЛЖ у пациентов русской группы, косвенно подтверждая, что инсерционно-делеционный полиморфизм гена *ACE* может выступать как маркер риска развития гипертрофии левого желудочка. У пациентов бурятской национальности ассоциации гена *ACE* с риском развития гипертрофии ЛЖ не выявлено (табл. 4).

Только у бурятов ассоциацию с риском гипертрофии ЛЖ показал аллель G гена *EDN1* (табл. 5). Среди частот генотипов других полиморфных мар-

керов генов-кандидатов достоверных различий не выявлено. Распределение генотипов для всех полиморфных вариантов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга.

Обсуждение

В последнее время развиваются методы диагностики и профилактики распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, но, несмотря на это, смертность от сердечно-сосудистых осложнений остается высокой [13]. Артериальная гипертония относится к сердечно-сосудистым заболеваниям, одним из факторов которых является генетическая предрасположенность. Понятие генетической гетерогенности АГ объясняет вариативность различных исследований по типу «случай – контроль». Так, согласно данным A. Semplicini с соавт., выявлена изменчивость частот генотипа гена *GNB3* в зависимости от этнической принадлежности человека. У представителей европейской расы чаще встреча-

Табл. 5. Частоты аллелей гена *EDN1* у пациентов-гипертоников с наличием или отсутствием гипертрофии левого желудочка

Полиморфизм гена <i>EDN1</i> rs9349379				
Аллель	Гипертрофия левого желудочка, n (%)	Отсутствие гипертрофии левого желудочка, n (%)	p	ОШ [95% ДИ]
Русская группа				
A	41 (66,1)	136 (68)	0,757	0,9 [0,66–1,49]
G	21 (33,9)	64 (32)	0,757	1,1 [0,71–1,67]
Бурятская группа				
A	28 (40)	35 (60,3)	0,018	0,4 [0,26–0,72]
G	42 (60)	23 (39,7)	0,018	2,3 [1,38–3,72]

Примечание. В таблице выделены значения, где $p < 0,05$, ОШ > 1 ; ген *EDN1* — эндотелин 1.

ется аллель С, аллель Т — у негроидной, у монголоидной расы оба аллеля присутствуют с одинаковой частотой [14]. Наши данные частично совпадают с литературными, так как частота встречаемости аллеля Т была выше у пациентов-гипертоников как европейской (русские), так и монголоидной (буряты) расы.

Противоречивые данные получены в исследованиях влияния полиморфизма rs9349379 гена *EDN1* на артериальное давление. Эндотелий сосудов секретирует факторы как вазоконстрикторные, так и вазодилатирующие, что и определяет сосудистый тонус и величину кровотока. Так, G.V. Ehret с соавт. описывают повышение продукции эндотелина только у страдающих гипертонией афроамериканцев [15]. В исследовании P. Surendran и соавт. описывают взаимосвязь гена *EDN1* rs9349379 с высоким систолическим артериальным давлением [16]. В нашем исследовании аллель G rs9349379 показал ассоциацию с более высоким уровнем АД только у больных бурятов, а также увеличивал у них риск поражения сердца как органа-мишени. Таким образом, полиморфный локус rs9349379 гена *EDN1* может рассматриваться как маркер раннего ремоделирования сосудов и сердца у пациентов бурятской национальности. Согласно данным X. Tian с соавт., генотип GG rs9349379 увеличивает экспрессию белкового продукта эндотелин-1 в эндотелии и клетках гладкой мускулатуры сосудов. Эндотелин-1 связан с эндотелиальной дисфункцией и вазоконстрикцией. Также эндотелин-1 является важным фактором, способствующим атеросклерозу, усилению окислительного стресса, провоспалительных и митогенных свойств [17]. Увеличение эндотелина-1 делает вазоконстрикторный эффект более выраженным, возможно, что это причина, из-за которой аллель G rs9349379 увеличивает риск ишемической болезни сердца.

Успешное использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения пациентов с гипертонией дает основание для поиска связей между геном *ACE* и артериальной гипертонией. Некоторые исследователи описывают такую связь только в некоторых популяциях и этнических группах больных. Один из проведенных крупных метаанализов на большой выборке европейской популяции (6 923 человека) позволил говорить

лишь о повышении риска АГ на 10 % у носителей аллелей DD гена *ACE* [18]. В исследованиях монголоидной расы было показано, что частота генотипа DD и аллеля D у гипертоников (36,2 и 63,8 % соответственно) значительно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем АД (29,8 и 57,2 % соответственно, $p < 0,05$) [19]. Соотношение шансов ID / II и DD / II при гипертонии составляло 1,9 [1,08–3,72] и 2,5 [1,33–4,88] соответственно. Также подтверждена ассоциация генотипа с гипертрофией ЛЖ, причем у мужчин эта связь выявлена сильнее, чем у женщин. При обследовании большой популяции (3 145 человек) выявлено, что наличие аллеля D гена *ACE* ассоциируется с более высоким уровнем АД у мужчин, особенно выражена связь аллеля D с уровнем диастолического давления [20]. Высокие уровни АД обуславливают прогрессию АГ, инициируя гипертрофические изменения левых отделов сердца у носителей аллеля D. Генотип I / I в этом случае является защитным, характеризуя низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Это согласуется с данными, полученными в нашем исследовании на пациентах русской национальности: аллель I показал протективный эффект в отношении развития гипертрофии ЛЖ [ОШ 1,5; 95% ДИ 1,03–2,31; $p < 0,05$]. В то же время японские ученые, обследуя большую популяцию (1 919 человек), показали ассоциацию аллеля D гена *ACE* с большей массой миокарда ЛЖ у женщин-гипертоников [21].

Ограничения

Во-первых, это исследование по типу «случай – контроль» проведено на уровне сообщества. Во-вторых, поскольку этиология АГ является сложной, другие ненаблюдаемые переменные могут влиять на результат. В-третьих, применимость результатов настоящего исследования к другим расам нуждается в дальнейшей проверке.

Заключение

Результаты нашей работы свидетельствуют о том, что существуют этнические особенности в генетической составляющей развития эссенциальной артериальной гипертонии. Носительство аллеля Т гена *GNB3* rs5443 ассоциировано с высоким АД, соответствующими АГ 3-й ст. (АД $\geq 180/110$ мм рт. ст.), у пациентов как русской [ОШ 2,1, 95% ДИ 1,47–3,14; $p < 0,05$], так и бурятской национальности [ОШ 1,9;

95% ДИ 1,20–3,28; $p < 0,05$]. Также у бурятских пациентов связь с высоким уровнем АД показал локус rs934379 гена *EDN1* [ОШ 4,2; 95% ДИ 2,55–6,92; $p < 0,05$]. Аллель G гена *EDN1* увеличивал риск поражения сердца как органа-мишени у пациентов бурятской группы [ОШ 2,3; 95% ДИ 1,38–3,72; $p < 0,05$]. Аллель I гена *ACE* являлся протективным в отношении развития гипертрофии ЛЖ у русских пациентов [ОШ 4,5, 95% ДИ 1,03–2,30; $p < 0,05$]. Таким образом, исследование полиморфных маркеров генов позволило выявить среди двух этнических групп больных с более тяжелым клиническим течением, связанным с высокими цифрами АД и поражением сердца как органа-мишени. Впервые в мире это сделано для пациентов бурятской национальности.

Необходимость исследований генетических маркеров заключается в разработке более совершенных методов прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний. Существующие модели предназначены для прогнозирования риска для групп населения, но не для каждого пациента индивидуально [22]. Таким образом, практическая значимость генетических исследований при АГ диктуется необходимостью развития такого важного направления, как персонализированная медицина.

Список литературы / References

1. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Деев А.Д., Шальнова С.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Гомыранова Н.В., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Литинская О.А., Мамедов М.Н., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б., Баранова Е.И., Касимов Р.А., Шабунова А.А., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Азарин О.Г., Бабенко Н.И., Бондарцов Л.В., Фурменко Г.И., Хвостикова А.Е., Белова О.А., Назарова О.А., Шутемова Е.А., Барбараш О.Л., Данильченко Я.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А., Мулерова Т.А., Скрипченко А.Е., Черкасс Н.В., Басырова И.Р., Исаева Е.Н., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Гудкова С.А., Черепанова Н.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шава В.П., Шалаев С.В., Гутнова С.К., Толпаров Г.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования эссе-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. [Muromtseva G.A., Kontseva A.V., Konstantinov V.V., Artamonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Il'in V.A., Konradi A.O., Libis R.A., Minakov E.V., Nedogoda S.V., Oschepkova E.V., Romanchuk S.V., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Deev A.D., Shalnova S.A., Chazoval E., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Gomyranova N.V., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Litinskaya O.A., Mamedov M.N., Metelskaya V.A., Oganov R.G., Suvorova E.I., Khudyakov M.B., Baranova E.I., Kasimov R.A., Shabunova A.A., Ledyeva A.A., Chumachek E.V., Azarin O.G., Babenko N.I., Bondartsov L.V., Furmenko G.I., Hvostikova A.E., Belova O.A., Nazarova O.A., Shutemova E.A., Barbarash O.L., Danilchenko Ya.V., Indukaeva E.V., Maksimov S.A., Mulerova T.A., Skripchenko A.E., Cherkass N.V., Basirova I.R., Isaeva E.N., Kondratenko V.Yu., Lopina E.A., Safonova D.V., Gudkova S.A., Cherepanova N.A., Kaveshnikov V.S., Karpov R.S., Serebryakova V.N., Medvedeva I.V., Storozhok M.A., Shava V.P., Shalaev S.V., Gutnova S.K., Tolparov G.V. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of Esse-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
2. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson, S.G., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-967. PMID: 26724178. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
4. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I., Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. PMID: 30234752. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>
5. Vishram J.K.K., Borglykke A., Andreasen A.H., Jeppesen J., Ibsen H., Jørgensen T., Broda G., Palmieri L., Giampaoli S., Donfrancesco C., Kee F., Mancia G., Cesana G., Kuulasmaa K., Sans S., Olsen M.H., MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONICA, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. *Hypertension*. 2012;60(5):1117-1123. PMID: 23006731. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400>
6. Цэцэгдулам Б., Максикова Т.М., Калягин А.Н., Орлова Г.М., Синькова Г.М., Балабина Н.М. Ретроспективный анализ структуры факторов риска сердечнососудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией в Монголии. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):14-24. [Tsetsegdulam B., Maksikova T.M., Kalyagin A.N., Orlova G.M., Sinkova G.M., Balabina N.M. Retrospective analysis of the cardiovascular risk factors in hypertensive patients in Mongolia. *Arterial Hypertension*. 2019;25(1):14-24. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-14-24>
7. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Чазова И.Е. Оценка качества

- обследования больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертензии). *Системные гипертензии*. 2017;14(2):29-34. [Oshchepkova E.V., Lazareva N.V., Chazova I.E. Quality assessment of examination of patients with arterial hypertension in primary health care (according to the Russian arterial hypertension register data). *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):29-34. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/2075-082X.14.2.29-34>
8. Ершова О.А., Баирова Т.А. Распространенность полиморфизма -262C/T гена каталазы (rs1001179) у русских и бурят Восточной Сибири с эссенциальной артериальной гипертензией. *Acta Biomedica Scientifica*. 2015;(3):70-73. [Ershova O.A., Bairova T.A. Polymorphism -262C/T of catalase gene (rs1001179) in Russian and Buryat populations with essential hypertension living in the Eastern Siberia. *Acta Biomedica Scientifica*. 2015;(3):70-73. (In Russ.)]
 9. Зеленская Е.М., Николаев К.Ю., Донириова О.С., Алтаев В.Д., Протасов К.С., Воронина Е.Н., Лифшиц Г.И. Ассоциация генетических детерминант метаболизма клопидогрела и клинических показателей сердечно-сосудистого риска у пациентов бурятской национальности. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019;23(3):39-46. [Zelenskaya E.M., Nikolaev K.Y., Donirova O.S., Altayev V.D., Protasov K.V., Voronina E.N., Lifshits G.I. Association between genetic determinants of clopidogrel metabolism and clinical cardiovascular risk indicators in buryat patients. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2019;23(3):39-46. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2019-3-39-46>
 10. Devos P., Menard J. Bibliometric analysis of research relating to hypertension reported over the period 1997-2016. *J Hypertens*. 2019;37(11):2116-2122. PMID: 31136459, PMCID: PMC6784761. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002143>
 11. Ковалева А.Я., Кох Н.В., Воронина Е.Н., Донириова О.С., Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. Связь генетических факторов риска с развитием артериальной гипертензии с учётом этнических различий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):66-71. [Kovaleva A.Ya., Kokh N.V., Voronina E.N., Donirova O.S., Zelenskaya E.M., Lifshits G.I. The relationship of genetic risk factors with the development of arterial hypertension taking into account ethnic differences. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):66-71. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-10-66-71>
 12. Tang H., Quertermous T., Rodriguez B., Kardia S.L.R., Zhu X., Brown A., Pankow J.S., Province M.A., Hunt S.C., Boerwinkle E., Schork N.J., Risch N.J. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies. *Am J Hum Genet*. 2005;76(2):268-275. PMID: 15625622, PMCID: PMC1196372. <https://doi.org/10.1086/427888>
 13. Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-59. [Boytsov S.A., Demkina A.E., Oshchepkova E.V., Dolgusheva Yu.A. Progress and problems of practical cardiology in Russia at the present stage. *Kardiologiya*. 2019;59(3):53-59. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.3.10242>
 14. Semplicini A., Grandi T., Sandona C., Cattelan A., Ceolotto G. G-protein $\beta 3$ -subunit gene C825T polymorphism and cardiovascular risk: an updated review. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015;22(3):225-232. PMID: 25903425. <https://doi.org/10.1007/s40292-015-0093-4>
 15. Ehret G.B., Ferreira T., Chasman D.I., Jackson A.U., Schmidt E.M., Johnson T., Thorleifsson G., Luan J., Donnelly L.A., Kanoni S., Petersen A.K., Pihur V., Strawbridge R.J., Shungin D., Hughes M.F., Meirelles O., Kaakinen M., Bouatia-Naji N., Kristiansson K., Shah S., Kleber M.E., Guo X., Lyytikäinen L.P., Fava C., Eriksson N., Nolte I.M., Magnusson P.K., Salfati E.L., Rallidis L.S., Theusch E., Smith A.J.P., Folkersen L., Witkowska K., Pers T.H., Joehanes R., Kim S.K., Lataniotis L., Jansen R., Johnson A.D., Warren H., Kim Y.J., Zhao W., Wu Y., Tayo B.O., Bochud M.; CHARGE-EchoGen consortium; CHARGE-HF consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium, Absher D., Adair L.S., Amin N., Arking D.E., Axelsson T., Baldassarre D., Balkau B., Bandinelli S., Barnes M.R., Barroso I., Bevan S., Bis J.C., Björnsdóttir G., Boehnke M., Boerwinkle E., Bonnycastle L.L., Boomsma D.I., Bornstein S.R., Brown M.J., Burnier M., Cabrera C.P., Chambers J.C., Chang I.S., Cheng C.Y., Chines P.S., Chung R.H., Collins F.S., Connell J.M., Döring A., Dallongeville J., Danesh J., de Faire U., Delgado G., Dominiczak A.F., Doney A.S.F., Drenos F., Edkins S., Eicher J.D., Elosua R., Enroth S., Erdmann J., Eriksson P., Esko T., Evangelou E., Evans A., Fall T., Farrall M., Felix J.F., Ferrières J., Ferrucci L., Fornage M., Forrester T., Franceschini N., Duran O.H.F., Franco-Cereceda A., Fraser R.M., Ganesh S.K., Gao H., Gertow K., Gianfagna F., Gigante B., Giulianini F., Goel A., Goodall A.H., Goodarzi M.O., Gorski M., Gräßler J., Groves C., Gudnason V., Gyllenstein U., Hallmans G., Hartikainen A.L., Hassinen M., Havulinna A.S., Hayward C., Herberg S., Herzig K.H., Hicks A.A., Hingorani A.D., Hirschhorn J.N., Hofman A., Holmen J., Holmen O.L., Hottenga J.J., Howard P., Hsiung C.A., Hunt S.C., Ikram M.A., Illig T., Iribarren C., Jensen R.A., Kähönen M., Kang H., Kathiresan S., Keating B.J., Khaw K.T., Kim Y.K., Kim E., Kivimaki M., Klopp N., Kolovou G., Komulainen P., Kooner J.S., Kosova G., Krauss R.M., Kuh D., Kutalik Z., Kuusisto J., Kvaloy K., Lakka T.A., Lee N.R., Lee I.T., Lee W.J., Levy D., Li X., Liang K.W., Lin H., Lin L., Lindström J., Lobbens S., Männistö S., Müller G., Müller-Nurasyid M., Mach F., Markus H.S., Marouli E., McCarthy M.I., McKenzie C.A., Meneeton P., Menni C., Metspalu A., Mijatovic V., Moilanen L., Montasser M.E., Morris A.D., Morrison A.C., Mulas A., Nagaraja R., Narisu N., Nikus K., O'Donnell C.J., O'Reilly P.F., Ong K.K., Paccaud F., Palmer C.D., Parsa A., Pedersen N.L., Penninx B.W., Perola M., Peters A., Poulter N., Pramstaller P.P., Psaty B.M., Quertermous T., Rao D.C., Rasheed A., Rayner N.W.N.W.R., Renström F., Rettig R., Rice K.M., Roberts R., Rose L.M., Rossouw J., Samani N.J., Sanna S., Saramies J., Schunkert H., Sebert S., Sheu W.H., Shin Y.A., Sim X., Smit J.H., Smith A.V., Sosa M.X., Spector T.D., Stančáková A., Stanton A., Stirrups K.E., Stringham H.M., Sundstrom J., Swift A.J., Syvänen A.C., Tai E.S., Tanaka T., Tarasov K.V., Teumer A., Thorsteinsdóttir U., Tobin M.D., Tremoli E., Uitterlinden A.G., Uusitupa M., Vaez A., Vaidya D., van Duijn C.M., van Iperen E.P.A., Vasan R.S., Verwoert G.C., Virtamo J., Vitart V., Voight B.F., Vollenweider P., Wagner A., Wain L.V., Wareham N.J., Watkins H., Weder A.B., Westra H.J., Wilks R., Wilsgaard T., Wilson J.F., Wong T.Y., Yang T.P., Yao J., Yengo L., Zhang W., Zhao J.H., Zhu X., Bovet P., Cooper R.S., Mohlke K.L., Saleheen D., Lee J.Y., Elliott P., Gierman H.J., Willer C.J., Franke L., Hovingh G.K., Taylor K.D., Dedoussis G., Sever P., Wong A., Lind L., Assimes T.L., Njølstad I., Schwarz P.E., Langenberg C., Snieder H., Caulfield M.J., Melander O., Laakso M., Saltevo J., Rauramaa R., Tuomilehto J., Ingelsson E., Lehtimäki T., Hveem K., Palmas W., März W., Kumari M., Salomaa V., Chen Y.I., Rotter J.I., Froguel P., Jarvelin M.R., Lakatta E.G., Kuulasmaa K., Franks P.W., Hamsten A., Wichmann H.E., Palmer C.N.A., Stefansson K., Ridker P.M., Loos R.J.F., Chakravarti A., Deloukas P., Morris A.P., Newton-Cheh C., Munroe P.B. The genetics of blood pressure

- regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nat Genet.* 2016;48(10):1171-1184. PMID: 27618452, PMCID: PMC5042863. <https://doi.org/10.1038/ng.3667>
16. Surendran P, Drenos F, Young R, Warren H, Cook J.P., Manning A.K., Grarup N., Sim X, Barnes D.R., Witkowska K., Staley J.R., Tragante V., Tukiainen T., Yaghoobkar H., Masca N., Freitag D.F., Ferreira T., Giannakopoulou O., Tinker A., Harakalova M., Mihailov E., Liu C., Kraja A.T., Fallgaard Nielsen S., Rasheed A., Samuel M., Zhao W., Bonnycastle L.L., Jackson A.U., Narisu N., Swift A.J., Southam L., Marten J., Huyghe J.R., Stančáková A., Fava C., Ohlsson T., Matchan A., Stirrups K.E., Bork-Jensen J., Gjesing A.P., Kontto J., Perola M., Shaw-Hawkins S., Havulinna A.S., Zhang H., Donnelly L.A., Groves C.J., Rayner N.W., Neville M.J., Robertson N.R., Yörkas A.M., Herzig K.H., Kajantie E., Zhang W., Willems S.M., Lannfelt L., Malerba G., Soranzo N., Trabetti E., Verweij N., Evangelou E., Moayyeri A., Vergnaud A.C., Nelson C.P., Poveda A., Varga T.V., Caslake M., de Craen A.J., Trompet S., Luan J., Scott R.A., Harris S.E., Liewald D.C., Marioni R., Menni C., Farmaki A.E., Hallmans G., Renström F., Huffman J.E., Hassinen M., Burgess S., Vasan R.S., Felix J.F.; CHARGE-Heart Failure Consortium, Uria-Nickelsen M., Malarstig A., Reily D.F., Hoek M., Vogt T., Lin H., Lieb W.; EchoGen Consortium, Traylor M., Markus H.F.; METASTROKE Consortium, Highland H.M., Justice A.E., Marouli E.; GIANT Consortium, Lindström J., Uusitupa M., Komulainen P., Lakka T.A., Rauramaa R., Polasek O., Rudan I., Rolandsson O., Franks P.W., Dedoussis G., Spector T.D.; EPIC-InterAct Consortium, Jousilahti P., Männistö S., Deary I.J., Starr J.M., Langenberg C., Wareham N.J., Brown M.J., Dominiczak A.F., Connell J.M., Jukema J.W., Sattar N., Ford I., Packard C.J., Esko T., Mägi R., Metspalu A., de Boer R.A., van der Meer P., van der Harst P.; Lifelines Cohort Study, Gambaro G., Ingelsson E., Lind L., de Bakker P.I., Numans M.E., Brandslund I., Christensen C., Petersen E.R., Korpi-Hyövälti E., Oksa H., Chambers J.C., Kooner J.S., Blakemore A.I., Franks S., Jarvelin M.R., Husemoen L.L., Linneberg A., Skaaby T., Thuesen B., Karpe F., Tuomilehto J., Doney A.S., Morris A.D., Palmer C.N., Holmen O.L., Hveem K., Willer C.J., Tuomi T., Groop L., Käräjämäki A., Palotie A., Ripatti S., Salomaa V., Alam D.S., Shafi Majumder A.A., Di Angelantonio E., Chowdhury R., McCarthy M.I., Poulter N., Stanton A.V., Sever P., Amouyel P., Arveiler D., Blankenberg S., Ferrières J., Kee F., Kuulasmaa K., Müller-Nurasyid M., Veronesi G., Virtamo J., Deloukas P.; Wellcome Trust Case Control Consortium, Elliott P.; Understanding Society Scientific Group, Zeggini E., Kathiresan S., Melander O., Kuusisto J., Laakso M., Padmanabhan S., Porteous D., Hayward C., Scotland G., Collins F.S., Mohlke K.L., Hansen T., Pedersen O., Boehnke M., Stringham H.M.; EPIC-CVD Consortium, Frossard P., Newton-Cheh C., CHARGE+ Exome Chip Blood Pressure Consortium, Tobin M.D., Nordestgaard B.G.; T2D-GENES Consortium; GoT2DGenes Consortium; ExomeBP Consortium; CHD Exome+ Consortium, Caulfield M.J., Mahajan A., Morris A.P., Tomaszewski M., Samani N.J., Saleheen D., Asselbergs F.W., Lindgren C.M., Danesh J., Wain L.V., Butterworth A.S., Howson J.M., Munroe P.B. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *Nat Genet.* 2016;48(10):1151-1161. PMID: 27618447, PMCID: PMC5056636. <https://doi.org/10.1038/ng.3654>
 17. Tian X, Zhang Q, Huang Y, Chen S, Tang C, Sun Y, Du J, Jin H. Endothelin-1 downregulates sulfur dioxide/aspartate aminotransferase pathway via reactive oxygen species to promote the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:9367673. PMID: 32089786, PMCID: PMC7008293. <https://doi.org/10.1155/2020/9367673>
 18. Balbino K.P., Hermsdorff H.H.M., Bressan J. Polymorphism related to cardiovascular risk in hemodialysis subjects: a systematic review. *J Bras Nefrol.* 2018;40(2):179-192. PMID: 29944163, PMCID: PMC6533983. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3857>
 19. Ying C.-Q., Wang Y.-H., Wu Z.-L., Fang M.-W., Wang J., Li Y.-S., Zhang Y.-H., Qiu C.-C. Association of the renin gene polymorphism, three angiotensinogen gene polymorphisms and the haplotypes with essential hypertension in the mongolian population. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(5):293-300. PMID: 20662730. <https://doi.org/10.3109/10641960903443517>
 20. Shankarishan P, Borah P.K., Mahanta J. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and hypertension. *J Assoc Physicians India.* 2018;66(8):79-84. PMID: 31324091.
 21. Roush G.C., Abdelfattah R., Song S., Ernst M.E., Sica D.A., Kostis J.B. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(10):1507-1515. PMID: 30251403. <https://doi.org/10.1111/jch.13386>
 22. Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертония: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2015;2:4-8. [Kokh N.V., Slepukhina A.A., Lifshits G.I. Arterial hypertension: molecular genetic and pharmacogenetic approaches. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics.* 2015;2:4-8. (In Russ.)]

Identification of ethnogenetic differences in genetic markers in the clinical course and damage to target organs in arterial hypertension in Russians and Buryats

Anna Ya. Kovaleva¹, Natalia V. Kokh¹, Elena N. Voronina¹, Oyuna S. Donirova², Elena M. Zelenskaya¹, Anastasiya A. Slepukhina¹, Galina I. Lifshits¹

¹ Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

² N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude, Russian Federation

Corresponding author. Anna Ya. Kovaleva, a.kovaleva@inbox.ru

Aim. To study the influence of genetic factors on the severity of essential arterial hypertension (AH) clinical outcomes in patients of Russian and Buryat ethnicity.

Methods. Our study included 206 patients with a diagnosis of essential AH: 136 patients were of Russian and 70 patients were of Buryat ethnicity. Patients were evaluated for the following genotype markers; *ACE*, *ADRB1*, *ADRB2*, *ADRB3*, *NOS3*, *AGT*, *EDN1*, *GNB3*, and *STK39*.

Results. Allele T of *GNB3* was associated with high blood pressure in Russian and Buryat patients. In Buryat patients, locus rs934379 of *EDN1* was associated with high blood pressure, whereas allele G of the same marker was associated with increased heart damage risk. In Russians, allele I of *ACE* was protective towards the development of left ventricular hypertrophy.

Conclusion. Our data revealed ethnogenetic differences in the genetic features of essential AH. We identified the patients severe hypertension among two ethnic group. Studying ethnic genetic markers for essential AH facilitates a greater understanding of the genetic predisposition underlying this condition.

Keywords: arterial hypertension; Buryats; ethnogenetic differences; genetic markers

Received 2 July 2020. Revised 31 August 2020. Accepted 9 September 2020.

Funding: The work is supported by grant of the Russian Foundation for Basic Research (project No. 19-315-80032).

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Conception and design: N.V. Kokh, .M. Zelenskaya, G.I. Lifshits

Data collection and analysis: A.Ya. Kovaleva, N.V. Kokh, E.N. Voronina, O.S. Donirova, E.M. Zelenskaya, A.A. Slepukhina, G.I. Lifshits

Statistical analysis: N.V. Kokh

Drafting the article: A.Ya. Kovaleva, N.V. Kokh, E.N. Voronina, O.S. Donirova, E.M. Zelenskaya, A.A. Slepukhina, G.I. Lifshits

Critical revision of the article: A.Ya. Kovaleva, N.V. Kokh, E.N. Voronina, O.S. Donirova, E.M. Zelenskaya, A.A. Slepukhina, G.I. Lifshits

Final approval of the version to be published: A.Ya. Kovaleva, N.V. Kokh, E.N. Voronina, O.S. Donirova, E.M. Zelenskaya, A.A. Slepukhina, G.I. Lifshits

ORCID ID

A.Ya. Kovaleva, <https://orcid.org/0000-0002-7041-5071>

N.V. Kokh, <https://orcid.org/0000-0001-6374-1728>

E.N. Voronina, <https://orcid.org/0000-0002-3405-6980>

O.S. Donirova, <https://orcid.org/0000-0002-7409-9096>

E.M. Zelenskaya, <https://orcid.org/0000-0001-9513-0366>

A.A. Slepukhina, <https://orcid.org/0000-0001-5069-8193>

G.I. Lifshits, <https://orcid.org/0000-0001-9048-7710>

Copyright: © 2020 Kovaleva et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 License](#).

How to cite: Kovaleva A.Ya., Kokh N.V., Voronina E.N., Donirova O.S., Zelenskaya E.M., Slepukhina A.A., Lifshits G.I. Identification of ethnogenetic differences in genetic markers in the clinical course and damage to target organs in arterial hypertension in Russians and Buryats. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(4):103-113. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-4-103-113>