



Генно-средовые взаимодействия полиморфных локусов *MMP* и ожирения при формировании артериальной гипертензии у женщин

© М.И. Москаленко^{1*}, А.В. Полоников², И.Н. Сорокина¹, Т.И. Якунченко¹, Е.Н. Крикун¹, И.В. Пономаренко¹

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

²Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия

Обоснование. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) увеличивается с каждым годом во всем мире. В развитие АГ вовлечены генетические и средовые факторы риска, основным из которых является ожирение. В связи с этим актуальным представляется изучение генно-средовых взаимодействий при развитии гипертензии.

Цель: изучить генно-средовые взаимодействия полиморфных локусов *MMP* и ожирения, ассоциированные с развитием артериальной гипертензии у женщин.

Методы. Исследование проведено в дизайне «случай–контроль». Выборка включала 584 обследуемых: 375 пациенток с АГ и 209 женщин контрольной группы. Всем лицам, включенным в исследование, проводилось генотипирование восьми полиморфных локусов *MMP*. Изучение генно-средовых взаимодействий исследуемых SNP с ожирением при формировании АГ проводили методом GMDR (Generalized Multifactor Dimensionality Reduction, <http://www.ssg.uab.edu/gmdr>).

Результаты. Выявлено, что полиморфные локусы rs11568818 *MMP7* и rs11225395 *MMP8* вовлечены в развитие артериальной гипертензии у женщин без ожирения ($p < 0,050$). Установлено 15 трех-, четырех- и пятифакторных моделей генно-средовых взаимодействий 8 локусов *MMP* с ожирением, ассоциированных с формированием АГ ($p = 0,001$). В состав наибольшего числа моделей входят локусы rs1320632 *MMP8* и rs11225395 *MMP8*. Показано, что анализируемые SNP располагаются в участках ДНК, которые связываются с гистонами, маркирующими промоторы и энхансеры, в области гиперчувствительности к DNase-1, в сайтах связывания регуляторных белков и транскрипционных факторов. Локусы *MMP* rs17577, rs11568818, rs1320632 и rs11225395 имеют *cis*-eQTL-значение, влияя на уровень экспрессии генов *MMP7*, *SNX21*, *SLC12A5* и *RP11-817J15.3*.

Заключение. Таким образом, в формирование АГ у женщин вовлечены SNP rs11568818 *MMP7* и rs11225395 *MMP8* и генно-средовые взаимодействия *MMP* rs1799750, rs243865, rs3025058, rs11568818, rs1320632, rs11225395, rs17577, rs652438 и ожирения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, матриксные металлопротеиназы, генетический полиморфизм.

Gene-environment interactions between polymorphic loci of *MMPs* and obesity in essential hypertension in women

© Maria I. Moskalenko^{1*}, Alexey V. Polonikov², Inna N. Sorokina¹, Yevgeniy N. Krikun¹, Tatyana I. Yakunchenko¹, Irina V. Ponomarenko¹

¹Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

²Kursk State Medical University, Kursk, Russia

BACKGROUND. The prevalence of essential hypertension (EH) is increasing every year, both in Russia and around the world. Genetic and environmental risk factors are involved in the development of hypertension, and obesity plays an important role. Therefore, the study of gene-ecological interactions in the development of hypertension seems to be relevant.

AIMS: to study the gene-environment interactions between polymorphic loci of *MMP* and obesity in essential hypertension in women.

MATERIALS AND METHODS. The study was conducted in a case-control design. The sample included 584 subjects: 375 patients with EH and 209 women in the control group. All individuals included in the study were genotyped for eight polymorphic loci of *MMPs*. The study of the gene-environmental interactions during the formation of hypertension was performed using the GMDR method (Generalized Multifactor Dimensionality Reduction, <http://www.ssg.uab.edu/gmdr>).

RESULTS. rs11568818 *MMP7* and rs11225395 *MMP8* polymorphic loci were found to be involved in the development of arterial hypertension in women without obesity ($p < 0.050$). Fifteen three-, four-, and five-factor models of gene-environmental interactions of 8 *MMPs* with obesity, associated with EH ($p = 0.01$), were found. It is shown that the analyzed SNPs are located in the DNA regions that bind to histones, marking promoters and enhancers, in the region of hypersensitivity to DNase-1, in the binding sites of regulatory proteins and transcription factors. The loci of *MMPs* rs17577, rs11568818, rs1320632 and rs11225395 have *cis*-eQTL-value. They affecting the expression of the genes of *MMP7*, *SNX21*, *SLC12A5* and *RP11-817J15.3*.

CONCLUSIONS. SNP rs11568818 *MMP7* and rs11225395 *MMP8* and gene-environmental interactions of *MMPs* rs1799750, rs243865, rs3025058, rs11568818, rs1320632, rs11225395, rs17577, rs652438 with obesity are involved in the development of essential hypertension in women.

Keywords: essential hypertension, obesity, matrix metalloproteinases, genetic polymorphism.

Обоснование

Артериальная гипертензия (АГ) — гетерогенное многофакторное расстройство, распространенность которого увеличивается с каждым годом как в нашей стране, так и во всем мире [1]. В России повышенные значения артериального давления (АД) регистрируются у 43,5% взрослого населения, большую часть которого составляют женщины [2]. АГ характеризуется такими грозными осложнениями, как инсульт и инфаркт, а также является важной составляющей метаболического синдрома наряду с ожирением и дислипидемией [3, 4]. Ожирение, в свою очередь, выступает самостоятельным фактором риска развития АГ. Избыточная масса тела тесно коррелирует с инсулинорезистентностью, повышением тонуса симпатoadреналовой системы и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что ведет к повышению АД и развитию гипертензии [5]. Известно, что ожирение, как фактор риска у женщин с АГ, особенно старшего возраста, встречается чаще, чем у мужчин. Среди генетических факторов риска возникновения АГ важную роль играют гены матриксных металлопротеиназ (ММП) — семейства эндопептидаз, широко распространенных в тканях человека и отвечающих за расщепление всех белков внеклеточного матрикса и поддержание тканевого гомеостаза [6, 7]. ММП участвуют в клеточной пролиферации, миграции, процессах заживления и регенерации, вовлечены в развитие сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений [8, 9]. В ряде исследований показана связь полиморфных локусов ММП с развитием артериальной гипертензии [10–13]. При этом важное значение в реализации фенотипических эффектов полиморфизма ММП при развитии АГ имеют их взаимодействия со средовыми факторами риска заболевания.

Цель

Изучить генно-средовые взаимодействия полиморфных локусов ММП и ожирения, ассоциированные с развитием артериальной гипертензии у женщин.

Методы

Дизайн исследования

Для осуществления поставленной цели нами было проведено обсервационное, одноцентровое, одномоментное, выборочное исследование в формате «случай—контроль».

Критерии соответствия

В исследование включали женщин в возрасте 18 лет и старше, русской национальности, добровольно подписавших форму информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения были мужской пол, наличие онкологических, аутоим-

мунных и острых инфекционных заболеваний на момент обследования, отказ от участия в исследовании.

Условия проведения и продолжительность исследования

Выборка женщин для исследования была сформирована на базе кардиологического отделения Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа в 2013–2016 гг.

Описание медицинского вмешательства

Для всех женщин, включенных в исследование, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ, кг/м²). Образцы крови для биохимического анализа отбирались после 8-часового голодания, анализ проводился в БОКБ Святителя Иоасафа.

Забор крови для генетического исследования производили из локтевой вены пробанда в объеме 5 мл. ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Образцы ДНК женщин с АГ и контрольной группы генотипировали по восьми полиморфным локусам матриксных металлопротеиназ.

Исходы исследования

В рамках настоящего исследования оценивались генно-средовые взаимодействия полиморфных локусов ММП и ожирения, ассоциированные с развитием АГ у женщин. Для всех женщин, включенных в исследование, определяли концентрацию общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) и триглицеридов (ТГ). Образцы ДНК женщин с АГ и контрольной группы генотипировали по восьми полиморфным локусам матриксных металлопротеиназ, отобраным для исследования согласно критериям, описанным ранее [10, 12].

Анализ в подгруппах

Були сформированы две основные группы.

— Критерием соответствия группе больных АГ был уровень артериального давления: систолического ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического ≥ 90 мм рт.ст. Женщин включали в группу больных с АГ только после подтверждения диагноза с использованием лабораторно-инструментальных и клинических методов обследования в соответствии с диагностическими рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Критериями несоответствия анализируемой группе считали наличие в анамнезе симптоматической и/или вторичной гипертензии, печеночной и/или почечной недостаточности.

— Критерием соответствия группе контроля был уровень АД: систолического < 140 мм рт.ст. и диастолического < 90 мм рт.ст. Критериями несоответствия контрольной группе считали наличие у женщины метаболического синдрома, онкологических и аутоиммунных заболеваний.

Группы больных с АГ и контроля подразделяли на две подгруппы в зависимости от наличия ожирения.

– В подгруппу пациенток с ожирением включались женщины с индексом массы тела ≥ 30 кг/м².

– Пациенток, у которых ИМТ составлял ≤ 29 кг/м², включали в подгруппу без ожирения.

Методы регистрации исходов

Концентрацию ОХС, ХС-ЛВП, ТГ определяли стандартными методами, содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) вычисляли по формуле Фридвальда. Анализ полиморфных локусов *MMP* проводили методом полимеразной цепной реакции (real-time PCR) синтеза ДНК с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов [14–16], произведенных ООО «Синтол» (Россия).

Этическая экспертиза

Протокол настоящего исследования был рассмотрен и одобрен этическим комитетом медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета (Протокол № 8 от 10.04.13). От всех женщин было получено письменное информированное согласие на проведение исследования.

Статистический анализ

Соответствие ожидаемого и наблюдаемого распределения генотипов согласно равновесию Харди–Вайнберга оценивали при помощи χ^2 -критерия. Частоты аллелей и генотипов в соответствующих группах женщин анализировали в таблицах сопряженности 2×2 с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Расчеты проводились в программе Statistica for Windows 10.0. Изучение генно-средовых взаимодействий исследуемых SNP с ожирением при формировании АГ в 3- и 4- и 5-локусных моделях проводили методом GMDR (Generalized Multifactor Dimensionality Reduction) с помощью программного обеспечения GMDR (v 0.9, <http://www.ssg.uab.edu/gmdr>) в общей выборке женщин (пациентки с АГ $n=375$, женщины группы контроля $n=209$). При этом выбирались наилучшие модели с высокой точностью предсказания (ТВА), воспроизводимостью (CVC) 9/10 и выше, уровнем значимости $p \leq 0,0107$. Для валидации полученных моделей проводился пермутационный тест – выполнялось 1000 пермутаций при 10 кросс-валидациях, что соответствует $p_{\text{perm}} < 0,001$. Для оценки характера и силы (доля вклада в энтропию) генно-средовых взаимодействий и их визуализации в виде графа использовали метод MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) и сервис MDR (v.3.0.2, <http://sourceforge.net/projects/mdr>).

Характер ассоциаций SNP с развитием гипертонии в подгруппах с ожирением и без ожирения оценивали при помощи показателя отношения шансов (OR) и его 95% доверительного интервала (95% CI).

Определение несинонимичных полиморфных локусов (nsSNP) и оценку их предикторного значения проводили с использованием программного обеспечения SIFT (Sorting Tolerant From Intolerant) (<http://sift.jcvi.org/>). Регуляторный потенциал SNP оценивали с использованием программы HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) [17]. Влияние полиморфного маркера на уровень экспрессии генов (*cis*-eQTL) изучали с использованием баз банных проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) [18]. В работе использовались данные с $p \leq 8 \times 10^{-5}$, $p_{\text{FDR}} \leq 0,05$. Характер ассоциаций аллельных вариантов SNP с уровнем транскрипции гена оценивали по коэффициенту линейной регрессии (β), показывающему изменение нормализованного показателя генной экспрессии на полиморфный генетический вариант (<http://www.gtexportal.org/>).

Результаты

Объекты (участники) исследования

Выборка включала 584 обследуемых: 375 пациенток с АГ и 209 женщин контрольной группы. Характеристика обследованных групп представлена в **табл. 1**. Группы женщин с АГ и пациентки без гипертонии не отличались по возрасту ($p > 0,05$), но значительно отличались по показателям артериального давления (САД и ДАД), ИМТ, общего холестерина, триглицеридов, ХС-ЛВП, ХС-ЛНП ($p < 0,001$). Данные показатели использовались в качестве ковариат при анализе ассоциаций взаимодействий SNP матричных металлопротеиназ и ожирения с развитием АГ. Также в группе больных с АГ достоверно выше число лиц с ожирением (52,8%) по сравнению с контрольной группой (16,7%, OR=5,56, ДИ 95% 3,60–8,62, $p=0,001$).

Основные результаты исследования

Проведен сравнительный анализ частот аллелей и генотипов SNP металлопротеиназ у пациенток с АГ и в группе контроля в зависимости от наличия ожирения (**табл. 2**). Ассоциации с развитием АГ установлены только в группе пациенток без ожирения. Показано, что в формирование заболевания вовлечен полиморфный локус rs11568818 *MMP7*: аллель А и генотип АА ассоциированы с низким риском развития АГ (OR=0,65 и 0,53 соответственно), а аллель G и генотип GG, напротив, повышают риск возникновения гипертонии у их носителей (OR=1,53 и 1,68 соответственно, при $p < 0,05$). Также установлены ассоциации с развитием АГ полиморфного локуса rs11225395 *MMP8*, генотип ТТ которого оказывает протективный эффект на формирование гипертонии (OR=0,56, $p=0,04$). Примечательно, что в группе пациенток с ожирением не выявлено ассоциаций локусов *MMP* с развитием АГ.

Таблица 1. Клинические характеристики женщин с АГ и контрольной группы

Показатели	Женщины с АГ (n=375)	Женщины без АГ (n=209)	p
Возраст (лет)	58,80±9,64	58,17±9,30	0,43
Индекс массы тела (кг/м ²)	30,81±5,84	24,83±3,41	<0,001
Дефицит массы тела (ИМТ<18,5)	0 (0%)	3 (1,44%)	>0,05
Нормальная масса тела (18,5≤ИМТ<25,0)	52 (13,87%)	105 (50,23%)	<0,001
Избыточная масса тела (25,0≤ИМТ<30)	125 (33,33%)	66 (31,58%)	>0,05
Ожирение (ИМТ≥30,0), в том числе	198 (52,80%)	35 (16,75%)	<0,001
I степени (30,0≤ИМТ<35,0)	109 (29,07%)	33 (15,79%)	<0,001
II степени (35,0≤ИМТ<40)	63 (16,80%)	2 (0,96%)	<0,001
III степени (ИМТ≥40)	26 (6,93%)	0 (0%)	<0,001
Систолическое АД (мм рт.ст)	185,5±21,4	121,0±11,3	<0,001
Диастолическое АД (мм рт.ст)	107,5±11,5	76,9±6,8	<0,001
Общий ХС (ммоль/л)	5,8±0,9	5,2±1,1	<0,001
ХС-ЛВП (ммоль/л)	1,3±0,4	1,6±0,5	<0,001
ХС-ЛНП (ммоль/л)	3,8±1,0	3,3±0,6	<0,001
Триглицериды (ммоль/л)	1,8±0,9	1,2±0,6	<0,001

Примечание. Данные представлены как абсолютное число пациенток или среднее значение ± стандартное отклонение.

На следующем этапе нами оценивались генно-средовые взаимодействия локусов *MMP* с ожирением, ассоциированные с АГ, результаты представлены в табл. 3. С помощью метода GMDR с учетом коррекции на ковариаты выявлено 15 наиболее значимых 3-, 4- и 5-факторных моделей генно-средовых взаимодействий, ассоциированных с развитием АГ. Для всех установленных моделей воспроизводимость составила 100%, балансовая точность варьировала от 60,9 до 70,1%. Следует отметить, что в состав наибольшего числа моделей генно-средовых взаимодействий входят полиморфные локусы rs1320632 *MMP8* и rs11225395 *MMP8* (9 и 7 моделей соответственно).

На рис. 1 на цв. вклейке представлен граф, иллюстрирующий характер и силу генно-средовых взаимодействий между исследуемыми SNP и ожирением при формировании АГ. Выявлено, что характер взаимодействия между ожирением и локусами *MMP* – выраженно антагонистический, при этом наибольший вклад в развитие АГ имеют взаимодействия ожирения с rs652438 *MMP12* (–10,95% энтропии), rs1320632 *MMP8* (–10,71% энтропии) и rs17577 *MMP9* (–9,17% энтропии).

Дополнительные результаты исследования

С использованием программного обеспечения HaploReg (v4.1) установлено, что изученные полиморфные локусы характеризуются выраженным регуляторным потенциалом. Все восемь SNP находятся в регионах ДНК, которые связываются с модифицированными гистонами, маркирующими активные энхансеры и промоторы в различных тканях, в том числе в периферической крови, эндотелиоцитах, гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клетках. Семь изученных локусов (кроме rs652438) расположены в регионах ДНК, гиперчувствительных к действию

ДНКазы-1, в головном мозге, эндотелии, скелетной мускулатуре, сердце и других органах. Полиморфные варианты rs11568818 и rs17577 локализованы в эволюционно консервативных регионах, а rs1799750, rs17577 и rs11568818 – в регионах ДНК, которые связываются с регуляторными белками (GATA2, TBP, c-FOS, c-Jun, GABP, CTCF, HAE2F1 и ZNF263). Пять изученных SNP (rs1799750, rs243865, rs3025058, rs11568818, rs1320632) локализованы в сайтах связывания с транскрипционными факторами (более 30).

Два из восьми полиморфных локусов – rs17577 *MMP9* и rs652438 *MMP12* являются несинонимичными заменами (<http://sift.jcvi.org/>). Локус rs17577 определяет замену Arg668Gln (аргинин на глутамин) в экзоне 12 гена *MMP9* (22q13.12). Данная аминокислотная замена имеет SIFT Score=0,02, что характеризует ее предикторное значение как «Deleterious» (SIFT Score≤0,05). Полиморфный вариант rs652438 *MMP12* определяет замену Asn357Ser (аспарагин на серин) в экзоне 8 гена *MMP12* (11q22.3). SIFT Score данной замены составляет 0,01, что характеризует ее значение как «Deleterious» (SIFT Score ≤0,05).

С помощью программы GTExportal *in silico* проведен анализ ассоциаций изученных полиморфных локусов с экспрессией генов (<http://www.gtexportal.org/>). Установлено, что четыре из восьми SNP влияют на экспрессию генов – rs17577, rs11568818, rs1320632 и rs11225395. Так, аллель G rs17577 связан с изменением экспрессии гена *SNX21* в скелетной мускулатуре ($\beta=0,19$, $p=0,65 \times 10^{-7}$) и гена *SLC12A5* аорте ($\beta=0,66$, $p=0,33 \times 10^{-9}$), коронарных артериях ($\beta=0,66$, $p=1,4 \times 10^{-5}$) и 10 других тканях ($\beta=0,44-1,08$, $p=0,89 \times 10^{-23}-0,31 \times 10^{-6}$). Для варианта G rs11568818 показан низкий уровень экспрессии гена *MMP7* в легких ($\beta=-0,35$, $p=0,81 \times 10^{-15}$), печени ($\beta=-0,46$, $p=0,12 \times 10^{-5}$), поджелудочной

Таблица 2. Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных локусов MMP у женщин в зависимости от наличия ожирения

Локусы	Аллели, генотипы	С ожирением				Без ожирения			
		больные (n=198), абс. (%)	контроль (n=40), абс. (%)	OR (95% ДИ)	p	больные (n=177), абс. (%)	контроль (n=169), абс. (%)	OR (95% ДИ)	p
<i>MMP1</i> rs1799750	1G	201 (50,76)	41 (51,90)	0,98 (0,59–1,63)	0,99	185 (52,26)	180 (53,57)	0,95 (0,70–1,29)	0,79
	2G	195 (49,24)	39 (48,10)	1,02 (0,61–1,69)		169 (47,74)	156 (46,42)	1,05 (0,77–1,44)	
	1G/1G	52 (26,26)	13 (32,50)	0,74 (0,34–1,64)	0,54	51 (28,81)	47 (27,98)	1,04 (0,63–1,71)	0,96
	1G/2G	97 (48,99)	15 (37,50)	1,60 (0,76–3,41)	0,25	83 (46,89)	86 (51,19)	0,84 (0,54–1,31)	0,49
	2G/2G	49 (24,75)	12 (30,00)	0,77 (0,34–1,74)	0,62	43 (24,29)	35 (20,83)	1,22 (0,71–2,08)	0,52
<i>MMP2</i> rs243865	C	304 (76,77)	60 (75,00)	1,10 (0,61–1,99)	0,84	273 (77,12)	268 (79,76)	0,85 (0,58–1,25)	0,45
	T	92 (23,23)	20 (25,00)	0,91 (0,50–1,65)		81 (22,88)	68 (20,24)	1,17 (0,80–1,71)	
	CC	116 (58,59)	23 (57,50)	1,05 (0,50–2,19)	0,99	111 (62,71)	108 (64,28)	0,93 (0,59–1,48)	0,85
	CT	72 (36,36)	14 (35,00)	1,06 (0,49–2,30)	0,99	51 (28,81)	52 (30,96)	0,90 (0,55–1,47)	0,75
	TT	10 (5,05)	3 (7,50)	0,65 (0,15–3,15)	0,80	15 (8,48)	8 (4,76)	1,85 (0,71–4,92)	0,24
<i>MMP3</i> rs3025058	5A	175 (44,42)	36 (45,00)	0,98 (0,59–1,63)	0,99	167 (47,18)	156 (46,43)	1,03 (0,75–1,41)	0,91
	6A	219 (55,58)	44 (55,00)	1,02 (0,61–1,71)		187 (52,82)	180 (53,57)	0,97 (0,71–1,32)	
	5A/5A	36 (18,27)	10 (25,00)	0,67 (0,28–1,62)	0,45	39 (22,03)	38 (22,62)	1,11 (0,71–1,74)	0,70
	5A/6A	103 (52,29)	16 (40,00)	1,64 (0,78–3,47)	0,21	89 (50,28)	80 (47,62)	1,12 (0,72–1,74)	0,69
	6A/6A	58 (29,44)	14 (35,00)	0,77 (0,36–1,69)	0,61	49 (27,69)	50 (29,76)	0,90 (0,55–1,48)	0,76
<i>MMP7</i> rs11568818	A	139 (35,46)	33 (41,25)	0,78 (0,47–1,32)	0,39	126 (36,21)	156 (46,43)	0,65 (0,48–0,90)	0,01
	G	253 (64,54)	47 (58,75)	1,27 (0,76–2,15)		222 (63,79)	180 (53,57)	1,53 (1,11–2,10)	
	AA	23 (11,73)	6 (15,00)	0,75 (0,26–2,24)	0,76	22 (12,64)	36 (21,43)	0,53 (0,28–0,98)	0,04
	AG	93 (47,45)	21 (52,50)	0,77 (0,37–1,62)	0,58	82 (47,13)	84 (50,00)	0,89 (0,57–1,39)	0,67
	GG	80 (40,82)	13 (32,50)	1,43 (0,66–3,13)	0,42	70 (40,23)	48 (28,57)	1,68 (1,04–2,71)	0,03
<i>MMP8</i> rs1320632	A	363 (91,67)	71 (93,42)	0,77 (0,26–2,17)	0,78	309 (91,96)	295 (88,32)	1,51 (0,88–2,62)	0,15
	G	33 (8,33)	5 (6,58)	1,29 (0,46–3,90)		27 (8,04)	39 (11,68)	0,66 (0,38–1,14)	
	AA	166 (83,84)	33 (86,84)	0,79 (0,25–2,32)	0,82	142 (84,52)	129 (77,24)	1,61 (0,89–2,90)	0,12
	AG	31 (15,66)	5 (13,16)	1,22 (0,41–3,89)	0,88	25 (14,88)	37 (22,16)	0,61 (0,34–1,11)	0,11
	GG	1 (0,50)	0 (0)	infi	1	1 (0,59)	1 (0,60)	1,46 (0,04–6,33)	0,99
<i>MMP8</i> rs11225395	C	222 (56,35)	38 (48,72)	1,36 (0,81–2,27)	0,27	196 (55,37)	163 (48,22)	1,33 (0,98–1,82)	0,07
	T	172 (43,65)	40 (51,28)	0,74 (0,44–1,23)		158 (44,63)	175 (51,78)	0,75 (0,55–1,02)	
	CC	69 (35,02)	10 (25,64)	1,56 (0,68–3,66)	0,34	49 (27,68)	39 (23,08)	1,28 (0,76–2,14)	0,39
	CT	84 (42,64)	18 (46,15)	0,45 (0,19–1,08)	0,08	98 (55,37)	85 (50,29)	1,22 (0,79–1,91)	0,40
	TT	44 (22,34)	11 (28,21)	0,73 (0,32–1,71)	0,56	30 (16,95)	45 (26,63)	0,56 (0,32–0,98)	0,04
<i>MMP9</i> rs17577	G	320 (82,05)	63 (80,77)	1,09 (0,56–2,10)	0,91	275 (79,02)	259 (77,54)	1,09 (0,75–1,60)	0,71
	A	70 (17,95)	15 (19,23)	0,92 (0,48–1,79)		73 (20,98)	75 (22,46)	0,92 (0,63–1,34)	
	GG	130 (66,68)	26 (66,67)	1,00 (0,45–2,19)	0,39	106 (60,92)	100 (59,88)	1,05 (0,66–1,65)	0,93
	GA	60 (30,76)	11 (28,20)	1,13 (0,50–2,60)	0,90	63 (36,21)	59 (35,33)	1,03 (0,65–1,66)	0,95
	AA	5 (2,56)	2 (5,13)	0,49 (0,08–3,78)	0,73	5 (2,87)	8 (4,79)	0,59 (0,16–2,03)	0,52
<i>MMP12</i> rs652438	A	365 (92,17)	74 (97,37)	0,32 (0,05–1,41)	0,17	329 (94,00)	324 (99,39)	0,58 (0,26–1,26)	0,19
	G	31 (7,83)	2 (2,63)	3,14 (0,71–9,39)		21 (6,00)	12 (0,61)	1,72 (0,79–3,79)	
	AA	169 (85,35)	36 (94,74)	0,32 (0,05–1,49)	0,19	154 (88,00)	156 (92,86)	0,56 (0,25–1,25)	0,18
	AG	27 (13,64)	2 (5,26)	2,88 (0,62–8,28)	0,23	21 (12,00)	12 (7,14)	1,77 (0,80–3,98)	0,18
	GG	2 (1,01)	0 (0)	infi	1	0 (0)	0 (0)	infi	1

Примечание. OR (odds ratio) – показатель отношения шансов, 95% CI (confidence interval) – его 95% доверительный интервал, жирным выделены значимые различия.

железе ($\beta = -0,31$, $p = 0,51 \times 10^{-12}$) и др. Полиморфные варианты G rs1320632 и C rs11225395 связаны с низким уровнем экспрессии гена *MMP27* в скелетной мускулатуре ($\beta = -0,48$, $p = 0,12 \times 10^{-9}$), периферической крови ($\beta = -0,23$, $p = 0,48 \times 10^{-10}$), нервной ткани ($\beta = -0,54$, $p = 0,36 \times 10^{-9}$) и др. Также аллель C rs11225395 ассоциирован с низким уровнем экспрессии гена *RP11-817J15.3* в периферической крови ($\beta = -0,19$, $p = 0,38 \times 10^{-6}$).

Обсуждение

В настоящем исследовании установлены особенности ассоциаций генетических вариантов металлопротеиназ с развитием АГ у женщин в зависимости от наличия или отсутствия ожирения. В формировании АГ в группе женщин без ожирения вовлечены локусы rs11568818 *MMP7* и rs11225395 *MMP8*, тогда как среди женщин с ожирением значимых ассоци-

Таблица 3. Модели генно-средовых взаимодействий полиморфных локусов *MMP* и ожирения при формировании артериальной гипертензии

N	Модели генно-средовых взаимодействий	OR (95% ДИ)	TBA	CVC	p
Трехфакторные модели					
1	Ожирение x rs11568818 <i>MMP7</i> x rs1320632 <i>MMP8</i>	9,30 (4,40–19,66)	0,683	10/10	0,001
2	Ожирение x rs3025058 <i>MMP3</i> x rs1320632 <i>MMP8</i>	9,66 (4,51–20,67)	0,701	10/10	0,001
3	Ожирение x rs1799750 <i>MMP1</i> x rs243865 <i>MMP2</i>	8,73 (4,24–17,98)	0,685	10/10	0,001
4	Ожирение x rs1320632 <i>MMP8</i> x rs11225395 <i>MMP8</i>	9,55 (4,44–20,53)	0,696	10/10	0,001
5	Ожирение x rs11225395 <i>MMP8</i> x rs652438 <i>MMP12</i>	8,03 (4,02–16,06)	0,695	10/10	0,001
6	Ожирение x rs1320632 <i>MMP8</i> x rs17577 <i>MMP9</i>	10,08 (4,63–21,96)	0,696	10/10	0,001
Четырехфакторные модели					
7	Ожирение x rs1799750 <i>MMP1</i> x rs11568818 <i>MMP7</i> x rs1320632 <i>MMP8</i>	8,75 (4,27–17,95)	0,658	10/10	0,001
8	Ожирение x rs3025058 <i>MMP3</i> x rs1320632 <i>MMP8</i> x rs17577 <i>MMP9</i>	10,67 (4,88–23,31)	0,696	10/10	0,001
9	Ожирение x rs1799750 <i>MMP1</i> x rs243865 <i>MMP2</i> x rs11568818 <i>MMP7</i>	8,28 (4,19–16,35)	0,665	10/10	0,001
10	Ожирение x rs11225395 <i>MMP8</i> x rs17577 <i>MMP9</i> x rs652438 <i>MMP12</i>	8,89 (4,34–18,19)	0,689	10/10	0,001
11	Ожирение x rs11568818 <i>MMP7</i> x rs11225395 <i>MMP8</i> x rs17577 <i>MMP9</i>	10,49 (4,94–22,24)	0,680	10/10	0,001
Пятифакторные модели					
12	Ожирение x rs3025058 <i>MMP3</i> x rs11568818 <i>MMP7</i> x rs1320632 <i>MMP8</i> x rs11225395 <i>MMP8</i>	9,10 (4,74–17,45)	0,609	10/10	0,001
13	Ожирение x rs3025058 <i>MMP3</i> x rs1320632 <i>MMP8</i> x rs11225395 <i>MMP8</i> x rs17577 <i>MMP9</i>	9,88 (5,01–19,48)	0,677	10/10	0,001
14	Ожирение x rs1320632 <i>MMP8</i> x rs11225395 <i>MMP8</i> x rs17577 <i>MMP9</i> x rs652438 <i>MMP12</i>	8,95 (4,44–18,03)	0,671	10/10	0,001
15	Ожирение x rs1799750 <i>MMP1</i> x rs243865 <i>MMP2</i> x rs11568818 <i>MMP7</i> x rs652438 <i>MMP12</i>	10,26 (5,12–20,57)	0,651	10/10	0,001

Примечание. Получено методом GMDR с коррекцией на ковариаты – ОХС, ХС-ЛВП, ХС-ЛНП, ТГ; CVC (cross-validation consistency) – воспроизводимость модели, OR – отношение шансов, 95% ДИ – его 95% доверительный интервал; Testing balanced accuracy (TBA) – точность предсказания модели. Проведен пермутационный тест – выполнено 1000 пермутаций при 10 кросс-валидациях, что обеспечивает $p_{\text{perm}} < 0,001$.

аций *MMP* с АГ не выявлено. В основе этих различий в ассоциациях полиморфизмов *MMP* с АГ могут лежать взаимодействия этих полиморфных локусов *MMP* с ожирением при формировании АГ. Так, согласно полученным нами данным, ожирение является самостоятельным фактором риска развития гипертензии (OR=5,56, $p=0,001$; вклад в энтропию составляет 26,99%) и значимо взаимодействует с полиморфизмами *MMP* при формировании АГ – установлено 15 3-, 4- и 5-факторных моделей взаимодействия 8 локусов *MMP* с ожирением, ассоциированных с заболеванием.

Согласно литературным данным, ожирение влияет на экспрессию генов *MMP* [19–21]. В исследовании С. Chaveu и соавт. в моделях на мышах установлено, что при ожирении значительно увеличивается содержание мРНК металлопротеиназ *MMP2*, *MMP3*, *MMP12*, *MMP14*, *MMP19* и их тканевого ингибитора 1 типа (*TIMP1*). Напротив, содержание мРНК *MMP7* и *TIMP3* при ожирении заметно снижается [19]. Авторы подчеркивают, что при ожирении баланс *MMP/TIMP* смещается в сторону увеличения деградации внеклеточного матрикса. В работе V. Andrade и соавт. выявлены отличия концентрации в плазме *MMP* у женщин с ожирением и без ожирения: женщины с ожирением имели более высокую концентрацию *MMP9* и *MMP1* и более низкую концентрацию *MMP8* по сравнению с худыми женщинами [20]. В исследовании B. Głowinska-Olszewska и соавт. так-

же установлена более высокая концентрация *MMP9* у пациентов с ожирением по сравнению с лицами без ожирения ($p=0,02$) и выявлена ассоциация концентрации *MMP9* с ИМТ ($p=0,005$), систолическим артериальным давлением ($p=0,002$) и концентрацией инсулина натощак ($p=0,006$) [21].

Нами установлено, что в генно-средовых взаимодействиях *MMP* с ожирением участвуют все изученные полиморфные локусы, при этом в состав наибольшего числа моделей входят *SNP* rs1320632 *MMP8* (9 моделей) rs11225395 *MMP8* (7 моделей) и rs11568818 *MMP7* (6 моделей).

Полиморфный локус rs11225395 *MMP8* ассоциирован с развитием АГ у женщин как самостоятельно, так и в составе 7 моделей генно-средовых взаимодействий, а rs1320632 *MMP8* хотя и не демонстрирует монолокусных эффектов, но входит в большинство моделей (9 из 15), ассоциированных с АГ. Данные *SNP* ассоциированы с изменением экспрессии генов (*RP11-817J15.3* и *MMP27*) и характеризуются значимым регуляторным потенциалом – расположены в гиперчувствительным к действию ДНКазы-1 последовательностях ДНК, а также в регионах связывания гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры в различных тканях. Согласно базе GeneCards, ген *MMP8* кодирует коллагеназу нейтрофилов, которая участвует в деградации интерстициальных коллагенов I, II, III типов и активации хемокинов и ростовых факторов. Металлопротеиназа 8 отвечает за кле-

Таблица 4. Биологические функции полиморфных локусов MMP и их ассоциации с сердечно-сосудистой патологией

Ген	Биологическая функция	Полиморфизмы и их функциональные эффекты
<i>MMP1</i> , матриксная металло- протеиназа 1, колла- геназа-1	MMP1 является ключевым ферментом, способным гидролизовать волокна интерстициального фибриллярного коллагена. Субстратами могут выступать коллаген I, II, III, VII, X, XI типов, желатин, аггрекан, казеин, энтактин, фибронектин, ламинин, витронектин, серпины, $\alpha 2$ -макроглобулин, фибриноген, фактор роста фибробластов (FGF), интерлейкин (IL1 β). Данный белок секретируется макрофагами, остеобластами, эндотелиоцитами, фибробластами и участвует в remodelировании тканей, процессах регенерации, развитии эмбриона	rs1799750 (-1607 1G/2G). Генотип 1G/1G характеризуется низкой транскрипционной активностью (по сравнению с генотипами 1G/2G и 2G/2G), что ведет к накоплению внеклеточного матрикса и патологическому стенозу артерий. Носительство генотипа 2G/2G, напротив, ведет к увеличению транскрипционной активности гена, что потенциально приводит к повышению скорости распада коллагена (С. Lin, W. Yang, 2013). В мексиканской когорте не было выявлено значимых отличий в частотах аллелей и генотипов между группой больных эссенциальной гипертензией и контрольной группой ($p < 0,05$). В исследовании F. Velho и соавт., (2011) было показано, что генетический вариант -1607 2G вовлечен в развитие инфаркта миокарда на фоне ЭГ в бразильской популяции (OR=0,47, 95% ДИ=0,27–0,82, $p=0,008$). Аллель -1607 2G увеличивает риск возникновения атеросклеротического поражения сосудов в сербской популяции (OR=3,49, 95% ДИ=1,67–7,30, $p=0,0009$) (Т. Djuric и соавт., 2014). Однако этот полиморфизм не ассоциирован с атеросклерозом в австралийской популяции (D. Morriss и соавт., 2014)
<i>MMP2</i> , матриксная металло- протеиназа 2	MMP2 относится к подсемейству желатиназ и отвечает за гидролиз коллагена IV типа в составе базальных мембран. MMP-2 синтезируется эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками стенки сосудов, моноцитами, кератиноцитами, фибробластными клетками и участвует в важнейших биологических процессах – ангиогенезе, созревании кровеносных сосудов, остеогенезе, инволюции молочной железы, регенерации и remodelировании тканей, овуляции и имплантации эмбриона	rs243865 (-1306 С/Т). Генотип СС ассоциирован со снижением индекса массы левого желудочка у больных с ЭГ ($p=0,0365$) в бразильской популяции (R. Lascini и соавт., 2012). Однако эти данные не согласуются с результатами исследования рабочей группы I. Metzger и соавт. (2012), которыми в ходе мета-анализа не было выявлено ассоциаций между полиморфизмом rs243865 и развитием сердечно-сосудистой патологии. Многофакторный логистический регрессионный анализ не выявил ассоциаций между полиморфизмом rs243865 развитием ишемического инсульта у больных эссенциальной гипертензией в китайской популяции (Y. Nao, 2015). Полиморфизм rs243865 ассоциирован с высоким риском развития внутричерепной аневризмы на фоне ЭГ у населения Японии ($p=0,00090$ соответственно) развития сердечно-сосудистой патологии в японской популяции (S. Low и соавт., 2011). rs243866 (-1575 А/Г). Аллель -1575 А ассоциирован с развитием ЭГ и более высокими уровнями неоптерина, общего холестерина, триглицеридов и низкими уровнями ЛПВП (OR=1,78, 95% ДИ=1,23–2,06, $p=0,029$) у иранского населения (F. Bahreghmand и соавт., 2012). rs2285053 (-735 С/Т). Аллель -735 С ассоциирован с возникновением нестабильных атеросклеротических бляшек у индивидуумов китайской популяции Ханьцы (OR=1,438, 95% ДИ=1,089–1,519, $p=0,004$) (F. Wang и соавт., 2011)
<i>MMP3</i> , матриксная металло- протеиназа 3, стромелизин 1	MMP3 характеризуется низкой субстратной специфичностью и отвечает за гидролитическое расщепление фибронектина, ламинина, коллагенов III, IV, IX и X, желатинов I, III, IV и V, хрящевых протеогликанов. Стромелизин-1 синтезируется большинством клеток соединительной ткани и участвует в регенерации тканей после повреждения, атерогенезе, возникновении и росте опухолей	rs35068180 (-1171 5А/6А). У гетерозигот 5А/6А уровень экспрессии гена MMP-3 оптимален для remodelирования и поддержания эластичности сосудов, что снижает риск возникновения гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний у населения Австралии (Т. Medley и соавт., 2013). rs3025058 (-1612 5А/6А). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал отсутствие корреляции между полиморфизмом и возникновением эссенциальной гипертензии в китайской популяции (Y. Nao и соавт., 2015). Установлено, что вариант -1612 6А MMP-3 коррелирует с прогрессированием сужения просвета и развитием острого инфаркта миокарда у больных с ЭГ в польской популяции (OR=1,568, 95% ДИ=1,201–2,048, $p=0,008$) (A. Sakowicz и соавт., 2015). Генотип 5А/5А ассоциирован с более высоким (в 5 раз) риском развития осложнений после острого инфаркта миокарда у жителей США (Т. El-Aziz и соавт., 2016). Не установлено ассоциаций полиморфизма rs3025058 с развитием инфаркта миокарда у пациентов с артериальной гипертензией в мексиканской популяции (J. Rodriguez-Perez и соавт., 2016). Полиморфный маркер -1612 6А ассоциирован с повышенным АД и разрывом аорты у жителей Австралии (OR=1,48; 95% ДИ=1,23–1,78, $p=3,95 \cdot 10^{-5}$) (D. Morriss и соавт., 2014)

Окончание таблицы см. не след. стр.

Таблица 4. Биологические функции полиморфных локусов MMP и их ассоциации с сердечно-сосудистой патологией (окончание)

Ген	Биологическая функция	Полиморфизмы и их функциональные эффекты
<i>MMP7</i> , матриксная металло- протеиназа 7, матри- лизин-1	<i>MMP7</i> расщепляет коллаген IV, агрегакан, фибронектин, желатины I, III, IV, V, ламинин, казеин, энтактин, эластин, версикан, а также остеопонтин. Секретция <i>MMP7</i> осуществляется нормальными и патологически измененными эпителиальными клетками, эндотелиоцитами, хондроцитами, а также клетками экзокринных желез, эндометрия, опухолей. Матрилизин-1 участвует в эмбриогенезе, миграции, пролиферации и апоптозе эпителиоцитов, послеродовой инволюции матки, костном ремоделировании	rs11568818 (-181 A/G), rs11568819 (-153 C/T). Генотип GG (rs11568818) и генотип TT (rs11568819) ассоциированы с возникновением артериальной гипертензии и атеросклеротического поражения сосудов у населения Швейцарии (S. Jormsjö и соавт., 2011). Полиморфизм -181 A/G <i>MMP-7</i> не связан с возникновением артериальной гипертензии в индийской популяции (A. Mishra и соавт., 2012) и не ассоциирован с генетической предрасположенностью к инфаркту миокарда на фоне ЭГ в мексиканской популяции (N. Pérez-Hernández и соавт., 2012)
<i>MMP8</i> , матриксная металло- протеиназа 8, колла- геназа нейтрофилов	<i>MMP8</i> является эндопептидазой подсемейства коллагеназ и отвечает за гидролиз широкого спектра фибриллярных (типов I, II, III, V и XI) и нефибриллярных (типов IX, XII и XIV) коллагенов. Секретция <i>MMP-8</i> осуществляется клетками линии нейтрофилов, эндотелиоцитами, перидитами, фибробластами, хондроцитами. <i>MMP8</i> активирован ряд хемокинов и факторов роста, влияя, таким образом, на клеточную пролиферацию, дифференцировку клеток, апоптоз, ангиогенез, онкогенез и метастазирование	rs11225395 (799 C/T). Промоторный участок, несущий мутантный аллель -799 T гена <i>MMP-8</i> характеризуется повышенной активностью по сравнению с промотором, содержащим аллель дикого типа -799 C. Аллель 799 T ассоциирован с возникновением аневризмы аорты у китайского населения (X. Wang и соавт., 2013), с развитием сердечно-сосудистой патологии в иранской популяции (S. Hoseini и соавт., 2015). rs1320632 (-381A/G). Полиморфизм является фактором риска возникновения атеросклероза сонных артерий у сербского населения. Частота аллеля -381G значительно выше в группе больных с атеросклерозом, чем в контрольной группе (OR=1,7, 95% ДИ=1,1–2,9, $p=0,001$) (T. Djuric и соавт., 2014)
<i>MMP9</i> , матриксная металло- протеиназа 9, желатиназа В	<i>MMP9</i> отвечает за протеолиз денатурированного коллагена I типа, а также желатин, фибронектина, коллагенов (V, VII, X, XIV типа), интерлейкинов, фибриногена, энтактина. Эндопептидаза инактивирует ингибиторы <i>MMP</i> – $\alpha 2$ -макроглобулина и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора и выступает в роли индуктора для цитокинов и факторов роста. Желатиназа В задействована в таких процессах, как воспаление, тканевое ремоделирование и регенерация, эмбриогенезе. Разрушая внеклеточный матрикс сосудов, <i>MMP9</i> способствует высвобождению VEGF и активирует ангиогенез	rs17577 (688 G/A) Генотип AA ассоциирован с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии у индивидумов с ожирением в бразильской популяции (M. Luizon и соавт., 2016). Нет ассоциаций с развитием ишемического инсульта у населения Китая (Y. Nao и соавт., 2015). rs3918242 (-1562 C/T), rs17576 (-836 A/G). У носителей мутантных аллелей (-1562 T и -836 G соответственно) наблюдается более высокая активность промоторного участка гена вследствие связывания репрессора транскрипции, что ведет к избыточному накоплению фермента и избыточной деградации внеклеточного матрикса в сосудистой стенке (I. Metzger и соавт., 2012). Полиморфизм rs3918242 ассоциирован с эссенциальной гипертензией у китайского населения (OR=1,36, 95% ДИ=1,17-1,59, $p=0,0001$) (W. Yang и соавт., 2015) и у мексиканского населения (OR=2,88, 95% ДИ=1,68-3,92, $p<0,01$) (J. Rodriguez-Perez и соавт., 2016). Аллель T rs3918242 коррелирует с высоким риском развития инфаркта миокарда у польского населения (OR=1,14, 95% ДИ=1,02-1,27; $p=0,02$) (A. Sakowicz и соавт., 2015). Полиморфизм rs17576 <i>MMP-9</i> связан с развитием дисфункции левого желудочка в индийской популяции (OR=3,82, 95% ДИ=2,11-4,8; $p=0,009$) (A. Mishra и соавт., 2012)
<i>MMP12</i> , матриксная металло- протеиназа 12, метал- лоэластаза макрофагов	<i>MMP12</i> обладает мощной эластолитической активностью и широкой субстратной специфичностью, сходной со стромелизинами. Гидролизует эластин, коллаген IV, фибронектин, желатин, витронектин, протеогликан, плазминоген, ламинин, фибриноген, $\alpha 2$ -макроглобулин. Повышенные значения эластазы макрофагов наблюдаются в альвеолярных макрофагах курильщиков, а также при воспалении, эмбриогенезе, атерогенезе, росте и инвазии опухолей, ангиогенезе, тканевой регенерации	rs2276109 (-82 A/G) Полиморфный вариант -82 G ассоциирован с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии у населения США (OR=1,395, 95% ДИ=1,049-1,956, $p=0,02$) (R. Tanner и соавт., 2011). Аллель -82 G связан с восприимчивостью к аневризме у жителей Германии (OR=1,26, 95% ДИ 1,07-1,89, $p=0,011$) (A. Arning и соавт., 2016), однако, нет ассоциаций rs2276109 с возникновением аневризмы в австралийской популяции (D. Morriss и соавт., 2014). Аллель G rs652438 ассоциирован с развитием ишемического инсульта у жителей Европы (OR=2,54 95% ДИ=1,34-4,80 в доминантной модели, $p=0,004$) и Африки (OR=5,77, 95% ДИ=3,42-9,71 в доминантной модели, $p=0,0001$) (G. Zhang и соавт., 2018), ишемической болезни сердца у американского населения (OR=2,47, $p=0,01$) (A. Lynch и соавт., 2012), а также аневризмы аорты у итальянского населения (OR=2,8, 95% ДИ=1,3-6,0, $p=0,008$) (N. Fiotti и соавт., 2018)

точную пролиферацию, дифференцировку клеток, апоптоз, ангиогенез и онкогенез (<http://www.genecards.org>). Литературные данные свидетельствуют о вовлеченности полиморфных локусов rs11225395 и rs1320632 гена *MMP8* в развитие сердечно-сосудистой патологии у пациентов с метаболическим синдромом в сербской популяции [22], что согласуется с результатами нашей работы.

Согласно нашим данным, полиморфный локус rs11568818 *MMP7* самостоятельно вовлечен в развитие АГ у женщин без ожирения, а также входит в состав 6 моделей генно-средовых взаимодействий, ассоциированных с гипертонией. Данный SNP располагается в участках ДНК, которые связываются с регуляторными белками, транскрипционными факторами и гистонами, маркирующими промоторы и энхансеры. Локус rs11568818 находится в гиперчувствительном к ДНКазе-1 регионе и оказывает влияние на экспрессию гена *MMP7* в различных тканях. Согласно базе GeneCards, ген *MMP7* относится к кластеру генов на 11 хромосоме и кодирует матрилизин, у которого отсутствует консервативный гемопексиновый домен на С-конце. Металлопротеиназа 7 отвечает за деградацию эластинов, желатинов, фибронектинов, протеогликанов, а также участвует в миграции, пролиферации, апоптозе клеток и процессах регенерации при повреждениях (<http://www.genecards.org/>). S. Jormsjö и соавт. получено, что rs11568818 *MMP7* вовлечен в формирование сердечно-сосудистых заболеваний в шведской популяции ($p < 0,010$) [23], что согласуется с нашими результатами.

Резюме основного результата исследования

Изучена вовлеченность генно-средовых взаимодействий полиморфных локусов *MMP* с ожирением в развитие артериальной гипертонии у женщин. Получено 15 3-, 4- и 5-факторных моделей генно-средовых взаимодействий локусов *MMP* с ожирением, ассоциированных с высоким риском развития АГ ($p = 0,001$), в состав которых входят все 8 изученных SNP. Установлена вовлеченность rs11568818 *MMP7* и rs11225395 *MMP8* ($p < 0,050$) в формирование АГ у женщин без ожирения.

Обсуждение основного результата исследования

В настоящей работе установлено, что ожирение оказывает важное модифицирующее влияние на экспрессию генов металлопротеиназ и может влиять на характер ассоциаций *MMP* с развитием АГ у женщин. Полученные нами данные согласуются с медико-биологическими эффектами исследуемых генов *MMP* (табл. 4), а также с результатами других ассоциативных исследований, проведенных ранее во Франции, Бразилии, Швеции и др. Изученные SNP располагаются в регионе связывания с гистонами, маркирующими промоторы и энхансеры, в области гиперчувствительности к ДНКазе-1, в сайтах связывания регуляторных белков и транскрипционных факторов, а

также влияют на экспрессию генов. Значимый регуляторный потенциал этих локусов может быть медико-биологической основой их вовлеченности в развитие артериальной гипертонии.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет некоторые ограничения. Так, в работе рассматривались женщины, но не рассматривались мужчины; было проанализировано только 8 SNP 7 генов матриксных металлопротеиназ, а также не анализировались прочие факторы риска развития АГ, такие как курение и злоупотребление алкоголем. Вышесказанное свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований роли ожирения в реализации генетической предрасположенности к развитию артериальной гипертонии.

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что в формировании АГ у женщин важную роль играют генно-средовые взаимодействия локусов *MMP* rs1799750, rs243865, rs3025058, rs11568818, rs1320632, rs11225395, rs17577, rs652438 и ожирения. Показано, что анализируемые SNP имеют значимые эпигенетические эффекты: располагаются в участках ДНК, которые являются местом связывания гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры, в области гиперчувствительности к ДНКазе-1, в сайтах связывания регуляторных белков и транскрипционных факторов. Локусы *MMP* rs17577, rs11568818, rs1320632 и rs11225395 имеют *cis*-eQTL-значение, влияя на экспрессию генов *MMP7*, *SNX21*, *SLC12A5* и *RP11-817J15.3*. Полученные данные расширяют представления о влиянии генно-средовых взаимодействий на реализацию предрасположенности к АГ у женщин.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Проведение исследования и подготовка статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.
Конфликт интересов. Работа написана с учетом данных, полученных при выполнении кандидатской диссертационной работы Москаленко М.И. (Вклад генетических полиморфизмов матриксных металлопротеиназ в формирование предрасположенности к эссенциальной гипертензии [Текст]: Дис. ... канд. биол. наук. Москаленко М.И. Белгород. 2017;231). Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: формирование выборки для исследования, забор крови для анализа – И.В. Пономаренко; выделение ДНК, генотипирование образцов по полиморфным локусам *MMP*, статистический анализ полученных данных, написание текста статьи, формулирование выводов – М.И. Москаленко; концепция и дизайн исследования, научное руководство проектом – А.В. Полонников, И.Н. Сорокина; коррекция текста статьи, помощь в интерпретации полученных данных – Т.И. Якупченко, Е.Н. Крикун. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10064):37-55. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)
2. Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г., и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10:6:2-64. Britov AN, Pozdnyakov YM, Volkova EG, et al. Natsional'nyye rekomendatsii po kardiovaskulyarnoy profilaktike. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011;10(6):2-64. (In Russ.).
3. Nguyen DM, El-Serag HB. The epidemiology of obesity. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39:1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2009.12.014>
4. Болотов И.И. Влияние пептида KED на экспрессию коннексина и сиртуина при атеросклерозе и рестенозе у людей пожилого возраста. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4:4:60-68. Bolotov II. Effects of KED peptide on connexin and sirutin expression in atherosclerosis and restenosis in elderly people. *Research results in biomedicine*. 2018;4(4):60-68. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-7>
5. Kidambi S, Kotchen TA. Treatment of hypertension in obese patients. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13:163-175. doi: <https://doi.org/10.1007/s40256-013-0008-5>
6. Young DA, Barter MJ, Wilkinson DJ. Recent advances in understanding the regulation of metalloproteinases. *F1000Res*. 2019;8:1000-1195. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.17471.1>
7. Антонов И.Б. Экспрессия белков MMP при старении миокарда в норме и при дилатационной кардиомиопатии. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019;5:1:122-130. Antonov IB. Expression of MMP proteins in the aging of the myocardium in normal conditions and dilated cardiomyopathy. *Research results in biomedicine*. 2019;5(1):122-130. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-9>
8. Polonikov A, Rymarova L, Klysova E, et al. Matrix metalloproteinases as target genes for gene regulatory networks driving molecular and cellular pathways related to a multistep pathogenesis of cerebrovascular disease. *J Cell Biochem*. 2019;120(10):16467-16482. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.28815>
9. Boumiza S, Bchir S, Ben Nasr H, et al. Role of MMP-1 (-519A/G, -1607 1G/2G), MMP-3 (Lys45Glu), MMP-7 (-181A/G), and MMP-12 (-82A/G) variants and plasma MMP levels on obesity-related phenotypes and microvascular reactivity in a tunisian population. *Dis Markers*. 2017;6198526. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/6198526>
10. Москаленко М.И., Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Полиморфный локус RS11568818 гена MMP7 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23:10:14-17. Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic locus RS11568818 of the MMP7 gene is associated with the development of essential hypertension in women. *Russian journal of cardiology*. 2018;23(10):14-17. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-14-17>
11. Beilby JP, Chapman CM, Palmer LJ. Stromelysin-1 (MMP-3) gene 5A/6A promoter polymorphism is associated with blood pressure in a community population. *J Hypertens*. 2005;23(3):537-542. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(04\)92212-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(04)92212-7)
12. Москаленко М.И., Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносоев М.И. Полиморфный локус rs652438 гена MMP12 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин. *Артериальная гипертензия*. 2019;25:1:60-65. Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic locus rs652438 of the MMP12 gene is associated with the development of hypertension in women. *Arterial hypertension*. 2019;25(1):60-65. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65>
13. Polonikov AV, Bushueva OY, Bulgakova IV, et al. A comprehensive contribution of genes for aryl hydrocarbon receptor signaling pathway to hypertension susceptibility. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;(2):57-69. doi: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000261>
14. Hettiaratchi A, Hawkins NJ, McKenzie G, et al. The collagenase-1 (MMP-1) gene promoter polymorphism -1607/2G is associated with favourable prognosis in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2007;96(5):783-792. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603630>
15. Lièvre A, Milet J, Carayol J, et al. Genetic polymorphisms of MMP1, MMP3 and MMP7 gene promoter and risk of colorectal adenoma. *BMC Cancer*. 2006;6:270. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-270>
16. Pradhan-Palikhe P, Pussinen PJ, Vikatmaa P, et al. Single nucleotide polymorphism -799C/T in matrix metalloproteinase-8 promoter region in arterial disease. *Innate Immun*. 2012;18(3):511-517. doi: <https://doi.org/10.1177/1753425911423852>
17. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Res*. 2016;44:877-881. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>
18. Battle A, Brown CD, Engelhardt BE, Montgomery SB; GTEX Consortium, et al. Genetic effects on gene expression across human tissues. *Nature*. 2017;550(7675):204-213. doi: <https://doi.org/10.1038/nature24277>
19. Chavey C, Mari B, Montheuol MN, et al. Matrix metalloproteinases are differentially expressed in adipose tissue during obesity and modulate adipocyte differentiation. *J Biol Chem*. 2003;278:11888-11896. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M209196200>
20. Andrade VL, Petruceli E, Belo VA, et al. Evaluation of plasmatic MMP-8, MMP-9, TIMP-1 and MPO levels in obese and lean women. *Clin Biochem*. 2012;45(6):412-415. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.01.008>
21. Glowinska-Olszewska B, Urban M. Elevated matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in obese children and adolescents. *Metabolism*. 2007;56(6):799-805. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.01.011>
22. Hoseini SM, Kalantari A, Afarideh M, et al. Evaluation of plasma MMP-8, MMP-9 and TIMP-1 identifies candidate cardiometabolic risk marker in metabolic syndrome: results from double-blinded nested case-control study. *Metabolism*. 2015;64(4):527-538. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.12.009>
23. Jormsjö S, Whatling C, Walter DH, et al. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-7 promoter activity is associated with coronary artery luminal dimensions among hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thrombos Vasc Biol*. 2001;21:1834-1839. doi: <https://doi.org/10.1161/hq1101.098229>

Рукопись получена: 10.06.2019

Одобрена к публикации: 26.01.2020

Опубликована online: 06.02.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Москаленко Мария Ивановна**, к.б.н. [Maria I. Moskalenko, PhD]; адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, 85 [address: 308015 Belgorod, Pobedy Street, 85]; тел.: +7(951)157-4690; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0769-4095>; eLibrary SPIN: 1429-0676; e-mail: mariam31011989@yandex.ru

Полоников Алексей Валерьевич, д.м.н. [Alexey V. Polonikov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6280-247X>; eLibrary SPIN: 6373-6556; e-mail: polonikov@rambler.ru

Сорокина Инна Николаевна, д.б.н. [Inna N. Sorokina, doctor of biological sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4517-7032>; eLibrary SPIN: 8862-0440; e-mail: sorokina@bsu.edu.ru

Якунченко Татьяна Игоревна, д.м.н. [Tatyana I. Yakunchenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4031-6267>; eLibrary AuthorID: 115005; e-mail: yakunchenko@bsu.edu.ru

Крикун Евгений Николаевич, д.м.н. [Yevgeniy N. Krikun, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6862-0896>; eLibrary AuthorID: 1044924; e-mail: krikun@bsu.edu.ru

Пonomаренко Ирина Васильевна, к.м.н. [Irina V. Ponomarenko, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5652-0166>; eLibrary SPIN: 5926-3601; e-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru

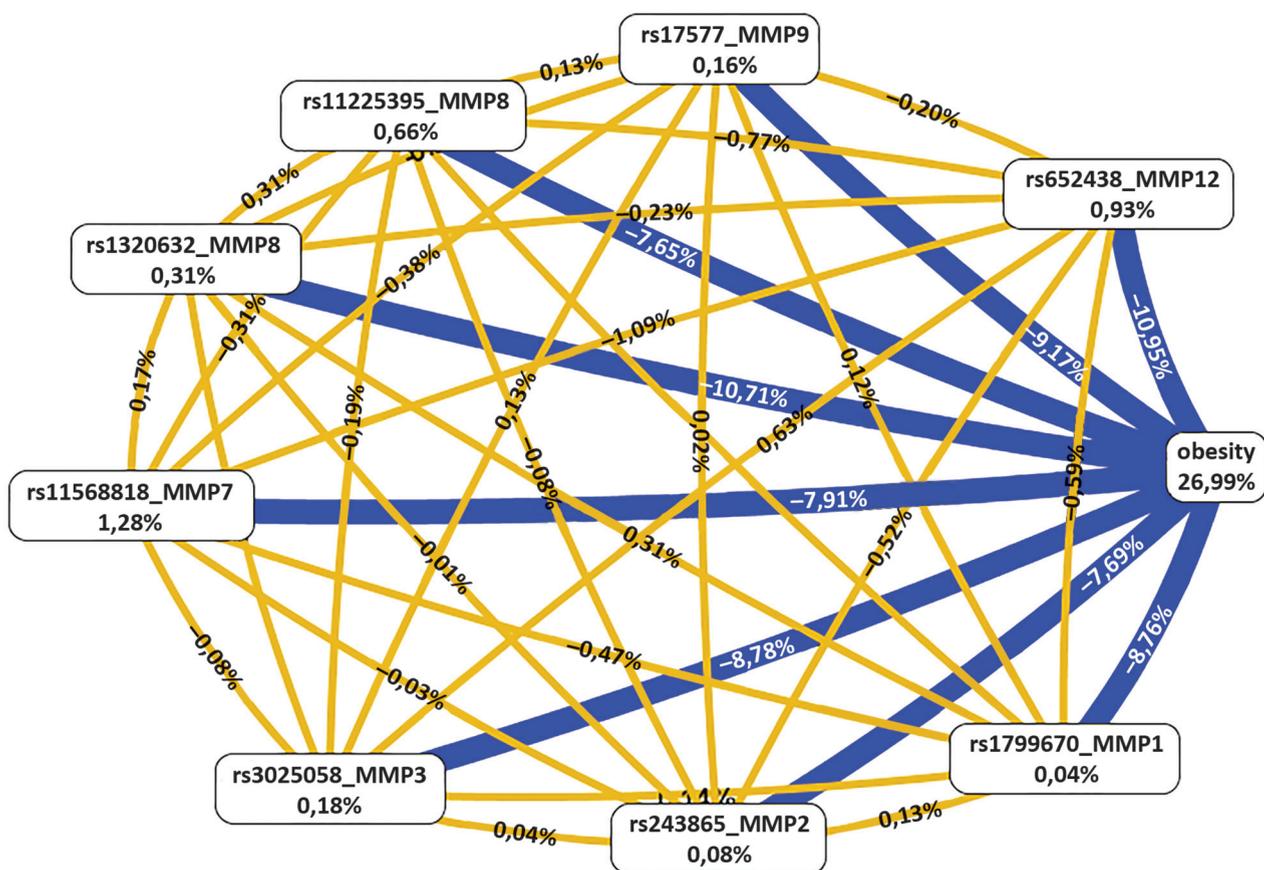
КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Москаленко М.И., Полоников А.В., Сорокина И.Н., Якунченко Т.И., Крикун Е.Н., Пonomаренко И.В. Генно-средовые взаимодействия полиморфных локусов MMP и ожирения при формировании артериальной гипертензии у женщин. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65:6:425-435. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10236>

TO CITE THIS ARTICLE:

Moskalenko MI, Polonikov AV, Sorokina IN, Yakunchenko TI, Krikun YN, Ponomarenko IV. Gene-environment interactions between polymorphic loci of MMPs and obesity in essential hypertension in women. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(6):425-435. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10236>

К статье М.И. Москаленко и соавт. «Генно-средовые взаимодействия полиморфных локусов MMP и ожирения при формировании артериальной гипертензии у женщин»



Граф генно-средовых взаимодействий MMP и ожирения при формировании артериальной гипертензии у женщин. Характер взаимодействия между MMP при формировании фенотипа характеризуется цветом линии: синий – выраженный антагонизм, коричневый – аддитивное взаимодействие. Сила и направленность взаимодействия выражены в % энтропии.