На правах рукописи

Пушкарёв Борис Сергеевич

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА КАЛЬЦИЕВЫХ ИОННЫХ КАНАЛОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

ЧИТА – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
Заслуженный работник высшей школы РФ,
доктор медицинских наук, профессор **Витковский Юрий Антонович**

Официальные оппоненты:
Савченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор.
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии

Шилов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск

Защита диссертации состоится «25» июня 2020 года в $13^{\underline{00}}$ часов на заседании диссертационного совета Д 208.118.02 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, http://chitgma.ru

Автореферат разослан «___»_____2020 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 208.118.02
д.м.н., доцент Мироманова Н.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время не вызывает сомнений, что изменения ионных механизмов биоэлектрических процессов миоцитов сердца и сосудов лежат в основе формирования преходящего или устойчивого повышения кровяного давления [Geraldes V., 2018; Goto K., 2018; Leenen F.H., 2019]. Они принимают участие в мышечном сокращении, внутриклеточной сигнализации, высвобождении медиаторов, регуляторных молекул общего и местного назначения. Управление этими механизмами послужило фундаментом современной стратегии и тактики патогенетического лечения гипертензии [Garfinkle M.A., 2017; Hocht C., 2017; Liu W., 2019].

Центральное место в регуляции тонуса сосудов и сердечной деятельности занимают кальциевые каналы (КК) [Chung J.H., 2016; Gilbert G., 2017]. Их молекулярная структура отличается разнообразием, связанным с комбинаторикой субъединиц и их генетическим полиморфизмом, обуславливающим особенности активации-инактивации каналов, временные характеристики их работы, чувствительность к лекарственным препаратам [Dolphin A.C., 2018; Iegorova O., 2016; Zamponi G.W., 2015]. Уже известно строение многих кальциевых каналов, приведены классификации кальциевых каналов, которые требуют постоянного уточнения [Dolphin A.C., 2018; Iegorova O., 2016; Zamponi G.W., 2015]. Расширение поиска разнообразия вариантов генов кальциевых каналов, выяснение структурных особенностей транслируемых белков субъединиц, изучение их функций может стать ключом в решении проблем прогнозирования заболеваний, а также позволит использовать выявленные фармакологические мишени для коррекции патологических состояний, в том числе и гипертензии [Zamponi G.W., 2015].

Вопрос о патогенетическом влиянии полиморфизма генов КК в развитии эссенциальной артериальной гипертензии (ЭГ) до сих пор остаётся открытым. Однако к настоящему времени существуют примеры того, как полиморфизм меняет физиологические свойства КК и приводит к нарушениям со стороны

нервной системы, психическим отклонениям, играет роль в развитии новообразований, мультисистемных расстройств, аритмий сердца, синдромов Тимоти и Бругада, мышечной дистрофии и др. [Antzelevitch C., 2007; Bodi I., 2016; Duan H., 2018; El-Battrawy I., 2018; Gao H., 2012; Jessica S., 2018; Morino H., 2015; Rangaraju A., 2018; Sankhe S., 2017; Splawski I., 2004; Zhu Y.B., 2018].

Молекулярно-генетические исследования КК позволили бы с новых позиций описать патогенез, оценить риск развития заболевания, его осложнений, а также обосновать новые подходы к разработке методов персонифицированной терапии гипертонической болезни [Чирин А.С., 2016; Dolphin A.C., 2016; Wermelt J.A., 2017].

Таким образом, исследование SNP генов КК является перспективным направлением изучения патогенеза ЭГ, особенностей течения заболевания, разработки новой стратегии его лечения и профилактики в свете новой парадигмы медицины XXI века.

Степень разработанности темы исследования. К настоящему времени изучены многие звенья патогенеза ЭГ, среди них – увеличение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы [Grassi G., 2016; Raimondo Di D., 2017]; активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [Davogustto G., 2018; Ji L.D., 2017; Monticone S., 2018]; эндотелиальная дисфункция, связанная с продукцией местных регуляторов сосудистого тонуса (эндотелина, монооксида азота) [Самолюк М.О., 2019; Mordi I., 2016; Moroni C., 2019; Tamiozzo S.R., 2017]; стимуляция хеморецепторов, адаптация барорецепторов [Jazwiec P., 2016; Pijacka W., 2016]; нарушение обмена Na^+, избыточное потребление соли [Garfinkle M.A., 2017]; влияние генетических факторов [An F., 2019; Louca P., 2020; Pei Z., 2018; Singh M., 2016]; стресс [Ushakov A.V., 2016]; ожирение [Dalmasso C., 2020; Saxena T., 2018].

Изучена роль генетического полиморфизма некоторых молекул-участников механизма развития гипертензий, включая ионные натриевые каналы [Holmes L. Jr., 2019; Wang H., 2020]. Однако до сих пор не рассматривалось участие генетического полиморфизма КК в патогенезе гипертензий. Исследование

молекулярно-генетических вариантов КК позволило бы выяснить вклад Ca^{2+}-каналопатии в патогенез ЭГ и обосновать персонифицированный подход к разработке методов диагностики, профилактики, прогнозирования течения и лечения ЭГ.

Целью диссертационного исследования явилось изучение роли генетического полиморфизма кальциевых каналов *CACNA1C, CACNA1H, CACNA1G, CACNB2, RYR2* в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии.

Задачи исследования:

1. Исследовать частоту генотипов и аллельных вариантов полиморфизма генов *CACNA1C G*2236129*A* (rs1006737), *CACNA1C G*2585485*A* (rs112532048), *CACNA1H G*1134967*A* (rs11865472), *CACNA1G A*50615794*G* (rs11079919), *CACNB2 C*18539252*T* (rs143326262), *RYR2 G*237115840*T* (rs2490389) среди резидентов Забайкальского края.
2. Определить носительство SNP генов КК *CACNA1C G*2236129*A* (rs1006737), *CACNA1C G*2585485*A* (rs112532048), *CACNA1H G*1134967*A* (rs11865472), *CACNA1G A*50615794*G* (rs11079919), *CACNB2 C*18539252*T* (rs143326262), *RYR2 G*237115840*T* (rs2490389) среди здоровых и больных артериальной гипертензией.
3. Определить связь между генетическим полиморфизмом *CACNA1C G*2236129*A* (rs1006737) и первичной артериальной гипертензией у этнических русских и китайцев-ханьцев – жителей региона Северо-Восточной Азии.
4. Выявить влияние носительства SNP генов *CACNA1C G*2236129*A* (rs1006737), *CACNA1C G*2585485*A* (rs112532048), *CACNA1H G*1134967*A* (rs11865472), *CACNA1G A*50615794*G* (rs11079919), *CACNB2 C*18539252*T* (rs143326262), *RYR2 G*237115840*T* (rs2490389) на развитие гипертрофии миокарда левого желудочка среди больных артериальной гипертензией.
5. Создать модели прогнозирования артериальной гипертензии у клинически здоровых людей на основе полиморфизма генов КК *CACNA1C G*2236129*A* (rs1006737), *CACNA1C G*2585485*A* (rs112532048), *CACNA1H G*1134967*A*

(rs11865472), *CACNA1G A*50615794*G* (rs11079919), *CACNB2 C*18539252*T* (rs143326262), *RYR2 G*237115840*T* (rs2490389).

6. Определить влияние генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов *CACNA1G A*50615794*G* (rs11079919) на внутриклеточную концентрацию ионов кальция у здоровых и больных артериальной гипертензией.

Научная новизна. Впервые определена частота генотипов и аллельных вариантов полиморфизма генов потенциал-управляемых КК *CACNA1C G*2236129*A*, *CACNA1C G*2585485*A*, *CACNA1H G*1134967*A*, *CACNA1G A*50615794*G*, *CACNB2 C*18539252*T*, *RYR2 G*237115840*T* у здоровых лиц (резидентов Забайкальского края).

Впервые установлено, что к развитию ЭГ предрасполагает носительство аллели *A* и генотипа *AA* SNP *CACNA1C* (rs1006737). Присутствие аллели *G* и генотипа *GG* SNP *A*50615794*G* гена потенциал-управляемых КК *CACNA1G* (rs11079919) повышает риск развития АГ более чем в 5 раз.

Впервые доказано, что у пациентов с ЭГ к риску развития гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) сердца предрасполагает носительство аллели *G* и генотипа *GG* SNP *A*50615794*G* гена потенциал-управляемых КК *CACNA1G*. Впервые выявлено, что носительство аллели *A* rs1006737 является рисковым для развития ЭГ у этнических русских и китайцев ханьского происхождения. Впервые определено, что среди этнических русских носительство генотипа *AA* rs1006737 связано с повышенным риском развития гипертонии, а среди китайцев-ханьцев – носительство генотипа *GA* rs1006737.

Впервые установлено, что носительство генотипа *GG* SNP *A*50615794*G CACNA1G* обуславливает повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} лимфоцитов у больных первичной АГ.

Впервые описана патогенетическая ось АГ, включающая SNP гена α_{1G}-субъединицы КК *CACNA1G* (*A*50615794*G*) – кальциевую каналопатию – повышение внутриклеточного кальция – гипертонус сосудов.

Теоретическая и практическая значимость. В ходе исследования получены сведения о распространённости различных аллельных вариантов

*CACNA1C G*2236129*A* (rs1006737), *CACNA1C G*2585485*A* (rs112532048), *CACNA1H G*1134967*A* (rs11865472), *CACNA1G A*50615794*G* (rs11079919), *CACNB2 C*18539252*T* (rs143326262), *RYR2 G*237115840*T* (rs2490389) среди здоровых резидентов Забайкальского края и у больных АГ, установлена роль отдельных SNP в патогенезе АГ и гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ).

Разработанные статистические модели прогнозирования развития АГ могут послужить основой для создания новых методов предиктивной медицины. Полученные данные о наличии полиморфизма *CACNA1C G*2236129*A* (rs1006737), *CACNA1C G*2585485*A* (rs112532048), *CACNA1H G*1134967*A* (rs11865472), *CACNA1G A*50615794*G* (rs11079919), *CACNB2 C*18539252*T* (rs143326262), *RYR2 G*237115840*T* (rs2490389) могут использоваться для оценки риска развития АГ.

Предложен “Способ прогнозирования риска развития эссенциальной артериальной гипертензии” (Патент № 2703559 Российская Федерация).

Методология и методы исследования. По теме исследования выполнен анализ данных отечественной и зарубежной литературы. Для решения поставленных задач проведены клинические, инструментальные и лабораторные исследования. На основании полученных результатов, обработанных статистическими методами, сделаны выводы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Полиморфизм генов потенциал-управляемых КК принимает участие в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии и определяет риск развития заболевания. Генетические варианты *CACNA1G A*50615794*G* (rs11079919) вызывают Ca^{2+}-каналопатию, обуславливающую повышение внутриклеточного Ca^{2+} и способствующую гипертонусу сосудов.
2. Статистические модели, разработанные на основе анализа генетического полиморфизма КК, позволяют прогнозировать возникновение артериальной гипертензии у клинически здоровых лиц.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах патологической

физиологии, поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, факультетской терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечена глубоким изучением вопроса, достаточным объёмом выборки исследуемых, использованием современных лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также адекватного поставленным задачам статистического анализа.

Апробация работы. Результаты работы доложены на заседании Читинского отделения Физиологического общества им. акад. И.П. Павлова (2016); в Цицикарском медицинском университете (КНР, 2017); XVI научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2017); IV Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Наука и Медицина: современный взгляд молодёжи» (Алма-Ата, 2017); Международной научно-практической конференции, посвящённой 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины» (Чита, 2018).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки, 1 патент на изобретение РФ.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 170 страницах, состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и указателя литературы, включающего 155 источников (13 отечественных, 142 зарубежных); иллюстрирована 38 таблицами, 29 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включено 500 резидентов Забайкальского края (ЗК) и 3202 жителя провинции Хэйлунцзян (КНР). Русские пациенты с АГ (n=250, средний

возраст 44±5 года) разделены на пациентов без гипертрофии миокарда левого желудочка (n=124, средний возраст 43±3 года) и с ГЛЖ (n=126, средний возраст 45±4 года), контрольную группу составили 250 здоровых лиц (средний возраст 42±4 года). Китайцев-ханьцев с АГ, осложнённой и неосложнённой ГЛЖ – 1512 (средний возраст 53±8 года), контрольная группа организована из 1690 здоровых лиц (средний возраст 53±7 года). Исследуемые – европеоиды и монголоиды.

Критерии включения: ЭГ с длительностью от 3 до 15 лет. Критерии исключения: вторичная гипертензия, ревматические заболевания, врождённые и приобретённые пороки развития, воспалительные заболевания сердца, болезни почек, эндокринные, онкологические заболевания, беременность.

Верификацию диагноза проводили на основании клинико-анамнестических данных, согласно совместным рекомендациям по ведению артериальной гипертонии (АГ) Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии [Williams B., 2018].

Все больные проходили физикальное обследование, лабораторные исследования (гематологические, биохимические, молекулярно-генетические, цитологические) и инструментальные методы диагностики.

Лабораторные методы исследований

Полимеразная цепная реакция. Диагностику SNP генов (*CACNA1C, CACNB2, CACNA1H, CACNA1G, RYR2*) производили методом PCR-real time комплектами реактивов фирмы НПК «СИНТОЛ» (Москва, Россия). Выделение ДНК из лейкоцитов крови здоровых и больных осуществляли набором реагентов «Проба Рапид-Генетика» ООО «ДНК-Технология» (Москва). Амплификацию и детекцию участков генов выполняли на амплификаторе «ДТ-96» (Москва, Россия).

Определение концентрации Ca^{2+}. Оценку содержания внутриклеточного кальция лимфоцитов крови осуществляли методом спектрофлюориметрии с использованием индикатора Ca^{2+} – Quin-2, предложенным R.Y. Tsien и соавт. в нашей модификации [Tsien R.Y., 1982]. Подсчёт количества выделенных лимфоцитов производили на гематологическом анализаторе COULTER ACT diff

производства компании Beckman Coulter Inc. (США). Для измерения флюоресценции применяли спектрофлюориметр Shimadzu RF-10Axl производства Shimadzu Corporation (Япония).

Инструментальные методы исследований

Трансторакальная эхокардиография проводилась с помощью ультразвуковой системы ARTIDA («Toshiba Medical Systems», Япония) по стандартной методике с определением комплекса общепринятых показателей. Масса миокарда левого желудочка сердца рассчитана по формуле, рекомендованной Американским обществом эхокардиографии [Devereux R.B., 1986]. Степень и наличие ГЛЖ определялись с использованием индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), рассчитанного по формуле, предложенной G. de Simone и соавт. [de Simone G., 1992]. За эхокардиографические критерии ГЛЖ приняты данные Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ, 2018 г.: ИММЛЖ >115 (для мужчин) и >95 (для женщин) [Williams B., 2018].

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с помощью системы суточного мониторирования артериального давления BPlab (Россия, Москва, ООО «Петр Телегин»). Получены стандартные показатели СМАД [Williams B., 2018].

Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа выполнено с использованием системы ARTIDA («Toshiba Medical Systems», Япония) по стандартному протоколу. Получена средняя толщина комплекса интима-медиа из всех измерений.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи компьютерных программ Microsoft Excel 2007, MDR 3,0, STATISTICA 10,0 (StatSoft Inc., США), SPSS Statistics 17,0 (IBM Inc., США) с определением статистической значимости различий при $p<0,05$. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга (HWE) с помощью критерия согласия χ^2 Пирсона

[Panoutsopoulou K., 2018]. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применялся критерий χ^2 (Пирсона). Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали показатель отношения шансов (OR). Для проверки равенства медиан концентрации внутриклеточного кальция исследуемых групп использовался дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса (Н-критерий Краскела-Уоллиса) [Kruskal W.H., 1952]. Для выявления факторов-кандидатов, повышающих риск заболевания, использовали метод логистической регрессии [Meurer W.J., 2017; Vidal E., 2018]. Для создания статистических моделей прогнозирования заболевания использовали методы Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и Quantitative Multifactor Dimensionality Reduction (QMDR) [Fischer D., 2017; Gola D., 2016].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Полиморфизм генов кальциевых каналов *CACNA1C* rs1006737, *CACNA1C* rs112532048, *CACNA1H* rs11865472, *CACNA1G* rs11079919, *CACNB2* rs143326262, *RYR2* rs2490389 у резидентов ЗК

Проведено исследование частот аллелей (рис. 1) и генотипов (рис. 2) SNP отдельных субъединиц КК у жителей ЗК.

Рис. 1. Частота аллелей SNP КК у жителей Забайкальского края

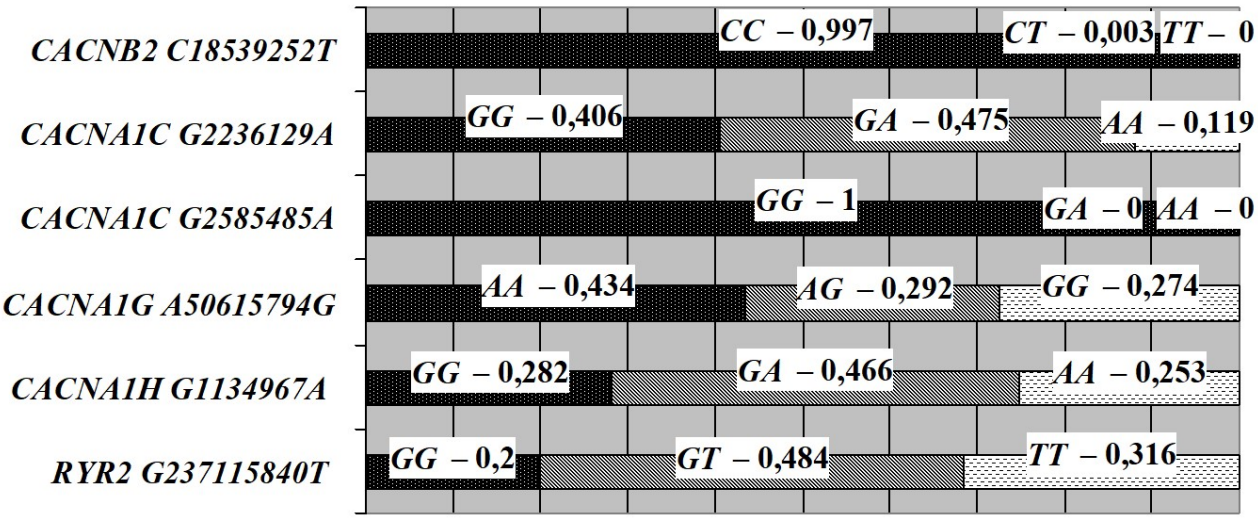

Рис. 2. Частота генотипов SNP КК у жителей Забайкальского края

Выявлено, что у резидентов ЗК среди генетических маркёров VGCC превалирует встречаемость аллели *C* и генотипа *CC* ПМФ *C*18539252*T* гена *CACNB2*, аллели *G* и генотипов *GG* и *GA* ПМФ *G*2236129*A* гена *CACNA1C*, аллели *G* и генотипа *GG* SNP *G*2585485*A* гена *CACNA1C*, аллели *A* и генотипа *AA* SNP *A*50615794*G* гена *CACNA1G*. У них примерно с равной частотой встречаются аллели *G* и *A* с преобладанием генотипа *GA* SNP *G*1134967*A* гена VGCC *CACNA1H*, а также аллели *G* и *T* с превалированием генотипа *GT* SNP *G*237115840*T* гена рианодиновых КК *RYR2*.

Встречаемость SNP кальциевых каналов у здоровых и больных ЭГ

У жителей ЗК, пациентов с ЭГ и здоровых лиц для ПМФ *CACNA1C G*2236129*A* получены все искомые генотипы и аллели в подчинении HWE (p>0,05) (табл. 1, 2).

Таблица 1

Соответствие частот генотипов SNP *CACNA1C G*2236129*A* здоровых лиц, HWE (тест χ^2)

Генотипы	Контроль	HWE	χ^2	p
	n = 157			
GG	0,45	0,45	0,35 df=2	0,8
GA	0,46	0,44		
AA	0,09	0,11		

Таблица 2

Соответствие частот генотипов SNP *CACNA1C G*2236129*A* больных артериальной гипертензией, HWE (тест χ^2)

Генотипы	АГ	HWE	χ^2	p
	n = 126			
GG	0,35	0,35	0,12 df=2	0,9
GA	0,47	0,48		
AA	0,18	0,17		

Исходя из полученных данных, шанс развития ЭГ оказался выше у носителей аллели *A* (OR=1,65 [95% CI: 1,01 – 2,69], χ^2=4,10, p<0,05) (табл. 3) и генотипа *AA* (OR=2,6 [95% CI: 1,2 – 5,6], χ^2=6,3, p<0,05) SNP гена *CACNA1C* (rs1006737) молекулы α_{1C}-субъединицы VGCC L-типа (табл. 4).

Таблица 3

Встречаемость аллелей ПМФ *CACNA1C G*2236129*A* у здоровых и больных артериальной гипертензией (тест χ^2)

Аллели	АГ	Контроль	χ^2	p	OR	
	n = 126	n = 157			знач.	95% CI
G	0,57	0,69	4,10 df=1	<0,05	0,61	0,37 – 0,99
A	0,43	0,31			1,65	1,01 – 2,69

Таблица 4

Встречаемость генотипов ПМФ *CACNA1C G*2236129*A* у здоровых и больных артериальной гипертензией (тест χ^2)

Генотипы	АГ	Контроль	χ^2	p	OR	
	n = 126	n = 157	6,3 df=2	<0,05	знач.	95% CI
GG	0,35	0,45			0,38	0,18 – 0,82
GA	0,47	0,46			0,49	0,23 – 1,04
AA	0,18	0,09			2,61	1,22 – 5,61

Установлено, что частотное соотношение генотипов *CACNA1G A*50615794*G* в контрольной группе находится в HWE (χ^2=2,19, p=0,14).

Риск ЭГ оказался выше у носителей аллели *G* (OR=2,88 [95% CI: 2,02 – 4,10], χ^2=35, p<0,001) (табл. 5) и генотипа *GG* (OR=5,82 [95% CI: 3,01 – 11,25], χ^2=32, p<0,001) ПМФ *A*50615794*G* (rs11079919) гена *CACNA1G* (табл. 6).

Таблица 5

Встречаемость аллелей ПМФ *CACNA1G A*50615794*G* у здоровых и больных артериальной гипертензией (тест χ^2)

Аллели	АГ	Контроль	χ^2	p	OR	
	n = 124	n = 157	35,0 df=1	<0,001	знач.	95% CI
A	0,50	0,74			0,35	0,24 – 0,50
G	0,50	0,26			2,88	2,02 – 4,10

Таблица 6

Встречаемость генотипов ПМФ *CACNA1G A*50615794*G* у здоровых и больных артериальной гипертензией (тест χ^2)

Генотипы	АГ	Контроль	χ^2	p	OR	
	n = 124	n = 157	32,0 df=2	<0,001	знач.	95% CI
AA	0,36	0,57			0,42	0,26 – 0,69
GA	0,28	0,34			0,74	0,44 – 1,24
GG	0,36	0,09			5,82	3,01 – 11,25

Среди резидентов ЗК не обнаружена разница частоты аллелей и генотипов SNP генов *CACNA1C G*2585485*A*, *CACNA1H G*1134967*A*, *CACNB2 C*18539252*T*, *RYR2 G*237115840*T* у больных АГ по сравнению с контрольной группой (p>0,05).

Встречаемость полиморфизма генов кальциевых каналов у больных артериальной гипертензией с ГЛЖ

Мы проследили встречаемость отдельных SNP генов КК у больных АГ, сопровождающейся ГЛЖ в ЗК. Частотное соотношение генотипов *CACNA1G A*50615794*G* в контрольной группе соответствовало HWE (χ^2=2,28, p=0,13).

Риск АГ с ГЛЖ оказался выше у носителей аллели *G* (OR=3,7 [95% CI: 2,6 – 5,3], χ^2=50, p=0) (табл. 7) и генотипа *GG* (OR=6,05 [95% CI: 3,1 – 11,9], χ^2=40, p<0,001) ПМФ *A*50615794*G* (rs11079919) гена *CACNA1G* (табл. 8).

Таблица 7

Встречаемость аллелей ПМФ *CACNA1G A*50615794*G* у здоровых и больных артериальной гипертензией и ГЛЖ (тест χ^2)

Аллели	АГ с ГЛЖ	Контроль	χ^2	p=0	OR	
	n = 108	n = 158			знач.	95% CI
A	0,44	0,74	50		0,3	0,2 – 0,4
G	0,56	0,26	df=1		3,7	2,6 – 5,3

Таблица 8

Встречаемость генотипов ПМФ *A*50615794*G* гена *CACNA1G* у здоровых и больных артериальной гипертензией и ГЛЖ (тест χ^2)

Генотипы	АГ с ГЛЖ	Контроль	χ^2	p<0,001	OR	
	n = 108	n = 158			знач.	95% CI
AA	0,25	0,58	40		0,25	0,1 – 0,4
GA	0,38	0,33	df=2		1,21	0,7 – 2,0
GG	0,37	0,09			6,05	3,1 – 11,9

Среди резидентов ЗК не обнаружена разница частоты аллелей и генотипов прочих исследуемых SNP генов *CACNA1C G*2236129*A*, *CACNA1C G*2585485*A*, *CACNA1H G*1134967*A*, *CACNB2 C*18539252*T*, *RYR2 G*237115840*T* у больных АГ с ГЛЖ по сравнению с контрольной группой (p>0,05).

Связь полиморфизма rs1006737 *G*2236129*A* гена *CACNA1C* с ЭГ у этнических русских и китайцев-ханьцев в Северо-Восточной Азии

При помощи модели множественной логистической регрессии с использованием показателей русских и китайцев в возрасте 40–50 лет (табл. 9) доказано, что rs1006737 – независимый фактор риска ЭГ у русских (OR=1,386; 95% CI: 1,059–1,813) и китайцев (OR=1,600; 95% CI: 1,228–2,084).

Таблица 9

Основные показатели групп контроля китайцев-ханьцев и русских в возрасте 40–50 лет

Показатели	Общая			Мужчины			Женщины		
	Русские (n=181)	**Ханьцы (n=780)**	**p**	**Русские (n=84)**	**Ханьцы (n=350)**	**p**	**Русские (n=97)**	**Ханьцы (n=430)**	**p**
Возраст, mean (SD), годы	44 (2,92)	47 (2,61)	<0,001	44 (2,90)	46 (3,18)	<0,001	44 (2,95)	48 (1,86)	<0,001
Пол (жен./муж.)	84/97	350/430	-	-			-		
Рост, mean (SD),см	173,45 (6,32)	165,14 (8,95)	<0,001	174,73 (5,16)	172,67 (6,48)	0,115	162,33 (4,51)	159,01 (5,24)	0,274
Вес, mean (SD), кг	79,28 (12,14)	65,53 (9,98)	<0,001	81,04 (11,25)	69,53 (8,83)	<0,001	64,00 (9,54)	62,28 (9,69)	0,760
ИМТ, mean (SD)	26,30 (3,51)	24,01 (3,03)	<0,001	26,51 (3,38)	23,29 (2,43)	<0,001	24,43 (4,88)	24,59 (3,33)	0,936
САД, mean (SD)	121,24 (4,14)	107,84 (8,58)	<0,001	124,36 (2,61)	108,15 (8,68)	<0,001	118,54 (3,22)	107,58 (8,50)	<0,001
ДАД, mean (SD)	71,73 (3,16)	73,15 (5,71)	<0,001	72,70 (3,17)	73,52 (5,70)	0,076	70,89 (2,91)	72,85 (5,71)	<0,001
Пульсовое АД, mean (SD)	49,51 (4,61)	34,68 (6,37)	<0,001	51,66 (4,16)	34,63 (7,09)	<0,001	47,65 (4,16)	34,73 (5,73)	<0,001
MAF of rs1006737	0,3287	0,0192	-	0,3512	0,0143	-	0,3093	0,0233	-

Примечание: n – количество исследуемых, p – уровень значимости, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – Диастолическое артериальное давление, mean – среднее, SD – стандартное отклонение, MAF – Частота минорной аллели.

При анализе SNP гена *CACNA1C* rs1006737 распределение генотипов в контрольных группах русских и китайцев подчинялось HWE (p>0,05).

Высокая частота минорной аллели (MAF) SNP гена *CACNA1C* rs1006737 выявлена в группе с ЭГ по сравнению с контролем как у русских, так и у китайцев всех исследуемых возрастных групп (рис. 3, 4).

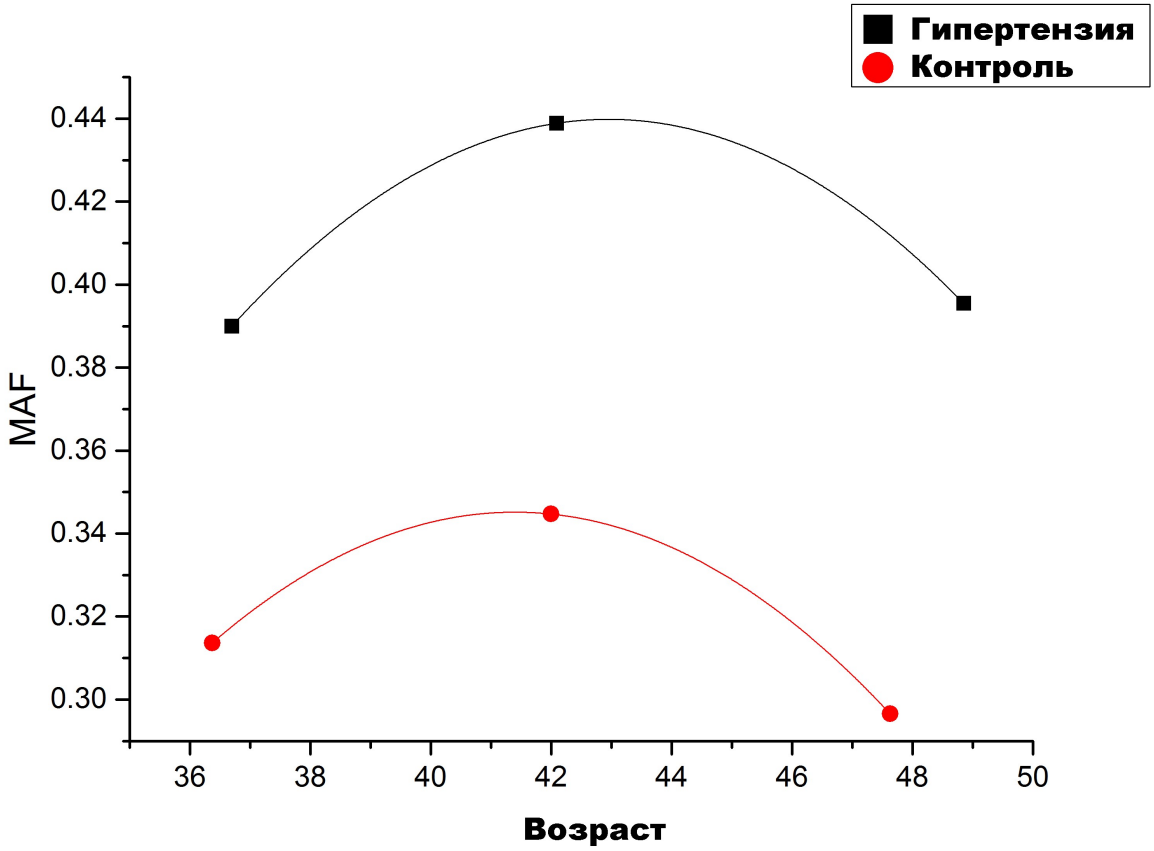

Рис. 3. Частота минорной аллели (MAF) в исследуемых группах русских

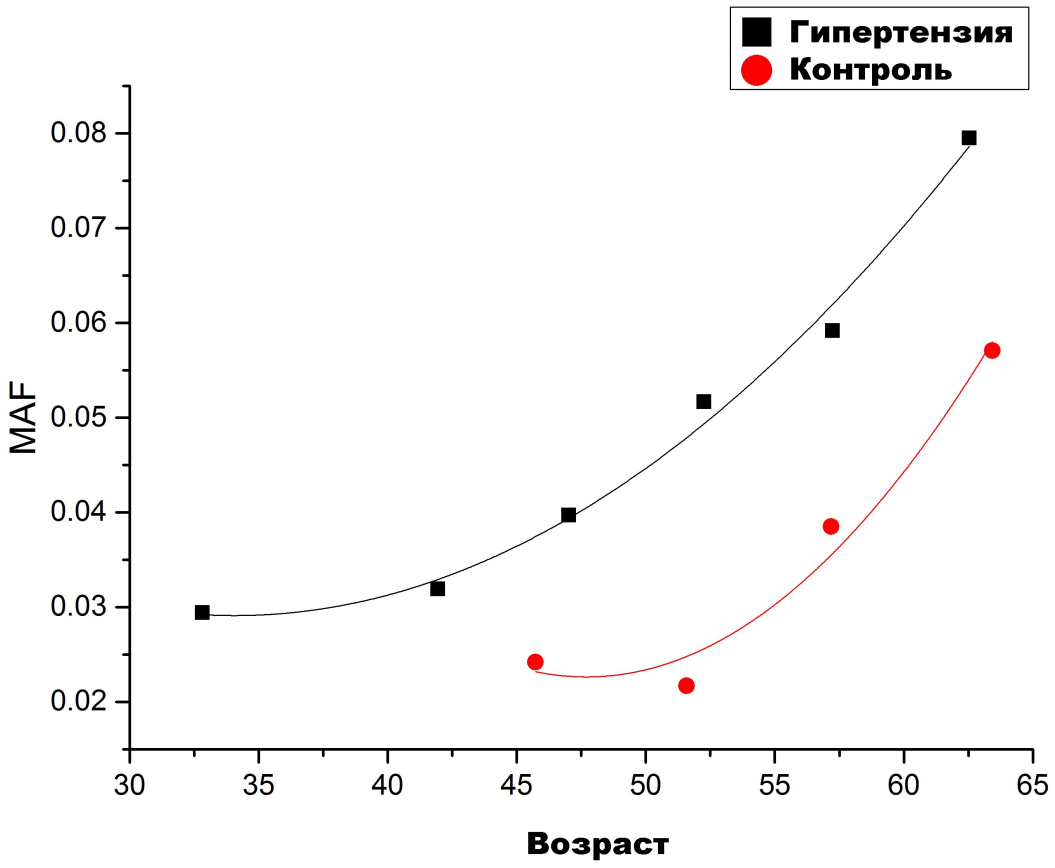

Рис. 4. Частота минорной аллели (MAF) в исследуемых группах китайцев-ханьцев

Анализ распределения генотипов и аллелей у нормотоников и пациентов с ЭГ для SNP гена *CACNA1C* rs1006737 сведён в таблицы 10, 11. Выявлено, что носительство аллели *A* rs1006737 повышает риск ЭГ среди русских (OR=1,44; 95% CI: 1,11–1,86; p<0,05) и среди китайцев (OR=1,7; 95% CI: 1,332–2,182; p <0,001).

Носительство генотипа *AA* rs1006737 ассоциировано с повышенным риском гипертензии (OR=2,412; 95% CI: 1,348–4,318; p=0,003) среди русских. Наличие генотипа *GA* rs1006737 ассоциировано с повышенным риском гипертензии (OR=1,538; 95% CI: 1,188–1,991; p=0,001) среди ханьцев (рис. 5, табл. 10, 11).

Таблица 10

Генотипы rs1006737 в *CACNA1C* гене и риск ЭГ у русских

Генотип	**Контроль (n=250)**	**Гипертензия (n=250)**	**OR (95%CI)**	**p (χ^2)**	**OR (95%CI)**	**p (χ^2)**
MAF	0,326	0,410				
Частота аллелей *G*:*A*	0,67: 0,33	0,59: 0,41	1,44 (1,11–1,86)	0,006 (7,58)		
GG	110 (44,0)	89(35,6)	1,000 (референс)		1,000 (референс)	
GA	117 (46,8)	117 (46,8)	1,24 (0,85 – 1,81)	0,273	1,31 (0,89 – 1,93)	0,175
AA	23 (9,2)	44 (17,6)	2,36 (1,33 – 4,21)	0,003	2,41 (1,35 – 4,32)	0,003
Доминантная *GG* vs. *GA*+*AA*			1,42 (0,99 – 2,04)	0,055	1,5 (1,04 – 2,16)	0,032
Рецессивная *GG*+*GA* vs. *AA*			2,11 (1,23 – 3,61)	0,007	2,08 (1,21 – 3,58)	0,008

Примечание: n – количество исследуемых, p – уровень значимости, MAF – частота минорной аллели.

Таблица 11

Генотипы rs1006737 в *CACNA1C* гене и риск ЭГ у китайцев-ханьцев

Генотип	**Контроль (n=1690)**	**Гипертензия (n=1512)**	**OR (95%CI)**	**p (χ^2)**	**OR (95%CI)**	**p (χ^2)**
MAF	0,0325	0,0542				
Частота аллелей *G*:*A*	0,97: 0,03	0,95: 0,05	1,70 (1,33–2,18)	<0,001 (18,33)		
GG	1580 (93,5)	1356 (89,7)	1,000 (референс)		1,000 (референс)	
GA	110 (6,5)	148 (9,8)	1,57 (1,21 – 2,03)	0,001	1,54 (1,19 – 1,99)	0,001
AA	0 (0,0)	8 (0,5)	-	-	-	-
Доминантная *GG* vs. *GA*+*AA*			1,65 (1,28 – 2,13)	<0,001	1,62 (1,25 – 2,09)	<0,001
Рецессивная *GG*+*GA* vs. *AA*			-	-	-	-

Примечание: n – количество исследуемых, p – уровень значимости, MAF – частота минорной аллели.

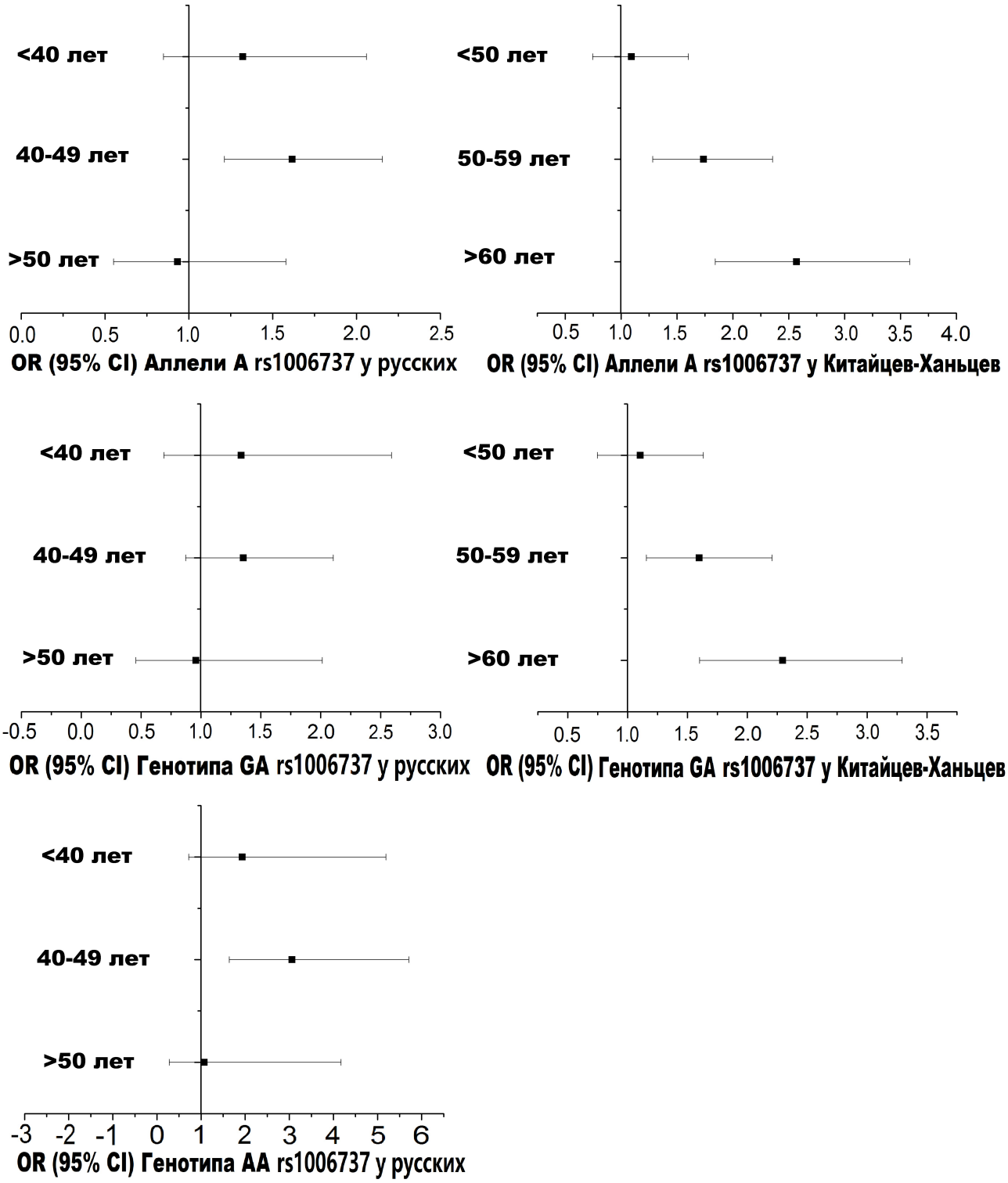

Рис. 5. Риск ЭГ носителей аллели *A*, генотипов *GA* и *AA* у русских, аллели *A* и генотипа *GA* у китайцев-ханьцев rs1006737 по возрастным группам

Влияние генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов *A*50615794*G* (rs11079919) в гене *CACNA1G* на внутриклеточную концентрацию ионов кальция у здоровых и больных артериальной гипертензией

В группах больных ГБ – носителей генотипа *GG* SNP *CACNA1G A*50615794*G* концентрация внутриклеточного Ca^{2+} выше при внутригрупповом сравнении с носителями *AA*, а также *AG* и составляла 110 [107;119] нмоль/кл. в группе с ГБ I стадии (H=6,22; p<0,05) и 118 [116;123] нмоль/кл в группе пациентов с II–III стадией ГБ (H=13,12; p<0,01), тогда как значимых различий концентрации внутриклеточного Ca^{2+} внутри контрольной группы не выявлено (H=3,96; p>0,05). В межгрупповом сравнении установлено, что с прогрессированием заболевания концентрация внутриклеточного Ca^{2+} возрастает, при этом разница медиан концентрации Ca^{2+} в группах здоровых и больных гипертонической болезнью II–III значительно выше у носителей генотипа *GG* и составляет 18 нмоль/кл. (табл. 12).

Таблица 12

Концентрация внутриклеточного Ca^{2+} в исследуемых группах у носителей различных генотипов SNP *A*50615794*G* (rs11079919) в гене *CACNA1G*

Генотип	$[Ca^{2+}]_i$ Me [25%;75%]			H; p	
	Зд	ГБ I	ГБ II–III		
AA	99 [97;101]	109 [97;112]	112 [111;117]	H=33,43; p<0,01	H=65,49 p<0,01
AG	100 [94;107]	111 [99;113]	113 [106;120]	H=21,17; p<0,01	
GG	100 [99;105]	110 [107;119]	118 [116;123]	H=35,51; p<0,01	
H; p	H=3,96; p>0,05	H=6,22; p<0,05	H=13,12; p<0,01		
	H=127,46; p<0,01				

Примечание: $[Ca^{2+}]_i$ – концентрация внутриклеточного Ca^{2+}(нмоль/кл.); Зд – группа здоровых; ГБ I – группа с гипертонической болезнью I стадии; ГБ II–III – группа с гипертонической болезнью II–III стадии; Me – медиана; H – H критерий Краскела-Уоллиса; p – уровень значимости.

Модель прогнозирования АГ у клинически здоровых лиц на основе анализа генетического полиморфизма кальциевых каналов

Определены лучшие MDR модели со значимыми показателями отношения шансов по критерию χ^2 при тестировании (Testing χ^2) (p<0,05) для изучаемых SNP генов КК *CACNA1C G*2236129*A* (C10), *CACNA1H G*1134967*A* (H11), *CACNA1G A*50615794*G* (G11), *RYR2 G*237115840*T* (R24), (табл. 13).

Таблица 13

Модели MDR для прогнозирования АГ

Model	Bal. Acc. CV Training	Bal. Acc. CV Testing	CV Consistency
G11	0,67	0,6717	7/7
G11, C10	0,69	0,6735	7/7
G11, H11, R24	0,73	0,6739	7/7
G11, C10, H11, R24	0,78	0,6528	7/7

Определено, что модель с максимальным балансом точности тестирования кросс-валидацией (Bal. Acc. CV Testing) (0,6739) – это комбинация генотипов G11, H11, R24 (χ^2=4,33, p<0,05, OR=4,58), увеличивающая риск развития АГ в среднем в 4,58 раза.

Установлено, что наиболее рисковыми являются следующие комбинации генотипов: 1) *CACNA1G A*50615794*G–G/G*, *CACNA1H G*1134967*A–G/A*, *RYR2 G*237115840*T–G/G*; 2) *CACNA1G A*50615794*G–G/G*, *CACNA1H G*1134967*A–A/A*, *RYR2 G*237115840*T–G/T*; 3) *CACNA1G A*50615794*G–G/G*, *CACNA1H G*1134967*A–G/G*, *RYR2 G*237115840*T–G/T*. Вышеперечисленные комбинации генотипов повышают риск развития АГ в 5 раз (χ^2=4,33, p<0,05, OR=5,0).

При комбинации *CACNA1G A*50615794*G–A/A*, *CACNA1H G*1134967*A–G/A*, *RYR2 G*237115840*T–G/T* (χ^2=4,33, p<0,05, OR=0,08) риск развития АГ снижен.

Модель прогнозирования АГ у здоровых лиц на основе анализа генетического полиморфизма кальциевых каналов пациентов с артериальной гипертензией, осложнённой ГЛЖ

Нами созданы QMDR модели прогнозирования выраженности ГЛЖ сердца у больных АГ на основе SNP генов КК *CACNA1C G*2236129*A* (C10), *CACNB2 C*18539252*T* (B14), *CACNA1C G*2585485*A* (C12), *CACNA1H G*1134967*A* (H11), *CACNA1G A*50615794*G* (G11), *RYR2 G*237115840*T* (R24). Из них наиболее показательной является модель, основанная на ПМФ КК в виде комбинации генотипов SNP B14, G11, C12, C10, H11, R24 (T=2,64, df=6, p<0,05) (табл. 14).

Таблица 14

Статистические модели прогнозирования развития ГЛЖ у больных с артериальной гипертензией

Модель	**Т-статистика кросс-валидации**		**Взаимосогласованность кросс-валидации**
	подготовки	**тестирования**	
C10	2,3	1,1	7/10
C10, R24	3,4	−0,7	7/10
G11, C10, H11	4,6	1,1	8/10
G11, C10, H11, R24	5,8	2,4	10/10
B14, G11, C10, H11, R24	6,0	2,6	10/10
B14, G11, C12, C10, H11, R24	6,0	2,6	10/10

В результате моделирования установлено, что комбинацией с наименьшим риском развития ГЛЖ является B14– *CC*, G11 – *GG*, C12 – *GG*, C10 – *GG*, H11 – *GA*, R24 – *GT*. У обладателей этой комбинации генотипов индекс массы миокарда снижается на 40,4 по сравнению с глобальным средним (103,4) (T=2,64, df=6, p<0,05). При этом у пациентов с комбинацией B14– *CC*, G11 – *GA*, C12 – *GG*, C10 – *GA*, H11 – *GG*, R24 – *GG* наблюдается наиболее выраженная ГЛЖ, превышающая глобальное среднее индекса массы миокарда на 171,6 (T=2,64, df=6, p<0,05).

ВЫВОДЫ

1. У резидентов Забайкальского края среди генетических маркёров потенциал-управляемых КК превалирует встречаемость аллели *C* и генотипа *CC* полиморфизма *C*18539252*T* гена *CACNB2*, аллели *G* и генотипов *GG* и *GA* полиморфизма *G*2236129*A* гена *CACNA1C*, аллели *G* и генотипа *GG* SNP *G*2585485*A* гена *CACNA1C*, аллели *A* и генотипа *AA* SNP *A*50615794*G* гена *CACNA1G*. У них примерно с равной частотой встречаются аллели *G* и *A* с преобладанием генотипа *GA* SNP *G*1134967*A* гена потенциал-управляемых КК *CACNA1H*, а также аллели *G* и *T* с превалированием генотипа *GT* SNP *G*237115840*T* гена рианодиновых КК *RYR2*.
2. Наличие аллели *A* и генотипа *AA* SNP *CACNA1C* (rs1006737) является предрасполагающим фактором к развитию гипертонической болезни. Присутствие аллели *G* и генотипа *GG* SNP *A*50615794*G* гена потенциал-управляемых КК *CACNA1G* (rs11079919) повышает риск развития АГ более чем в 5 раз.
3. Аллель *A* полиморфизма rs1006737 в гене *CACNA1C* является полезным генетическим маркёром для прогнозирования первичной АГ у жителей региона Северо-Восточной Азии – как этнических русских, так и китайцев ханьской народности.
4. К развитию гипертрофии миокарда левого желудочка сердца среди больных АГ предрасполагает носительство аллели *G* и генотипа *GG* SNP *A*50615794*G* гена потенциал-управляемых КК *CACNA1G*. При этом риск гипертрофии миокарда повышается более чем в 6 раз.
5. Создана статистическая модель прогнозирования АГ у клинически здоровых лиц на основе анализа генетического полиморфизма КК, позволившая выделить рисковые по АГ комбинации генотипов: 1) *CACNA1G – GG*, *CACNA1H – GA*, *RYR2 – GG*; 2) *CACNA1G – GG*, *CACNA1H – AA*, *RYR2 – GT*; 3) *CACNA1G – GG*, *CACNA1H – GG*, *RYR2 – GT*. Комбинацией, снижающей риск развития АГ, является сочетание генотипов *CACNA1G – AA*, *CACNA1H – GA*, *RYR2 – GT*.

6. Разработана статистическая модель прогнозирования гипертрофии миокарда левого желудочка сердца у больных АГ, основанная на полиморфизме кальциевых ионных каналов в виде комбинации генотипов SNP генов *CACNB2* (*C*18539252*T*), *CACNA1G* (*A*50615794*G*), *CACNA1C* (*G*2585485*A*), *CACNA1C* (*G*2236129*A*), *CACNA1H* (*G*1134967*A*), *RYR2* (*G*237115840*T*). Комбинацией генотипов с наименьшим риском развития гипертрофии миокарда левого желудочка является *CACNB2* (*C*18539252*T*) – *CC*, *CACNA1G* (*A*50615794*G*) – *GG*, *CACNA1C* (*G*2585485*A*) – *GG*, *CACNA1C* (*G*2236129*A*) – *GG*, *CACNA1H* (*G*1134967*A*) – *GA*, *RYR2* (*G*237115840*T*) – *GT*. Сочетание генотипов *CACNB2* (*C*18539252*T*) – *CC*, *CACNA1G* (*A*50615794*G*) – *GA*, *CACNA1C* (*G*2585485*A*) – *GG*, *CACNA1C* (*G*2236129*A*) – *GA*, *CACNA1H* (*G*1134967*A*) – *GG*, *RYR2* (*G*237115840*T*) – *GG* способствует гипертрофии миокарда.
7. У больных гипертонической болезнью, независимо от её стадии, внутриклеточная концентрация ионов кальция внутри лимфоцитов выше, чем у здоровых волонтёров. Содержание ионов кальция в группе пациентов-носителей генотипа *GG* выше, чем у пациентов генотипов *AA* и *AG* SNP *CACNA1G A*50615794*G* (rs11079919).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Носительство аллели *A* SNP *CACNA1C* (rs1006737) свидетельствует о склонности к гипертонической болезни. Носительство аллели *G* и генотипа *GG CACNA1C* (rs1006737) снижает вероятность развития гипертонической болезни.
2. Присутствие аллели *G* и генотипа *GG* SNP *A*50615794*G* гена потенциал-управляемых КК *CACNA1G (*rs11079919*)* повышает риск развития АГ.
3. С развитием ЭГ ассоциированы сочетания полиморфных вариантов генов кальциевых ионных каналов, которые опубликованы в Патенте РФ на изобретение (№ 2703559) [7].

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, определённых ВАК Министерства образования и науки РФ:

1. Пушкарёв Б.С. Кальциевые ионные каналы. Часть I. / Б.С. Пушкарёв, Ю.А. Витковский // Забайкальский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 175–182. – URL: http://zabmedvestnik.ru/journal/2015/4/31.pdf (дата обращения: 15.04.2019).
2. Пушкарёв Б.С. Кальциевые ионные каналы. Часть II / Б.С. Пушкарёв, Ю.А. Витковский // Забайкальский медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 93–104. – URL: http://zabmedvestnik.ru/journal/2016/1/15.pdf (дата обращения: 20.03.2019).
3. Частота полиморфизма гена кальциевых каналов CACNA1C у здоровых и пациентов с гипертонической болезнью / Б.С. Пушкарёв, О.В. Большакова, Т.В. Сибирякова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 3. – С. 359–362. – URL: https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/article/download/6483/5135 (дата обращения: 23.10.2019).
4. Модель прогнозирования артериальной гипертензии у клинически здоровых лиц на основе анализа генетического полиморфизма кальциевых каналов / Б.С. Пушкарёв, О.В. Большакова, В.П. Голомазова [и др.] // Врач-аспирант. – 2017. – Т. 82, № 3.1. – С. 165–170. – URL: http://www.sbook.ru/vrasp/contents/va17821sd.pdf (дата обращения: 23.09.2019).
5. Пушкарёв Б.С. Кальциевые ионные каналы. Часть III. Роль в работе сердца и сосудов / Б.С. Пушкарёв, Ю.А. Витковский // Забайкальский медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 158–168. – URL: http://zabmedvestnik.ru/journal/2019/2/20.pdf (дата обращения: 20.11.2019).
6. Пушкарёв Б.С. Влияние генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов на внутриклеточную концентрацию ионов кальция у здоровых и

больных артериальной гипертензией / Б.С. Пушкарёв, П.П. Терешков, Ю.А. Витковский // Забайкальский медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 158–168. – URL: http://zabmedvestnik.ru/journal/2019/3/8.pdf (дата обращения: 20.11.2019).

Патенты РФ

7. Патент № 2703559 Российская Федерация, МПК G01N 33/50 (2006.01). Способ прогнозирования риска развития эссенциальной артериальной гипертензии : № 2019118828 : заявл.17.06.2019 : опубл. 21.10.2019 / Пушкарёв Б.С., Пушкарев С.А., Сибирякова Т.В. [и др.]. – 14 с. : ил.

Прочие публикации

8. Частота генетического полиморфизма CACNA1H (rs11865472) в Забайкальском крае / О.В. Большакова, Б.С. Пушкарёв, А.С. Емельянов [и др.] // Медицина завтрашнего дня : материалы XVI межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 18-21 апреля 2017 г. – Чита, 2017. – С. 281.
9. Pushkarev B.S. Genetic polymorphism of CACN1C in patients with essential hypertension / B.S. Pushkarev, A.S. Emelianov // Science and medicine: a modern view of youth : IV international scientific-practical conference of students and young scientists, 20-21 April 2017. – Almaty, 2017. – P. 498–499.
10. Частота полиморфизма гена кальциевых ионных каналов CACNA1C rs1006737 у здоровых и больных эссенциальной гипертензией / Б.С. Пушкарёв, А.С. Емельянов, О.В. Большакова [и др.] // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии, 26 октября 2018 г. – Чита, 2018. – С. 92–93.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия (эссенциальная)

АД – артериальное давление

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗК – Забайкальский край

ИМТ – индекс массы тела

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

кл – клетка

КК – кальциевые ионные каналы

НПК – научно-производственная компания

ООО – общество с ограниченной ответственностью

ПМФ – полиморфизм

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФР – фактор риска

ЭГ – эссенциальная артериальная гипертензия

B14 – генетический полиморфизм *CACNB2 C*18539252*T* (rs143326262)

C10 – генетический полиморфизм *CACNA1C G*2236129*A* (rs1006737)

C12 – генетический полиморфизм *CACNA1C G*2585485*A* (rs112532048)

Ca^{2+} – ион кальция с зарядом 2+

CI – доверительный интервал

df – число степеней свободы

G11 – генетический полиморфизм *CACNA1G A*50615794*G* (rs11079919)

H – критерий Краскела — Уоллиса

H11 – генетический полиморфизм *CACNA1H G*1134967*A* (rs11865472)

HWE – равновесие Харди-Вайнберга (Hardy-Weinberg Equilibrium)

MAF – частота минорной аллели

MDR – Multifactor Dimensionality Reduction

n – количество исследуемых

OR – отношение шансов

p – уровень значимости

R24 – генетический полиморфизм *RYR2 G*237115840*T* (rs2490389)

RYR – рианодиновые рецепторы

SD – стандартное отклонение

SNP – single-nucleotide polymorphism - полиморфизм единичных нуклеотидов

QMDR – Quantitative Multifactor Dimensionality Reduction

VGCC – потенциал-управляемые кальциевые каналы