

doi : 10.52485/19986173_2023_4_27

УДК : 575.174.015.3: 616-092.18

Покоева З.А., Пушкарёв Б.С., Большакова О.В., Витковский Ю.А.
ЧАСТОТА АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ВАРИАНТА ГЕНА SCNN1G(RS4401050) У
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а

Цель исследования. Изучение частоты вариантов аллелей и генотипов SNV гена SCNN1G (rs4401050) эпителиального натриевого канала у пациентов с артериальной гипертензией и у здоровых людей на территории Забайкальского края.

Материалы и методы. В исследование методом сплошной выборки были включены пациенты с артериальной гипертензией (135 человек). Контрольную группу составили 106 практически здоровых доноров. Определение SNV гена SCNN1G (rs4401050) проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. При изучении распределения SNV гена SCNN1G (rs4401050) у пациентов с артериальной гипертензией и в группе контроля установлено, что носительство генотипа C/C в группе пациентов с АГ встречалось чаще, чем в группе контроля (62% и 38,7% соответственно; $\chi^2 = 7,49$, $p = 0,006$). Таким образом, носительство C/C генотипа гена SCNN1G повышало вероятность АГ у пациентов (ОШ = 2,70, 95 % ДИ 1,60 – 4,55, $p = 0,0002$). Среди пациентов в 1,2 раза чаще выявлялась аллель С с частотой 0,79 по сравнению с группой здоровых лиц — 0,68 ($\chi^2 = 7,49$, $p = 0,006$). Установлено, что аллель Т гена SCNN1G (rs4401050) у пациентов с АГ встречалась в 1,5 раза реже, чем в группе контроля, и ее частота составила 0,22 против 0,33 соответственно ($\chi^2 = 7,49$, $p = 0,006$). Носительство аллели Т (генотипы Т/Т+ С/Т) ассоциировано с более низкой частотой встречаемости у пациентов с АГ (ОШ = 0,33, 95 % ДИ 0,20–0,57, $p = 0,0002$). В обследованных нами выборках носительство аллели Т снижало вероятность АГ в 1,5 раза.

Заключение. В исследуемой выборке носительство аллели С гена SCNN1G(rs4401050) в гомозиготной форме предположительно увеличивает вероятность развития АГ.

Ключевые слова: эпителиальный натриевый канал (ENaC), артериальная гипертензия, SCNN1G, однонуклеотидный вариант (SNV)

Pokoeva Z.A., Pushkarev B.S., Bolshakova O.V., Vitkovskiy Yu.A.
FREQUENCY OF ALLELES AND GENOTYPES OF THE SCNN1G GENE VARIANT (RS4401050)
IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Chita State Medical Academy, 39 a, Gorky street, Chita, Russia, 672000

The aim of the research. Was to study of the frequency of variant alleles and genotypes of SNV gene SCNN1G (rs4401050) of the epithelial sodium channel in patients with arterial hypertension and in healthy people in the Trans-Baikal region.

Materials and methods. The research included patients with arterial hypertension (135 people) using a continuous sampling method. The control group consisted of 106 practically healthy donors. Determination of SNV of the SCNN1G gene (rs4401050) was carried out using the real polymerase chain reaction method.

Results. The study of the distribution of SNVs of the SCNN1G gene (rs4401050) in a group of patients with arterial hypertension and in the control group was established that carriage of the C/C genotype in the group of patients with hypertension was more common than in the control group (62% and 38,7%, respectively; $\chi^2 = 7,49$, $p = 0,006$). This way carriage of the C/C genotype of the SCNN1G gene increased the likelihood of hypertension in patients (OR = 2,70, 95% CI 1,60 – 4,55, $p = 0,0002$). Among patients, allele C was detected 1,2 times more often, with a frequency of 0,79 compared to a group of healthy individuals – 0,68 ($\chi^2 = 7,49$, $p = 0,006$). It was found that the T allele of the SCNN1G gene (rs4401050) in patients with hypertension was 1,5 times less common than in the control group, and its frequency was 0,22 versus 0,33, respectively ($\chi^2 = 7,49$, $p = 0,006$). Carriage of the T allele (genotypes T/T+ C/T) is associated with a lower incidence in patients with

hypertension (OR = 0,33, 95% CI 0,20–0,57, p = 0,0002). On the samples we examined, carriage of the T allele reduced the likelihood of hypertension by 1,5 times.

Conclusion. *In the studied sample, the carrying of the allele C of the gene SCNN1G (rs4401050) in homozygous form supposedly increases the probability of AG development.*

Keywords: *epithelial sodium channel (ENaC), hypertension, SCNN1G, single nucleotide variant (SNV)*

По имеющимся статистическим данным (1990-2019), число людей в возрасте 30–79 лет с диагнозом артериальная гипертензия (АГ) увеличилось вдвое. АГ является причиной 8,5 миллионов смертей от инсульта, ишемической болезни сердца, других сосудистых заболеваний во всем мире [1].

Сегодня нет сомнений в том, что наследственность оказывает существенное влияние на величину артериального давления (АД). Ученые уверены, что не менее половины вариативности уровня АД определяется генетическими факторами, другая половина – влиянием среды проживания человека. Отметим, что лишь относительно небольшая часть генов несет ответственность за формирование болезни, причём у разных людей могут встречаться различные комбинации генов, что обуславливает генетическую гетерогенность АГ. В проявлении повышенного АД отмечается взаимодействие генов между собой, которое может быть аддитивным, когда эффекты генов объединяются, и неаддитивным, когда происходит взаимное усиление (или ослабление) действия генов. Но все перечисленное выше не влияет на попытки учёных разобраться в сущности генетических причин АГ и количество исследований в данной области постоянно увеличивается. Практическая необходимость подобных исследований диктуется чрезвычайной распространённостью АГ, от которой страдают более 1 миллиарда человек во всем мире [2].

Современные представления о генетике АГ не исключают наличия более редких мутаций генов, когда повышение АД имеет моногенную природу. Они составляют малые доли процента от общего числа больных АГ, но рассмотрение причин их формирования весьма показательно в плане выяснения разнообразных генетических механизмов регуляции АД [3]. Итак, развитие эссенциальной артериальной гипертензии – это многофакторный сложный процесс, из чего следует, что не существует единой основной причины. Таким образом, большая часть всей гипертензии является эссенциальной. Несмотря на то, что повышенное АД является наследуемым признаком, исследование генетической архитектуры гипертензии у людей является сложной задачей [4].

Изучение наследуемых форм АГ, начиная с анализа генетического сцепления и заканчивая исследованиями полногеномной ассоциации, расширило знания о физиологических механизмах регуляции АД [5]. Однако моногенные формы АГ встречаются редко и не объясняют генетический компонент у больных эссенциальной АГ. Из-за сложной природы АГ отдельные гены, влияющие на изменение АД, по-прежнему трудно выделить и идентифицировать, что затрудняет разработку таргетной терапии. Роль других причинных факторов в модулировании АД, таких как взаимодействие генов и окружающей среды и эпигенетические факторы, все чаще выдвигается на первый план [6]. Небезынтересным является изучение однонуклеотидных вариантов (SNV) генов, связанных с повышением АД, например, эпителиальных натриевых каналов.

Чувствительный к амилориду эпителиальный натриевый канал (ENaC) принадлежит к катион-селективному, лиганд-зависимому суперсемейству дегенеринов/ENaC (DEG/ENaC), расположен в эпителии дистального отдела нефрона и участвует в регуляции баланса ионов натрия [7, 8]. Функционально каналы ENaC образуют гетеромерный тример, состоящий из трехсубъединиц (α , β и γ), кодируемых генами SCNN1A, SCNN1B и SCNN1G [7]. По данным литературы, четвертая субъединица, δ -субъединица, функционально аналогична α -субъединице и обнаруживается в различных эпителиальных и неэпителиальных тканях человека, таких как поджелудочная железа, легкие и клетки головного мозга [9]. Зависимая от ENaC реабсорбция Na^+ в почечных канальцах регулирует объем внеклеточной жидкости и кровяное давление путем модулирования осмолярности. Важная роль канала ENaC состоит в поддержании баланса ионов Na^+ во внеклеточной жидкости, а также в регулировании АД. Известно, что избыточная реабсорбция натрия почками увеличивает риск развития АГ [10].

Таким образом, значимым в решении задач по предупреждению и снижению заболеваемости АГ, а

также смертности от сердечно-сосудистых катастроф является проведение научных исследований генетической предрасположенности к развитию АГ, для разработки персонифицированных программ первичной профилактики АГ.

Цель исследования. Изучение частоты вариантов аллелей и генотипов SNV гена SCNN1G (rs4401050) эпителиального натриевого канала у пациентов с АГ и у здоровых людей на территории Забайкальского края.

Методы исследования. Дизайн исследования построен по принципу «случай-контроль». В исследование включены представители европеоидной расы, родившиеся и проживающие на территории Забайкальского края. Материалом для исследования послужила выборка 135 пациентов (из них 61% мужчин) с подтвержденным диагнозом АГ в возрасте $45 \pm 6,7$ лет. Группой сравнения послужили 106 относительно здоровых жителей Забайкальского края (из них 47% мужчин) в возрасте $42,5 \pm 5,8$ лет.

Верификация диагноза АГ проведена согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по АГ (ЕОАГ, ESH), 2018 г., где АГ 1 степени соответствует АД 140-159/90-99 мм рт. ст., АГ 2 степени – АД 160-179/100-109 мм рт. ст., АГ 3 степени – АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. Таким образом, АГ диагностировалась при повышении цифр АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. измеренных на нескольких приемах у врача и подтвержденных при суточном мониторинговании АД.

Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.), одобрена ЛЭК при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол № 92 от 29 октября 2018 года). Перед проведением исследования всеми участниками было подписано информированное согласие, подтверждающее возможность проведения генетического анализа. Из исследования были исключены пациенты с вторичными формами АГ (феохромоматома, синдром Лидлла, псевдогипоальдостеронизм I типа, гиперкортицизм, образования надпочечников), пороками сердца, хроническими болезнями почек, сахарным диабетом, муковисцидозом, онкологическими и другими заболеваниями. Нами были исключены лица, злоупотребляющие алкоголем, и лица, находящиеся на диете с низким содержанием натрия, а также беременные.

Взятие крови осуществляли в стерильных условиях из локтевой вены обследуемых больных натошак. Цельную кровь (4 мл) собирали в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой для генетического анализа. Образцы ДНК хранили при -40°C до анализа. Анализ подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «Проба Репид» производства ООО «ДНК-Технология» (г. Москва). Определение генетического однонуклеотидного полиморфизма проводили при помощи набора реагента: SCNN1A (rs11064153), методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени производства компании ООО «ТестГен» (г. Ульяновск). Суммарный объем ПЦР 10 мкл реакционного образца содержал: 3 мкл деионизированной воды, 4 мкл смеси для ПЦР SCNN1A, 2 мкл Tag-полимеразы и 1 мкл исследуемого очищенного образца ДНК, в формате 96-луночного планшета. На основании этих данных управляющая программа строила кривые накопления флуоресцентного сигнала для каждого образца. Результаты анализа позволяли дать три типа заключений: гомозигота по аллели 1; гетерозигота; гомозигота по аллели 2. Амплификацию и детекцию участков гена SCNN1G выполняли на амплификаторе ДТ-96 (Москва, Россия).

Статистический анализ данных проведен с помощью Ms Excel 10.0, Statistica 10.0 и online-калькулятора http://gen-exp.ru/calculator_or.php. Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к изучаемой патологии судили по величине отношения шансов. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с 95% ДИ по формуле $\text{ОШ} = ad/bc$, где a и b – количество больных, имеющих и не имеющих данный генетический вариант соответственно; c и d – количество лиц контрольной группы. Показатели считали значимыми при $p < 0,05$. Распределение генотипов не отличалось от ожидаемого в соответствии с законом Харди-Вайнберга. Прогностическая значимость генетических маркеров была оценена с помощью ROC-анализа.

Результаты. При изучении распределения SNV гена SCNN1G (rs4401050) у пациентов с артериальной гипертензией и в группе контроля установлено, что носительство генотипа C/C в группе пациентов с АГ встречалось чаще, чем в группе контроля (62% и 38,7% соответственно; $\chi^2 = 7,49$, $p = 0,006$) (табл. 1).

**Распределение варианта гена SCNN1G (RS4401050) у пациентов
с артериальной гипертензией и в контроле**

Аллели	АГ	Контроль	χ^2	p-значение p=0,006	ОШ	
	n=135	n=106			значение	ДИ (95%)
Аллель С	0,76	0,68	7,49		1,76	1,17 – 2,65
Аллель Т	0,22	0,33			0,57	0,38 – 0,85
C/C	0,63	0,39	16,96	p=0,0002	2,27	1,29 – 4,01
C/T	0,31	0,58			0,52	0,30 – 0,92
T/T	0,06	0,04			0,4	0,10 – 1,60

Примечание: тест χ^2 ; p-значение – показатель статистической значимости различий между группами; АГ – группа пациентов с артериальной гипертензией; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таким образом, носительство C/C генотипа гена SCNN1G повышало вероятность АГ у пациентов (ОШ = 2,70, 95 % ДИ 1,60 – 4,55, p = 0,0002). В обследованных нами выборках все пациенты с АГ являлись носителями одной или двух копий аллели С (генотипы C/T и T/T соответственно). Среди пациентов в 1,2 раза чаще выявлялась аллель С с частотой 0,79 по сравнению с группой здоровых лиц — 0,68 ($\chi^2 = 7,49$, p = 0,006). В группе АГ генотип T/T был выявлен в 5,9% случаев и в 3,8% обследованных из группы контроля. Установлено, что аллель Т гена SCNN1G (rs4401050) у пациентов с АГ встречалась в 1,5 раза реже, чем в группе контроля, и ее частота составила 0,22 против 0,33 соответственно ($\chi^2 = 7,49$, p = 0,006). Носительство аллели Т (генотипы T/T+ C/T) ассоциировано с более низкой частотой встречаемости у пациентов с АГ (ОШ = 0,33, 95% ДИ 0,20–0,57, p = 0,0002). В обследованных нами выборках носительство аллели Т снижало вероятность АГ в 1,5 раза.

Прогностическая значимость генетических маркеров была оценена с помощью ROC-анализа (рис. 1). Получено AUC = 0,609 (более 0,5, но менее 0,7), что свидетельствует о приемлемой диагностической точности фактора (ОШ = 0,37, 95% ДИ 0,53–0,69, p = 0,002).

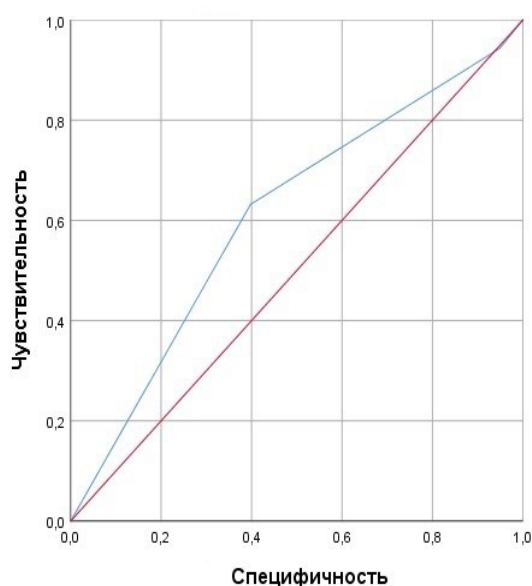


Рисунок 1. ROC-кривая, отражающая прогностическую силу модели

Обсуждение. В своем исследовании Kleuman T.R. и соавторы идентифицировали растущее число редких однонуклеотидных вариантов во внеклеточных доменах, где мутации влияют на активность шлюзования ENaC каналов, и предположили, что незначительное нарушение регуляции ENaC способствует развитию эссенциальной гипертензии [11].

В 2003 году Hummler E. [12] пишет, что эпителиальный натриевый канал (ENaC) представляет собой мембранный белок, присутствующий в апикальной мембране эпителиальных клеток. Этот канал отвечает за реабсорбцию ионов натрия в почках и может вызвать повышение АД за счет увеличения функции канала или за счет снижения функции канала. В данном исследовании кратко обсуждаются первые достижения понимания роли ENaC при синдромах Лиддла и псевдогипоальдостеронизме I типа, вызванных мутациями в генах, кодирующих α -субъединицу SCNN1G (ENaC). Более того, до сих пор остается открытым вопрос, в какой степени гены SCNN1G, кодирующие ENaC, могут быть вовлечены в эссенциальную гипертензию [13].

В 2011 году Morris B.J. и соавторы в своей научной работе обнаружили, что экспрессия гена SCNN1G в почечной ткани была в 1,7 раза выше у пациентов с АГ по сравнению с лицами с нормальным АД. В этом исследовании связи АД с генетическими факторами в общей сложности было включено 43 SNV гена SCNN1G, но внимание исследователей было сосредоточено на SNV rs13331086 (расположенный в интронной области), который они отметили как наиболее значимый вариант, основываясь на своих предыдущих результатах ассоциации однонуклеотидных вариантов. Последнее исследование позволило получить подтверждающие доказательства связи между SNVs rs13331086 гена SCNN1G и повышением систолического артериального давления (САД) на 1,01 мм рт. ст. ($p=0,002$) и диастолического артериального давления (ДАД) на 0,52 мм рт. ст. ($p=0,01$) [14].

В семейном генетическом исследовании Gen Salt, которое проводилось среди 3 142 участников сельской местности на севере Китая, три гена ENaC (SCNN1A, SCNN1G и SCNN1B) были выбраны на основании их потенциального биологического влияния на регуляцию АД. SNV rs11064153 гена SCNN1A и SNV rs4401050 гена SCNN1G были значимо связаны с изменениями САД. Аналогичные, но недостоверные тенденции наблюдались для связи между rs11064153 и rs4401050 и изменениями ДАД. Этот маркер расположен в интронной области SCNN1G, его функциональное значение неизвестно [15,16].

В исследованиях Tetti M. указывается, что вариант rs3743966 гена SCNN1B был значимо связан с эссенциальной гипертензией у больных в Китае, а интронные варианты rs7205273, rs8044970 и rs8044970 были связаны с повышенным артериальным давлением у большой популяции Кореи [17].

Идентификация генов, ответственных за популяционную изменчивость АД, является сложной задачей. Полученные в нашей работе данные продемонстрировали, что вариант rs4401050, расположенный в интронной области SCNN1G, связан с повышением артериального давления. Впоследствии представляется целесообразным более тщательное изучение физиологических свойств, связанных с работой ENaC, более подробное изучение генетических вариантов SCNN1G для лучшего понимания их участия в регуляции АД и развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, АГ.

Заключение. Нами подтверждено, что в исследуемой выборке носительство аллели С гена SCNN1G в гомозиготной форме предположительно увеличивает вероятность развития АГ у пациентов, проживающих в Забайкальском крае (ОШ=1,76, 95% ДИ – 1,17–2,65, $p=0,006$), что подчеркивает потенциально важный вклад гена SCNN1G и дополняет наше понимание генетической архитектуры прогрессирования АГ.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Покоева З.А. – 70% (сбор данных, разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи).

Пушкарёв Б.С. – 15% (анализ и интерпретация данных, техническое редактирование).

Большакова О.В. – 5% (техническое редактирование).

Витковский Ю.А. – 10% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР.

Материалы статьи соответствуют научной специальности: 3.3.3 – патологическая физиология.

Список литературы:

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 11 Sep 2021. 398(10304). 957-80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. World Health Organization [Internet]. Hypertension. 2023 [cited 2023november 10]. Available from: https://www.who.int/ru/health-topics/hypertension#tab=tab_1
3. Adua E. Decoding the mechanism of hypertension through multiomics profiling. *Journal of Human Hypertension*. 2022 03 Nov. 37. 253–64. <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00769-8>
4. Zimmerman B., Rypma B., Gratton G., Fabiani M. Age-related changes in cerebrovascular health and their effects on neural function and cognition: A comprehensive review. *Psychophysiology*. Jul 2021. 58(7). 13796. doi: 10.1111/psyp.13796.
5. Mutchler S.M., Kirabo A., Kleyman T.R. Epithelial Sodium Channel and Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension*. 03Mar 2021. 77 (3). 759-67. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14481.
6. Arnett D.K., Claas S.A. Omics of Blood Pressure and Hypertension. *Circ Res*. 11 May 2018. 122 (10). 1409-19. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311342.
7. Hanukoglu I., Hanukoglu A. Epithelial sodium channel (ENaC) family: Phylogeny, structure-function, tissue distribution, and associated inherited diseases. *Gene*. 01Apr 2016. 579 (2). 95-132. doi: 10.1016/j.gene.2015.12.061.
8. Kleyman T.R., Kashlan O.B., Hughey R.P. Epithelial Na⁺ Channel Regulation by Extracellular and Intracellular Factors. *Annu Rev Physiol*. 10Feb 2018. 80. 263-81. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121143.
9. Pitzer A.L., Van Beusecum J.P., Kleyman T.R., Kirabo A. ENaC in Salt-Sensitive Hypertension: Kidney and Beyond. *CurrHypertens Rep*. 27Aug 2020. 22 (9). 69. doi: 10.1007/s11906-020-01067-9.
10. Rotin D., Staub O. Function and Regulation of the Epithelial Na⁺ Channel ENaC. *Compr Physiol*. 01 Jun 2021. 11 (3). 2017-45. doi: 10.1002/cphy.c200012.
11. Kleyman T.R., Eaton D.C. Regulating ENaC's gate. *Am J Physiol Cell Physiol*. 01 Jan 2020. 318 (1). C150-C62. doi: 10.1152/ajpcell.00418.2019.
12. Hummler E. Epithelial sodium channel, salt intake, and hypertension. *CurrHypertens Rep*. 2003 Feb;5 (1):11-8. doi: 10.1007/s11906-003-0005-1.
13. Ray E.C., Pitzer A., Lam T., et al. Salt sensitivity of volume and blood pressure in a mouse with globally reduced ENaC γ -subunit expression. *Am J Physiol Renal Physiol*. 01 Dec 2021. 321 (6). F705-14. doi: 10.1152/ajprenal.00559.2020.
14. Morris B.J. SNP in time" for SCNN1G to join the "highly likely" list of genes for essential hypertension. *Hypertension*. Dec 2011. 58 (6). 996-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177956.
15. Büsst C.J., Bloomer L.D., Scurrah K.J., et al. The epithelial sodium channel γ -subunit gene and blood pressure: family based association, renal gene expression, and physiological analyses. *Hypertension*. Dec 2011. 58 (6). 1073-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176370.
16. Yang X., He J., Gu D., et al. Associations of epithelial sodium channel genes with blood pressure changes and hypertension incidence: the GenSalt study. *Am J Hypertens*. Nov 2014. 27 (11). 1370-6. doi: 10.1093/ajh/hpu060.
17. Tetti M., Monticone S., Burrello J., et al. Liddle Syndrome: Review of the Literature and Description of a New Case. *Int J Mol Sci*. 11 Mar 2018. 19(3). 812. doi: 10.3390/ijms19030812.

References:

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 11 Sep 2021. 398(10304). 957-80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. World Health Organization [Internet]. Hypertension. 2023 [cited 2023november 10]. Available from: https://www.who.int/ru/health-topics/hypertension#tab=tab_1
3. Adua E. Decoding the mechanism of hypertension through multiomics profiling. *Journal of Human Hypertension*. 2022 03 Nov. 37. 253–64. <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00769-8>
4. Zimmerman B., Rypma B., Gratton G., Fabiani M. Age-related changes in cerebrovascular health and their effects on neural function and cognition: A comprehensive review. *Psychophysiology*. Jul 2021. 58(7). 13796. doi: 10.1111/psyp.13796.
5. Mutchler S.M., Kirabo A., Kleyman T.R. Epithelial Sodium Channel and Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension*. 03Mar 2021. 77 (3). 759-67. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14481.
6. Arnett D.K., Claas S.A. Omics of Blood Pressure and Hypertension. *Circ Res*. 11 May 2018. 122 (10). 1409-19. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311342.
7. Hanukoglu I., Hanukoglu A. Epithelial sodium channel (ENaC) family: Phylogeny, structure-function, tissue distribution, and associated inherited diseases. *Gene*. 01Apr 2016. 579(2). 95-132. doi: 10.1016/j.gene.2015.12.061.
8. Kleyman T.R., Kashlan O.B., Hughey R.P. Epithelial Na⁺ Channel Regulation by Extracellular and Intracellular Factors. *Annu Rev Physiol*. 10Feb 2018. 80. 263-81. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121143.
9. Pitzer A.L., Van Beusecum J.P., Kleyman T.R., Kirabo A. ENaC in Salt-Sensitive Hypertension: Kidney and Beyond. *Curr Hypertens Rep*. 27Aug 2020. 22(9). 69. doi: 10.1007/s11906-020-01067-9.
10. Rotin D., Staub O. Function and Regulation of the Epithelial Na⁺ Channel ENaC. *Compr Physiol*. 01 Jun 2021. 11(3). 2017-45. doi: 10.1002/cphy.c200012.
11. Kleyman T.R., Eaton D.C. Regulating ENaC's gate. *Am J Physiol Cell Physiol*. 01 Jan 2020. 318(1). C150-C62. doi: 10.1152/ajpcell.00418.2019.
12. Hummler E. Epithelial sodium channel, salt intake, and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2003 Feb;5(1):11-8. doi: 10.1007/s11906-003-0005-1.
13. Ray E.C., Pitzer A., Lam T., et al. Salt sensitivity of volume and blood pressure in a mouse with globally reduced ENaC γ -subunit expression. *Am J Physiol Renal Physiol*. 01 Dec 2021. 321(6). F705-14. doi: 10.1152/ajprenal.00559.2020.
14. Morris B.J. SNP in time" for SCNN1G to join the "highly likely" list of genes for essential hypertension. *Hypertension*. Dec 2011. 58(6). 996-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177956.
15. Büsst C.J., Bloomer L.D., Scurrah K.J., et al. The epithelial sodium channel γ -subunit gene and blood pressure: family based association, renal gene expression, and physiological analyses. *Hypertension*. Dec 2011. 58(6). 1073-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176370.
16. Yang X., He J., Gu D., et al. Associations of epithelial sodium channel genes with blood pressure changes and hypertension incidence: the GenSalt study. *Am J Hypertens*. Nov 2014. 27(11). 1370-6. doi: 10.1093/ajh/hpu060.
17. Tetti M., Monticone S., Burrello J., et al. Liddle Syndrome: Review of the Literature and Description of a New Case. *Int J Mol Sci*. 11 Mar 2018. 19(3). 812. doi: 10.3390/ijms19030812.