

УДК 616.12-008.331.1-0.36-056.7 + 616.8-008.615-036.12

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

Луцкий И.С., Зяблицев С.В., Луцкий Е.И., Кишеня М.С., Чернобривцев П.А.

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
Донецк, e-mail: contact@dsmu.edu.ua*

Проведен анализ особенностей аллельного полиморфизма T-786C промотора гена eNOS при формировании артериальной гипертензии (АГ) в условиях действия хронического стресса (ХС). В качестве объекта влияния ХС обследовали 141 машиниста магистральных локомотивов (ММЛ), у которых длительность действия стресса ассоциировалась с частотой и тяжестью АГ. У 61 ММЛ с АГ и 50 без АГ определяли соотношение генотипов T-786C промотора гена eNOS. Получили следующее соотношение генотипов: в группе с АГ генотип ТТ встречался в 16,4% случаев, генотип ТС – в 50,8%, СС – в 32,8%; в группе ММЛ без АГ соотношение составило 48, 46 и 6% соответственно. Следовательно, у ММЛ с АГ более чем в 5 раз чаще встречается генотип СС, что определяет низкую продукцию оксида азота эндотелием сосудов и способствует повышению влияния вазоконстрикторных факторов. Оценка риска развития АГ у ММЛ показала, что при гомозиготном варианте СС риск статистически значимо выше ($OR = 7,6 (2,12-27,6)$, $p(F) < 0,001$), чем при генотипе ТС ($OR = 1,2 (0,573-2,566)$, $p(F) = 0,133$). Более того, генотипу СС соответствовали статистически значимо более высокие цифры систолического и диастолического артериального давления, уровни эндотелина-1 в сыворотке крови, большая толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Полученные результаты позволяют предположить, что действие ХС сопровождается экспрессией генотипа СС полиморфного варианта T-786C промотора гена eNOS, что повышает риск развития АГ у ММЛ. Данные исследования могут быть использованы для определения риска развития АГ в профессиях, подверженных ХС, а также при профессиональном отборе в профессии, связанные с длительным влиянием стрессоров.

Ключевые слова: хронический стресс, полиморфизм T-786C промотора гена eNOS, артериальная гипертензия

CLINICAL AND GENETIC ASPECTS OF THE ARTERIAL HYPERTENSION IN CONDITION OF THE CHRONIC STRESS

Lutskiy I.S., Zyablitshev S.V., Lutskiy E.I., Kishenya M.S., Chernobrivtsev P.A.

Donetsk National Medical University of Maxim Gorky, Donetsk, e-mail: contact@dsmu.edu.ua

The analysis of features of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) T-786C gene allelic polymorphism in the formation of the arterial hypertension (AH) in condition of chronic stress (CS) was held. As the object of the effect of CS 141 railroad engineers (RRE) were examined, which had association between duration of stress and the frequency and severity of hypertension. The ratio of genotypes eNOS T-786C gene was determined in 61 RRL with AH and 50 normotensive one. The following relation of genotypes was found out: in the group with AH the TT genotype was in 16,4% of cases, the TC genotype – 50,8%, SS – 32,8%; in the group of RRE without AH ratio was 48, 46 and 6%, respectively. The CC genotype was more than 5 times common among RRE with AH, that determines the low production of nitric oxide by the endothelium of blood vessels and promotes the effect of vasoconstrictor factors. The assessment of the hypertension risk in RRE showed that homozygous SS genotype had had significantly higher risk ($OR = 7,6 (2,12-27,6)$, $p(F) < 0,001$), than with TC genotype ($OR = 1,2 (0,573-2,566)$ and $p(F) = 0,133$). Furthermore, the CC genotype corresponded to significantly higher data of systolic and diastolic blood pressure, levels of endothelin-1 in the blood serum, the larger thickness of the carotid intima-media complex. These results suggest that the effect of CS accompanies by the expression of CC genotype polymorphic variant of eNOS T-786S gene, that increases the risk of hypertension in RRE. These tests can be use to determine the risk of developing hypertension in occupations exposed to CS, and as professional selection test in the occupation associated with long-term of stress effects.

Keywords: chronic stress, T-786C polymorphism in the eNOS gene promoter, arterial hypertension

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире [9]. Гипертония диагностирована у 37–55 млн жителей Европы [15]. АГ выступает основным сердечно-сосудистым фактором риска развития ишемического инсульта, ишемической болезни сердца, причиной увеличения общей смертности населения [1]. Многообразие патогенетических механизмов, участвующих в развитии АГ, и обуславливает полиморфность ее клинической картины. Наряду

с нейрогуморальной, ренальной и другими концепциями патогенетических механизмов АГ, важное место отводится генетическим факторам [2, 7]. С позиций генетики данная патология характеризуется клинико-генеалогической неоднородностью, мультифакториальностью проявлений и наследования. Вместе с тем использование молекулярно-генетических методов, направленных на выявление и оценку генетического риска, прогнозирование осложнений заболевания является перспективным для дальнейшего

изучения влияния генов-кандидатов на прогрессирование АГ.

При АГ изменяется морфофункциональное состояние стенки артерии, главным образом за счет развития эндотелиальной дисфункции (ЭД) [3, 4, 5]. ЭД связана с нарушением баланса медиаторов, обеспечивающих сосудистый тонус, в первую очередь, со снижением биодоступности оксида азота (NO). Это конкурентное подавление и снижение активности эндотелиальной NO-синтазы за счет эндогенного L-аргинина, который используется в неокислительной аргиназной реакции. Другой механизм развития ЭД – инактивация NO за счет увеличения продукции активных форм кислорода, таких как супероксид-анионы и др. [6]. Независимо от диаметра просвета и площади поперечного сечения стенки сосуда происходит утолщение комплекса интима-медиа (КИМ). В крупных артериях наблюдается увеличение образования коллагена и уменьшение содержания эластина в меди, что сопровождается снижением эластических свойств [1, 2].

В связи с этим интерес вызывает изучение генетических детерминант ЭД у больных АГ. Одним из генов, роль которого в развитии АГ и поражении органов-мишеней широко обсуждается, является ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [4, 14, 13]. Значение этого гена подтверждается экспериментальным исследованием: у мышей с разрушенным геном eNOS отмечали более высокие цифры АД, чем в контрольной серии [2, 3, 7].

Оксид азота (NO) – основной эндотелиальный фактор релаксации гладкомышечной мускулатуры сосудов, участвующий в поддержании тонуса сосудистой стенки. NO синтезируется из L-аргинина с помощью семейства ферментов NO-синтаз. NO участвует в патогенезе ишемической болезни сердца за счет способности NO угнетать пролиферацию гладкомышечных клеток, протективного эффекта в отношении агрегации тромбоцитов, свойству ингибировать адгезию лейкоцитов к эндотелию [11, 13]. Снижение активности eNOS приводит к недостатку NO и, как следствие, к ЭД, которой, согласно классической теории «ответ на повреждение», отводится основная роль в инициации атерогенеза [10, 12].

Целью работы явилось изучение роли полиморфизма T-786C промотора гена eNOS в развитии АГ в условиях действия хронического стресса (ХС).

Материалы и методы исследования

В качестве объекта, подверженного воздействию ХС, обследовали 141 машиниста магистраль-

ных локомотивов (ММЛ). Сформировано 5 групп ММЛ в зависимости от возраста и стажа работы (СР). При этом СР выступал в качестве меры длительности воздействия ХС. 1 группу составили 28 ММЛ после окончания техникума, возраст $19,12 \pm 0,89$ (СР до 1 года); 2 группу – 28 ММЛ, возраст $27,54 \pm 1,18$ (СР 5–7 лет); 3 группу – 29 человек, возраст $37,41 \pm 1,09$ (СР 14–17 лет); 4 группу – 28 ММЛ, возраст $46,37 \pm 1,06$ (СР 21–24 года) и 5 группу – 28 человек, возраст $56,51 \pm 1,02$ (СР 30–34 года).

Динамику среднесуточного артериального давления (АД) в группах изучали методом холтеровского мониторинга АД с помощью аппарата «Кардиотехника 04», производства ИНКАРТ, Россия.

Толщину КИМ измеряли на ультразвуковом доплеровском аппарате VIVID-3, компании GE (США), в режиме триплексного сканирования, датчиком 7 МГц. Измерение проводили в области задней стенки общей сонной артерии (ОСА) на расстоянии 1 см от ее бифуркации.

Содержание ЭТ-1 определяли иммуноферментным методом в сыворотке крови с использованием реагентов фирмы DRG (США).

Исследовали полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы. Ген, кодирующий eNOS, находится в хромосоме 7q35–36 и состоит из 26 экзонов [11]. Промотор гена eNOS содержит несколько доменов, то есть, может регулироваться рядом факторов транскрипции [9, 11]. На сегодня описан полиморфизм гена eNOS в 11 местах, 8 из которых изучены в качестве возможных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [8, 10].

Изучение аллельного полиморфизма T-786C промотора гена eNOS проводили в отделе молекулярно-генетических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. ДНК выделяли из цельной крови с помощью реагента «Проба-рапид генетика» (ДНК-Технология, Россия). Анализ полиморфных ДНК-локусов выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью тест-системы «SNP-экспресс: T-786C промотора гена eNOS» (НПФ Литех, Россия). ПЦР проводили на амплификаторе «GeneAmp PCR System 2400» (США). Детекцию амплифицированных фрагментов осуществляли путем электрофореза в 3%-м агарозном геле, окрашенном бромистым этидием, с последующей визуализацией в ультрафиолетовом трансиллюминаторе «TFX-20.M» («Vilber Lourmat», Франция).

Статистические расчеты осуществляли с применением программы «STATISTICA 6.1» (StatSoft, Inc.). Достоверность различий в распределении генотипов между группами, а также соответствие распределения закону Харди – Вайнберга оценивали с помощью анализа таблиц сопряженности по критерию χ^2 . Степень ассоциации генотипа с наличием АГ рассчитывали по величине отношения шансов (OR) с учетом 95% доверительного интервала (ДИ). Влияние вариантов генного полиморфизма на клинико-функциональные показатели устанавливали с использованием дисперсионного анализа. Достоверность различий проводили на уровне значимости 5% с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты исследования
и их обсуждение**

Результаты среднесуточного мониторирования АД (СМАД) показали, что уже

начальный период действия стрессоров сопровождается ростом цифр АД у ММЛ. При этом отмечается тенденция к увеличению количества ММЛ с АГ в зависимости от стажа работы (рис. 1).

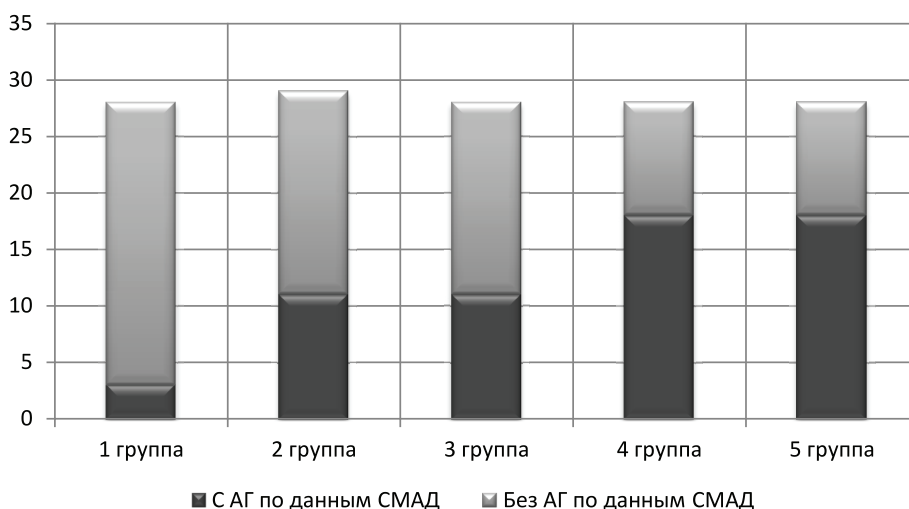


Рис. 1. Распределение обследованных ММЛ в зависимости от длительности воздействия ХС и наличия/отсутствия признаков АГ

Длительность влияния стрессоров определяло тяжесть формирующейся АГ: с увеличением сроков действия ХС усиливалась степень

тяжесть АГ, в первую очередь это происходило за счет сокращения количества ММЛ с нормальными значениями АД (рис. 2).

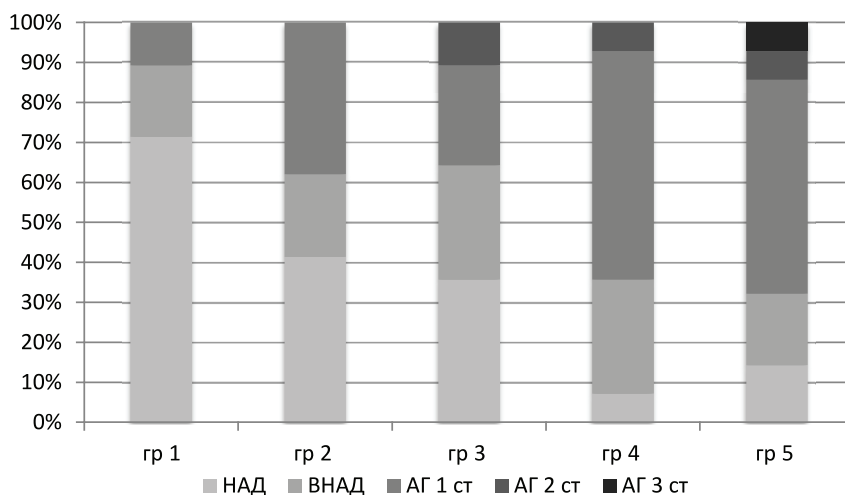


Рис. 2. Степень тяжести АГ у ММЛ в зависимости от длительности действия ХС: НАД – нормальное АД; ВНАД – высокое нормальное АД

Генетические факторы занимают особое место в процессах ремоделирования сосудистой стенки, так как их влияние может реализовываться при участии как гемодинамических, так и нейрогуморальных

механизмов. Для оценки роли генетических факторов в развитии АГ в условиях действия ХС машинисты были разделены на две группы. В первую группу вошел 61 ММЛ с различной степенью тяжести АГ.

Вторую группу – контрольный контингент (КК) – составили 50 ММЛ с нормальными цифрами АД.

Результаты генетических исследований T-786C промотора гена eNOS у ММЛ с АГ показали следующее соотношение генотипов: TT – 16,4%, TC – 50,8% и CC – 32,8%. В группе КК это соотношение составило 48; 46 и 6% (рис. 3). Наблюдаемое распределение частоты выявляемости генотипов и аллелей гена eNOS в группе обследованных ММЛ с наличием АГ и в группе КК соответствовало равновесию Харди – Вайнберга.

Таким образом, в группе ММЛ с АГ примерно в 5,5 раза чаще, чем в группе КК, выявляли гомозиготы с генотипом CC промотора гена eNOS (соответственно 32,8 и 6,0%, $p(F) < 0,001$). Полученные данные позволяют предположить патогенетическое

значение данного полиморфизма в развитии АГ в условиях действия ХС. По данным экспериментальных исследований [10, 13], наличие аллеля С в положении 786 промотора гена eNOS приводит к снижению активности фермента eNOS в половину, а формирующийся в результате этого его недостаток является причиной снижения синтеза и высвобождения оксида азота и дисфункции эндотелия. Снижение синтеза NO сопровождается нарушением тонической вазодилатации сосудов, приводит к преобладающему влиянию вазоконстрикторных регуляторов и стойкому вазоспазму как одному из патогенетических звеньев формирования АГ. Доказано, что у людей с генотипом CC и TC промотора гена eNOS увеличен тонус коронарных артерий и повышена склонность к коронарному спазму [4, 14].

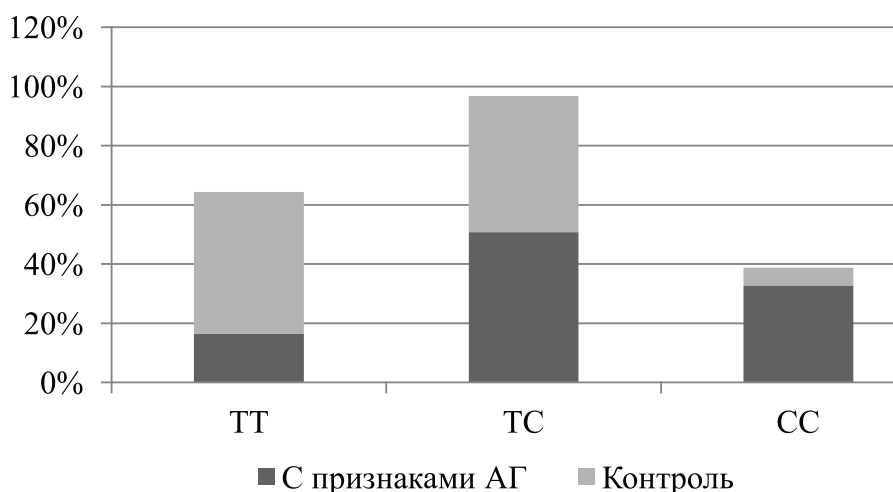


Рис. 3. Полиморфизм T-786C промотора гена eNOS у ММЛ с признаками АГ и в группе КК

При анализе генотипических и фенотипических особенностей ММЛ с АГ установлено, что риск развития АГ при гомозиготном варианте CC (odds ratio (OR) = 7,6 (2,12 – 27,6), $p < 0,01$) выше, чем при гетерозиготном варианте TC ((OR) = 1,2 (0,573 – 2,566), $p = 0,133$). Генотип CC является независимым фактором риска развития АГ. В ходе проведенного исследования показано (табл. 1), что сам факт наличия аллеля С является фактором риска развития АГ (OR = 3,4 (1,9 – 5,98), $p = 0,0001$) при сравнении с аллелем Т.

Проведенное исследование показало, что у ММЛ с наличием АГ КИМ ОСА претерпевает более выраженные изменения, чем у ММЛ с нормальными значениями АД. Так, разница толщины КИМ ОСА у ММЛ с признаками АГ и нормальным

АД в группе 1 составила 9,4%, в группе 3 – 10,5%, группе 4 – 23,1% и в группе 5 разница достигла 24,3%. Увеличение толщины КИМ ОСА указывает на прогрессирующие структурно-функциональные изменения, связанные с замещением мышечно-эластического компонента сосудистой стенки на пролиферирующие грубоволокнистые соединительнотканые элементы, уменьшение микрососудистого аппарата и нарушение трофики оболочек сосудов.

Связь полиморфизма гена eNOS с показателями АД, КИМ и ЭТ-1 была изучена у ММЛ с признаками АГ. Результаты представлены в табл. 2. Получены статистически значимые различия при оценке показателей систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), КИМ ОСА и уровня ЭТ-1 в циркулирующей крови. обследо-

ванные с генотипом ТС и СС имели более высокие значения САД и ДАД в сравнении с лицами с генотипом ТТ ($p < 0,05$). Толщина КИМ ОСА была больше у пациентов

с генотипом ТС в сравнении с ММЛ с генотипом ТТ ($p < 0,05$). Еще большая разница получена в значениях КИМ ОСА у обследуемых с генотипами ТТ и СС ($p < 0,01$).

Таблица 1

Аллельный полиморфизм T-786C промотора гена eNOS у ММЛ и в группе контроля

Генотипы	ММЛ с АГ (N = 61)		НАД (N = 50)		p (F)	OR	±5 %	χ^2	df	p (χ^2)
	n	%	n	%						
ТТ	10	16,4	24	48	0,0001	0,212	0,088–0,51	18,608	2	0,0001
ТС	31	50,8	23	46	0,133	1,213	0,573–2,566			
СС	20	32,8	3	6	0,0001	7,642	2,117–27,59			
Т	51	41,8	71	71	0,0001	0,293	0,167–0,515	18,924	1	0,00001
С	71	58,2	29	29	0,0001	3,408	1,943–5,98			

Таблица 2

Сравнительная характеристика значений АД, структурно-функциональных показателей эндотелия у лиц с признаками артериальной гипертензии в зависимости от полиморфизма T-786C промотора гена eNOS

	ТТ	ТС	СС
	10	31	20
САД (мм рт. ст.)	140,3 (135,6–143,7)	145,3 (141,7–148,8)*	153,8 (146,5–162,1)#
ДАД (мм рт. ст.)	83,4 (77,2–89,9)	90,6 (85,2–94,4) *	97,5 (93,2–101,7)#°
КИМ ОСА (мм)	0,62 (0,55–0,70)	0,77 (0,70–0,84) *	0,87 (0,79–0,94) #
ЭТ-1 (пмоль/л)	13,49 (9,85–16,34)	9,43 (6,41–11,85)	52,54 (17,06–87,09)#°

Примечания: $p < 0,05$: ТТ – ТС – *; ТТ – СС – #; ТС – СС – °.

Интересной оказалась выявленная зависимость распределения уровня ЭТ-1 в группах ММЛ с признаками АГ с разными генотипами. В группе ММЛ с генотипом ТС содержание ЭТ-1 снизилось по сравнению с исследуемой группой с генотипом ТТ. Вероятно, имела место активация eNOS с гиперпродукцией NO и усилением реакции с вазоактивным действием NO. Можно предположить, что наличие протективного аллеля Т у пациентов с гетерозиготным вариантом генотипа сопровождается увеличением каталитической активности eNOS и синтеза NO, что опосредованно ведет к подавлению и уменьшению синтеза ЭТ-1. В группе ММЛ с генотипом С отмечалось значительное увеличение содержания ЭТ-1, что указывало на снижение активности eNOS и выработки NO. Носители СС генотипа eNOS имели более высокие показатели АД и толщины КИМ. Угнетение активности синтеза NO сопровождается увеличением продукции ЭТ-1, который обладает широким спектром патологических эффектов, в частности вызывает пролиферацию фи-

бробластов, избыточную продукцию внеклеточного матрикса.

Заключение

Таким образом, воздействие ХС способствует экспрессии генотипов СС и ТС полиморфного варианта T-786C промотора гена eNOS у ММЛ, что приводит к изменению секреции вазоактивных веществ эндотелием сосудов в сторону увеличения продукции вазоконстрикторов (ЭТ-1) и снижению образования основного вазодилатора NO. Это способствует формированию АГ, процессов ЭД, активирует процессы ремоделирования сосудистой стенки с увеличением размеров КИМ ОСА, что определяет повышенный риск возникновения атеросклероза и сосудисто-мозговых событий. Внедрение данных клинико-генетических исследований в клиническую практику позволит специалистам различного профиля своевременно формировать группы повышенного риска возникновения АГ, разрабатывать и индивидуализировать мероприятия по превентивной коррекции возможного развития АГ.

В перспективе генетическое тестирование, в частности полиморфного варианта 786C промотора гена eNOS, может быть использовано при отборе в профессии, связанные с воздействием ХС, с целью выявления лиц с высоким риском развития АГ.

Список литературы

1. Артериальная гипертония: руководство для врачей / под ред. Р.Г. Органова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 192 с.

2. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертонии (обзор) / О.В. Шевченко, А.А. Свистунов, В.Б. Бородулин, А.В. Рута, Е.Н. Бычков // Саратов. науч.-медиц. журн. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 83–87.

3. Метельская В. А. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Лабораторная медицина. – 2005. – № 7. – С. 19–24.

4. Arrebola-Moreno A. L. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice / A. L. Arrebola-Moreno, M. Laclaustra, J. C. Kaski // Rev. Esp. cardiol. – 2012. – Vol. 65, № 1. – P. 80–90.

5. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease / S. Salimi, A. Naghavi, M. Firoozrai, H. Zand, H. Tavilani, A. Nakhaee, A. Mohebbi // Pathophysiology. 2012. Vol. 19, № 3. – P. 157–162.

6. Flammer A. J. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases / A.J. Flammer, T.F. Lüscher // Swiss med. wkly. – 2010. – Vol. 1. – W. 13122.

7. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: a case-control study / S.K. Dhanachandra, A. Jajodia, H. Kaur, R. Kukreti, M. Karthikeyan // Biomed. res. int. – 2014. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/538053/> (accessed 15 December 2014).

8. Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels / X.L. Wang, M.C. Mahaney, A.S. Sim, J. Wang, J. Blangero, L. Almasy, R. B. Badenhop, D. E. Wilcken // Arterioscler. thromb. vasc. biol. – 1997. – Vol. 17. – P. 3147–3153.

9. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data / A.D. Lopez, C.D. Mathers, M. Ezzati, D.T. Jamison, C.J. Murray // Lancet. – 2006. – Vol. 27, № 367 (9524). – P. 1747–1757.

10. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease / Y. Yoon, J. Song, S. H. Hong, J.Q. Kim // Clin. chem. – 2000. – Vol. 46, № 10. – P. 1626–1630.

11. Synergistic interaction of T-786-->C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and smoking for an enhanced risk for coronary spasm / M. Nakayama, M. Yoshimura, T. Sakamoto, Y. Shimasaki, S. Nakamura, T. Ito, K. Abe, M. Yamamoto, Y. Miyamoto, Y. Saito, K. Nakao, H. Yasue, H. Ogawa // Pharmacogenetics. – 2003. – Vol. 13, № 11. – P. 683–8.

12. Taddei S. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications / S. Taddei, A. Salvetti // J. hypertension. – 2002. – Vol. 20. – P. 1671–1676.

13. The T-786C and Glu 298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients / G. P. Rossi, S. Taddei, A. Virdis, M. Cavallin, L. Ghiadoni, S. Favilla, D. Versari, I. Sudano, A.S. Pessina, A. Salvetti // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41, № 6. – P. 938–945.

14. Three endothelial nitric oxide (NOS3) gene polymorphisms in hypertensive and normotensive individuals: meta-analysis of 53 studies reveals evidence of publication bias / T.V. Pereira, M. Rudnicki, B. M. Cheung, L. Baum, Y. Yamada, P. S. Oliveira, A. C. Pereira // J. hypertension. – 2007. – Vol. 25, № 9. – P. 1763–1774.

15. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds, P.K. Whelton, J. He // J. hypertension. – 2004. – Vol. 22, № 1. – P. 11–19.

References

1. Arterialnaya gipertoniya: rukovodstvodyavrachey [Hypertension: The guide for physicians]. Edited by R.G. Organov. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008. 192 p.

2. Metelskaya V.A., Gumanova N.G. Oksidazota: rolvregulyatsii biologicheskikh funktsiy, metody opredeleniyavkrovi cheloveka [Nitric oxide: the place in the regulation of biological functions, diagnostic methods in a human's blood]. *Laboratornaya meditsina*, 2005, no. 7, pp. 19–24.

3. Shevchenko O.V., Svistunov A.A., Borodulin V.B., Ruta A.V., Byichkov E.N. Geneticheskie osnovy ipatogeneza esentsialnoyarterialnoy gipertenzii (obzor) [The genetic basis of the pathogenesis of essential hypertension (Review)]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*, 2011, vol. 7, no. 1, pp. 83–87.

4. Arrebola-Moreno A. L. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice / A. L. Arrebola-Moreno, M. Laclaustra, J. C. Kaski // Rev. Esp. cardiol. 2012. Vol. 65, no. 1. pp. 80–90.

5. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease / S. Salimi, A. Naghavi, M. Firoozrai, H. Zand, H. Tavilani, A. Nakhaee, A. Mohebbi // Pathophysiology. 2012. Vol. 19, no. 3. pp. 157–162.

6. Flammer A. J. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases / A.J. Flammer, T.F. Lüscher // Swiss med. wkly. 2010. Vol. 1. pp. 13122.

7. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: a case-control study / S.K. Dhanachandra, A. Jajodia, H. Kaur, R. Kukreti, M. Karthikeyan // Biomed. res. int. 2014. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/538053/> (accessed 15 December 2014).

8. Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels / X.L. Wang, M.C. Mahaney, A.S. Sim, J. Wang, J. Blangero, L. Almasy, R.B. Badenhop, D.E. Wilcken // Arterioscler. thromb. vasc. biol. 1997. Vol. 17. pp. 3147–3153.

9. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data / A.D. Lopez, C.D. Mathers, M. Ezzati, D.T. Jamison, C.J. Murray // Lancet. 2006. Vol. 27, no. 367 (9524). pp. 1747–1757.

10. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease / Y. Yoon, J. Song, S.H. Hong, J.Q. Kim // Clin. chem. 2000. Vol. 46, no. 10. pp. 1626–1630.

11. Synergistic interaction of T-786-->C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and smoking for an enhanced risk for coronary spasm / M. Nakayama, M. Yoshimura, T. Sakamoto, Y. Shimasaki, S. Nakamura, T. Ito, K. Abe, M. Yamamoto, Y. Miyamoto, Y. Saito, K. Nakao, H. Yasue, H. Ogawa // Pharmacogenetics. 2003. Vol. 13, no. 11. pp. 683–8.

12. Taddei S. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications / S. Taddei, A. Salvetti // J. hypertension. 2002. Vol. 20. pp. 1671–1676.

13. The T-786C and Glu 298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients / G.P. Rossi, S. Taddei, A. Virdis, M. Cavallin, L. Ghiadoni, S. Favilla, D. Versari, I. Sudano, A.S. Pessina, A. Salvetti // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 41, no. 6. pp. 938–945.

14. Three endothelial nitric oxide (NOS3) gene polymorphisms in hypertensive and normotensive individuals: meta-analysis of 53 studies reveals evidence of publication bias / T.V. Pereira, M. Rudnicki, B. M. Cheung, L. Baum, Y. Yamada, P.S. Oliveira, A.C. Pereira // J. hypertension. 2007. Vol. 25, no. 9. pp. 1763–1774.

15. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds, P.K. Whelton, J. He // J. hypertension. 2004. Vol. 22, no. 1. pp. 11–19.

Рецензенты:

Туровская Т.В., д.м.н., профессор кафедры внутренней медицины № 1 Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, г. Донецк;

Багрий А.Э., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, общей практики семейной медицины УНИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, г. Донецк.

Работа поступила в редакцию 29.12.2014.