

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *AGT*, *AGT2R1* И *NOS3* КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ДИСБАЛАНСА ВАЗОАКТИВНЫХ ФАКТОРОВ

© 2020 г. Н. А. Бебякова, О. А. Первухина, Н. А. Фадеева, А. В. Хромова

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск

Цель исследования – выявление взаимосвязи аллельных вариантов генов *AGT*, *AGT2R1* и *NOS3* с продукцией эндотелина-1 (ЭТ-1) и оксида азота (NO) у проживающих на Севере молодых людей без выявленных сердечно-сосудистых заболеваний. *Методы.* Обследованы 286 молодых людей (116 девушек и 170 юношей) – уроженцев Архангельской области, у которых методом полимеразной цепной реакции определяли SNP в генах *AGT*, *AGT2R1* и *NOS3*. Дисбаланс вазоактивных факторов выявляли по уровню оксида NO, ЭТ-1. *Результаты.* Полиморфизм T704C в гене *AGT* не сопровождался изменением уровня вазоактивных эндотелиальных факторов. Однако их продукция у гомозигот по мутантному аллелю T/T полиморфизма C521T в этом же гене была сдвинута в сторону вазоконстрикторных факторов. Уровень ЭТ-1 в группе с генотипом T/T был выше, чем в группах с генотипами C/T и C/C ($p = 0,006$ и $p = 0,04$ соответственно). У гомозигот по мутантному аллелю C/C гена *AGT2R1* концентрация ЭТ-1 была выше по сравнению с таковыми по дикому аллелю A ($p = 0,012$). У юношей с вариантом -786C/C гена *NOS3* уровень ЭТ-1 был выше, чем у лиц с вариантами C/T ($p = 0,01$) и T/T ($p = 0,07$). ЭТ-1 был выше в группе девушек гомозигот по мутантному аллелю C/C, однако статистически значимых различий не было выявлено. *Выводы.* Риск развития дисбаланса вазоактивных факторов у молодых северян без выявленной кардиоваскулярной патологии обусловлен повышением синтеза ЭТ-1 и не связан с концентрацией NO в плазме крови. Присутствие в геноме вариантов 521T/T в гене *AGT*, 1666C/C в гене *AGT2R1* и -786C/C в гене *NOS3* повышает риск развития дисбаланса вазоактивных факторов в сторону вазоконстрикторных.

Ключевые слова: оксид азота, эндотелин-1, ангиотензин-2, SNP генов

POLYMORPHISM OF *AGT*, *AGT2R1* AND *NOS3* GENES AS A RISK FACTOR FOR IMBALANCE IN VASOACTIVE FACTORS

N. A. Bebyakova, O. A. Pervukhina, N. A. Fadeeva, A. V. Khromova

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

The aim of the study was to identify associations between allelic variants of *AGT*, *AGT2R1* and *NOS3* genes with production of endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide (NO) in young residents of the Russian North without a history of cardiovascular diseases. *Methods.* The sample consisted of 286 young adults (116 females and 170 males) born in the Arkhangelsk region. Single nucleotide polymorphisms in the *AGT*, *AGT2R1* and *NOS3* genes were determined by polymerase chain reaction (PCR). Plasma NO oxide and ET-1 levels were measured. *Results.* T704C polymorphism in *AGT* gene was not associated with the studied vasoactive endothelial factors. However, vasoactive factors production in homozygotes with mutant T/T alleles of C521T polymorphism in the same gene is shifted towards vasoconstrictive factors. The level of ET-1 in the group with T/T genotype was higher than in the groups with C/T and C/C genotypes ($p = 0.006$ and $p = 0.04$, respectively). Homozygotes with mutant C alleles of *AGT2R1* gene had higher concentration of ET-1 as compared to homozygotes with wild-type A alleles ($p = 0.012$). Young men with 786 C/C of *NOS3* gene had higher plasma concentration of ET-1 than individuals with C/T ($p = 0.01$) and T/T ($p = 0.07$). ET-1 was higher in the group of girls homozygotes with mutant C alleles, however no statistically significant differences were found. *Conclusions.* Our results suggest that the risk of imbalance in vasoactive factors in young healthy residents of the Russian North is associated with the increase in ET-1 production level, but not with NO level. The presence of 521 T/T genotype in *AGT* gene, 1666C/C in *AGT2R1* gene and -786C/C in *NOS3* gene increases the risk of vasoactive factors imbalance development towards vasoconstriction.

Key words: nitric oxide, endothelin-1, angiotensin-II, gene SNP

Библиографическая ссылка:

Бебякова Н. А., Первухина О. А., Фадеева Н. А., Хромова А. В. Полиморфизм генов *AGT*, *AGT2R1* и *NOS3* как фактор риска развития дисбаланса вазоактивных факторов // Экология человека. 2020. № 10. С. 4–9.

For citing:

Bebyakova N. A., Pervukhina O. A., Fadeeva N. A., Khromova A. V. Polymorphism of *AGT*, *AGT2R1* and *NOS3* Genes as a Risk Factor for Imbalance in Vasoactive Factors. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 10, pp. 4-9.

Одним из ведущих механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время рассматривают эндотелиальную дисфункцию, ранним предиктором которой является дисбаланс продукции вазоактивных факторов [8, 9, 17]. Основные вазоактивные вещества, вырабатываемые эндотелием, — это оксид азота (NO), который является вазодилататором и приводит к расширению сосудов и снижению

тонуса сосудов, и эндотелин-1 (ЭТ-1), который в концентрациях, превышающих физиологические, активирует рецепторы на гладкомышечных клетках сосудов, вызывая стойкую вазоконстрикцию [3].

К дисбалансу вазоактивных факторов и вазоконстрикции приводит и активация ренин-ангиотензиновой системы [5, 15]. Ключевым геном ренин-ангиотензиновой системы является ген ангиотензиногена

(*AGT*), расположенный в 1-й хромосоме, кодирующий синтез ангиотензиногена (АТ), белка α -глобулиновой фракции, синтезируемого в основном клетками печени и адипоцитами жировой ткани. В гене выявлено более 40 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), но наиболее исследованными являются C521T (rs4762) и T704C (rs699), которые повышают уровень экспрессии гена, что приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы. Выявлена взаимосвязь данных аллельных вариантов с риском развития артериальной гипертензии и другой кардиоваскулярной патологии [1, 13].

Большое внимание исследователей привлекает ген рецептора 1-го типа ангиотензина II (*AGT2R1*), расположенный в 3-й хромосоме. Через этот рецептор опосредуется сосудосуживающее действие ангиотензина 2 (АТ2), в том числе путем запуска синтеза ЭТ-1 в эндотелиальных клетках сосудов [15]. Наиболее изученным является полиморфизм A1666C (rs5186), повышающий уровень экспрессии гена и, соответственно, повышающий количество рецепторов на поверхности клеток и ассоциирующийся с сердечно-сосудистой патологией [18].

Синтез NO эндотелием контролирует эндотелиальная NO-синтаза, детерминируемая геном *NOS3*. Ген расположен в 7-й хромосоме [6]. Самым изученным к настоящему времени является полиморфизм -786T>C (rs2070774) в зоне промотора гена, который рассматривают в качестве возможного предиктора сердечно-сосудистой патологии [2, 14].

Исследования полиморфизма генов *AGT*, *AGT2R1* и *NOS3* преимущественно проводились у лиц среднего и пожилого возраста с выявленной патологией сердечно-сосудистой системы, без учета климатогеографических условий их проживания. В силу того, что экологические условия Севера оказывают значительное воздействие на функционирование сердечно-сосудистой системы [10], изучение влияния полиморфизмов данных генов на баланс вазоактивных факторов расширит представления о молекулярно-генетических детерминантах формирования эндотелиальной дисфункции в экстремальных условиях Севера и позволит осуществлять комплекс превентивных мер в отношении кардиоваскулярной патологии.

Цель исследования — выявить взаимосвязь аллельных вариантов генов *AGT*, *AGT2R1* и *NOS3* с продукцией ЭТ-1 и NO у проживающих на Севере молодых людей без выявленных сердечно-сосудистых заболеваний.

Методы

Выборка составила 286 человек (116 девушек и 170 юношей), родившихся и проживающих в Архангельской области. Средний возраст обследуемых — 19,4 года (95 % ДИ 18,5–19,9). В эксперимент не включали людей с любыми острыми и хроническими заболеваниями, а также курящих. У девушек исследования проводили на 5–7-й день овариа-

но-менструального цикла. Исключались девушки, принимающие контрацептивы.

Концентрацию NO в плазме выявляли методом Грисса. Методом иммуоферментного анализа определяли в плазме уровень ЭТ-1 и АТ2. Рассчитывали индекс соотношения вазодилататор NO/вазоконстриктор ЭТ-1 по концентрации этих факторов в крови. Данный индекс позволяет оценить баланс продукции вазоактивных эндотелиальных факторов [7]. Генотипирование SNP -786T>C в гене *NOS3*, T704C и C521T в гене *AGT*, A1666C в гене *AGT2R1* проводили методом полимеразной цепной реакции. Все материалы были собраны анонимно, с соблюдением правил биоэтики и подписанием добровольного информированного согласия. В соответствии с законом о персональных данных сведения были деперсонализованы.

Статистическую обработку результатов производили с помощью пакета программы SPSS 17. Нормальность распределения оценивали с помощью критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Результаты представляли в виде медианы (Me) и первого и третьего квартилей (Q1 и Q3). Для попарного сравнения использовали критерий Манна — Уитни. Критическим уровнем значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали при 0,05.

Результаты

Анализ уровня вазоактивных факторов (NO, ЭТ-1, АТ2, индекс NO/ЭТ-1) не выявил статистически значимых различий между этими показателями у молодых людей с разными генотипами по полиморфизму T704C гена *AGT* (табл. 1).

Таблица 1
Вазоактивные факторы у молодых людей с различными генотипами по полиморфизму T704C гена *AGT*, Me (Q1; Q3)

Показатель	ТТ (1)	ТС (2)	СС (3)	Значимость различий (p)
NO, мкмоль/л	20,24 (16,19; 24,19)	17,66 (15,94; 24,40)	20,72 (16,31; 25,47)	(1–2) 0,208 (1–3) 0,593 (2–3) 0,752
ЭТ-1, фмоль/мл	0,41 (0,25; 0,63)	0,42 (0,25; 0,72)	0,54 (0,32; 0,98)	(1–2) 0,955 (1–3) 0,523 (2–3) 0,493
АТ2, пг/мл	68,10 (65,40; 75,80)	65,85 (57,60; 74,73)	69,50 (56,20; 77,90)	(1–2) 0,187 (1–3) 0,083 (2–3) 0,208
NO/ЭТ-1	39,50 (21,83; 55,49)	56,31 (16,99; 79,81)	50,27 (33,21; 79,93)	(1–2) 0,402 (1–3) 0,194 (2–3) 0,754

Анализ уровня вазоактивных факторов у лиц с разными генотипами по полиморфизму C521T гена *AGT* обнаружил определенные различия (табл. 2). Уровень АТ2 был статистически значимо ниже в группе с генотипом С/С (дикая гомозигота) по сравнению с показателями в группе с генотипом Т/Т (p = 0,046). Уровень NO в сыворотке крови у лиц с разными аллельными вариантами по полиморфизму C521T статистически значимо не различался.

Таблица 2
Вазоактивные факторы у молодых людей с различными генотипами по полиморфизму С521Т гена *AGT*, Ме (Q1; Q3)

Показатель	CC (1)	CT (2)	TT (3)	Значимость различий (p)
NO, мкмоль/л	18,75 (16,23; 22,62)	15,75 (10,83; 24,95)	14,26 (13,46; 14,26)	(1–2) 0,896 (1–3) 0,059 (2–3) 0,190
ЭТ-1, фмоль/мл	0,41 (0,25; 0,70)	0,48 (0,33; 0,99)	1,59 (1,17; 2,95)	(1–2) 0,096 (1–3) 0,006 (2–3) 0,004
AT2, пг/мл	68,35 (59,43; 76,18)	62,20 (52,60; 70,10)	77,60 (76,80; 81,80)	(1–2) 0,055 (1–3) 0,046 (2–3) 0,086
NO/ЭТ-1	50,37 (24,19; 78,12)	46,62 (11,14; 75,10)	12,00 (10,36; 13,50)	(1–2) 0,558 (1–3) 0,042 (2–3) 0,054

Уровень ЭТ-1 в группе с генотипом Т/Т был значительно выше, чем в группах с генотипами С/Т и С/С ($p = 0,006$ и $p = 0,04$ соответственно). Привлекает внимание то, что у гомозигот Т/Т уровень ЭТ-1 превышал верхнюю границу референсных значений (верхняя граница 1,0 фмоль/мл) [4] и был выше, чем у гомозигот С/С, в 3,9 раза, а чем у гетерозигот С/Т, – в 3,3 раза. Индекс NO/ЭТ-1 в группе с генотипом Т/Т был почти в 4 раза ниже, чем у гомозигот по дикому аллелю С/С и гетерозигот С/Т. Полученные результаты показывают, что генотип Т/Т (гомозиготы по мутантному аллелю) в гене *AGT* проявляется сдвигом баланса продукции эндотелиальных факторов в сторону вазоконстрикторных.

Анализ уровня вазоактивных факторов не выявил различий уровня NO и AT2 у лиц с разными генотипами по полиморфизму А1666С гена *AGT2R1* (табл. 3). При этом ЭТ-1 был выше у молодых людей гомозиготных по мутантному аллелю С/С по сравнению с лицами гомозиготами дикого типа ($p = 0,012$), а индекс NO/ЭТ-1 был значительно меньше, чем у лиц с вариантами А/А и А/С. Снижение индекса NO/ЭТ-1 свидетельствует об изменении продукции вазоактивных факторов эндотелием в сторону вазоконстрикторных.

Таблица 3
Вазоактивные факторы у молодых людей с различными генотипами по полиморфизму А1666С гена *AGT2R1*, Ме (Q1; Q3)

Показатель	AA (1)	AC (2)	CC (3)	Значимость различий (p)
NO, мкмоль/л	18,75 (16,23; 22,62)	15,75 (10,83; 24,95)	14,26 (13,46; 14,26)	(1–2) 0,265 (1–3) 0,211 (2–3) 0,202
ЭТ-1, фмоль/мл	0,42 (0,26; 0,76)	0,45 (0,27; 1,07)	0,87 (0,24; 0,97)	(1–2) 0,663 (1–3) 0,012 (2–3) 0,076
AT2, пг/мл (мкг/мл)	68,65 (58,78; 75,13)	68,10 (61,65; 78,40)	69,95 (51,30; 77,80)	(1–2) 0,650 (1–3) 0,941 (2–3) 0,948
NO/ЭТ-1	49,13 (22,53; 68,81)	53,85 (15,65; 82,21)	15,46 (10,36; 16,15)	(1–2) 0,820 (1–3) 0,045 (2–3) 0,094

По литературным данным [12], экспрессия гена *NOS3* модифицируется эстрогенами. В связи с этим при изучении взаимосвязи аллельных вариантов гена *NOS3* и продукции вазоактивных эндотелиальных факторов необходимо учитывать гендерные особенности. При анализе с учетом генотипа по полиморфизму -786Т>С в гене *NOS3* не установлено изменений в продукции NO у юношей, но обнаружена связь варианта С/С (гомозигота по мутантному аллелю) по изучаемому полиморфизму с уровнем ЭТ-1. Юноши с этим вариантом имели максимальные показатели ЭТ-1 (табл. 4).

Таблица 4
Вазоактивные факторы у юношей с различными генотипами по полиморфизму -786Т>С гена *NOS3*, Ме (Q1; Q3)

Показатель	TT (1)	CT (2)	CC (3)	Значимость различий (p)
NO, мкмоль/л	21,73 (17,61; 28,63)	21,13 (18,55; 28, 23)	19,57 (18,15; 22,62)	(1–2) 0,75 (1–3) 0,06 (2–3) 0,13
ЭТ-1, фмоль/мл	0,39 (0,29; 0,57)	0,35 (0,25; 0,63)	0,66 (0,35; 0,84)	(1–2) 0,91 (1–3) 0,007 (2–3) 0,01
NO/ЭТ-1	58,9 (39,0; 100,4)	69,4 (38,4; 102,4)	29,3 (23,6; 63,6)	(1–2) 0,99 (1–3) 0,08 (2–3) 0,03

У юношей с вариантом -786С/С гена *NOS3* уровень ЭТ-1 был выше, чем у лиц с вариантами С/Т ($p = 0,01$) и Т/Т ($p = 0,07$), что свидетельствует об изменении продукции вазоактивных факторов эндотелием в сторону вазоконстрикторных и дает основания отнести данный генотип к факторам риска развития эндотелиальной дисфункции.

Анализ изучаемых вазоактивных факторов не выявил статистически значимых различий у девушек с разными генотипами по полиморфизму -786Т>С в гене *NOS3* (табл. 5). Однако уровень NO и ЭТ-1 был выше в группе девушек гомозигот по мутантному аллелю С/С. У этих девушек индекс NO/ЭТ-1 был сдвинут в сторону вазоконстрикции и имел самые низкие значения по сравнению с девушками, имеющими в генотипе дикий аллель по изучаемому полиморфизму (Т/Т и С/Т).

Таблица 5
Вазоактивные факторы у девушек с различными генотипами по полиморфизму -786Т>С гена *NOS3*, Ме (Q1; Q3)

Показатель	TT (1)	CT (2)	CC (3)	Значимость различий (p)
NO, мкмоль/л	13,71 (11,71; 15,72)	15,53 (13,97; 17,09)	18,24 (13,21; 23,26)	(1–2) 0,60 (1–3) 0,931 (2–3) 0,62
ЭТ-1, фмоль/мл	0,62 (0,36; 1,00)	0,84 (0,39; 1,66)	1,24 (0,28; 2,67)	(1–2) 0,410 (1–3) 0,191 (2–3) 0,481
NO/ЭТ-1	22,476 (13,11; 28,01)	19,063 (14,40; 25,22)	14,84 (8,49; 25,412)	(1–2) 0,338 (1–3) 0,502 (2–3) 0,154

Обсуждение результатов

При анализе полиморфизмов в генах *AGT*, *AGT2R1* и *NOS3* у молодых людей без выявленной кардиоваскулярной патологии установлены разная степень вовлеченности и разное функциональное значение изучаемых полиморфизмов в формировании баланса вазоактивных факторов.

Так, полиморфизм T704C в гене *AGT* не сопровождается изменением уровня вазоактивных эндотелиальных факторов, в то время как продукция вазоактивных факторов у молодых людей гомозигот по мутантному аллелю T/T полиморфизма C521T в этом же гене сдвинута в сторону вазоконстрикторных, что связано с высоким уровнем ЭТ-1, превышающим верхнюю границу нормальных показателей, и низким значением индекса NO/ЭТ-1. Известно, что AT2 через рецептор 1 типа запускает синтез ЭТ-1 [5]. Полиморфизм C521T стимулирует экспрессию гена *AGT* [11], что приводит к повышению уровня AT2, высокий уровень которого стимулирует выработку ЭТ-1, что и характеризуется как дисбаланс вазоактивных факторов.

Полиморфизм A1666C в гене рецептора 1 типа AT2 находится в 3'-нетранслируемой области гена и реализует свое влияние на экспрессию гена через микро РНК (miRNA155), которая участвует в посттранскрипционной регуляции, путем репрессии трансляции. В присутствии miRNA155 экспрессия аллеля 1666A значительно снижается, экспрессия аллеля 1666C, напротив, остается неизменной, что приводит к увеличению концентрации рецепторов 1 типа AT2, следствием этого является увеличение ЭТ-1 и формирование дисбаланса вазоактивных факторов [18].

По данным литературы [16, 19, 20], у лиц, имеющих хотя бы один аллель С по полиморфизму 786T>C в гене *NOS3*, выявлено меньшее количество мРНК и уровня NO в крови по сравнению с дикими гомозиготами. Однако у девушек гомозигот по мутантному аллелю C/C концентрация NO в фолликулярную фазу цикла имела самое высокое значение (в виде тенденции) по сравнению с группами генотипов гомозигот по аллелю T/T и гетерозигот. Поэтому можно предположить, что данный факт связан с включением в компенсаторную реакцию эстрадиола, который увеличивает уровень NO путем активации фермента *NOS3* посредством прямого фосфорилирования эстрогеновых рецепторов и дальнейшую передачу сигнала через протеинкиназные каскады, активирующие данный фермент [12]. Кроме того, возможен и геномный путь, связанный с увеличением экспрессии гена *NOS3*. При этом у девушек мутантных гомозигот наблюдается сдвиг баланса вазоактивных факторов в сторону вазоконстрикторных (высокий уровень ЭТ-1 и низкое значение индекса NO/ЭТ-1).

Различные у молодых здоровых юношей-северян варианты генотипа по полиморфизму -786T>C в гене *NOS3* не влияют на уровень продукции NO, но мутантные гомозиготы (C/C) имеют статистически

значимо более высокий уровень ЭТ-1 и низкое значение индекса NO/ЭТ-1.

Таким образом, результаты исследования показали, что риск развития дисбаланса вазоактивных факторов у молодых северян без выявленной кардиоваскулярной патологии обусловлен повышением синтеза ЭТ-1 и не связан с концентрацией NO в плазме крови. Присутствие в геноме вариантов 521T/T в гене *AGT*, 1666C/C в гене *AGT2R1* и -786C/C в гене *NOS3* повышает риск развития дисбаланса вазоактивных факторов в сторону вазоконстрикторных. Полученные результаты могут иметь значение для расчета риска формирования сердечно-сосудистой патологии уже в молодом возрасте в экстремальных условиях Севера и перехода к персонализированной медицине.

Работа выполнена согласно государственному заданию по разделу «Наука» ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России по теме «Наследственные детерминанты вазоконстрикции» (2018–2020 годы).

Авторство

Бебякова Н. А. сформулировала концепцию статьи, провела правку окончательного ее варианта; Первухина О. А. подготовила первый вариант статьи; Фадеева Н. А. подготовила первый вариант статьи и приняла участие в ее редактировании; Хромова А. В. провела правку окончательного варианта статьи.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Бебякова Наталья Александровна — ORCID 0000-0002-9346-1898; SPIN 6326-5523

Первухина Ольга Андреевна — ORCID 0000-0002-7585-0793; SPIN 8954-4349

Фадеева Наталья Алексеевна — ORCID 0000-0001-7588-4929; SPIN 1375-7904

Хромова Анна Владимировна — ORCID 0000-0001-6440-4061; SPIN 6279-5445

Список литературы

1. Атаманчук А. А., Кузьмина Л. П., Хотулева А. Г., Коляскина М. М. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии гипертонической болезни у работающих, подвергающихся воздействию физических факторов // Медицина труда и промышленная экология. 2019. № 59 (12). С. 972–977.
2. Бебякова Н. А., Фадеева Н. А., Хромова А. В. Влияние полиморфизма -786T>C гена eNOS на параметры гемодинамики у девушек // Журнал медико-биологических исследований. 2018. Т. 6, № 3. С. 205–214.
3. Голивец Т. П., Дубоносова Д. Г., Осипова О. А., Петрова Г. Д. Эффекты эндотелина-1 в развитии и прогрессировании метаболического синдрома и других социально-значимых неинфекционных заболеваний (обзор литературы) // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. 2017. № 19 (268), выпуск 39. С. 5–20.
4. Дремина Н. Н., Шурыгин М. Г., Шурыгина И. А. Эндотелины в норме и патологии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 10. С. 210–214.
5. Корякина Л. Б., Пивоваров Ю. И., Курильская Т. Е., Сергеева А. С. Бабушкина И. Б. Дисфункция сосудистого

эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 2 (90). С. 165–170.

6. Кравченко Н. А., Ярмыш Н. В. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии // Цитология и генетика. 2008. Т. 42, № 4. С. 69–81.

7. Лямина С. В., Лямина Н. П., Сенчихин В. Н., Додина К. А. Эндотелиальные биомаркеры – потенциальные индикаторы клинического течения артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста // Артериальная гипертензия. 2010. Т. 16, № 3. С. 261–265.

8. Пизов Н. А., Пизов А. В., Скачкова О. А., Пизова Н. В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии // Медицинский совет. 2019. № 6. С. 154–159.

9. Радайкина О. Г., Власов А. П., Мышкина Н. А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы // Ульяновский медико-биологический журнал. 2018. № 4. С. 8–17.

10. Хаснуллин В. И., Артамонова О. Г., Хаснуллина А. В., Павлов А. Н. Адаптивные типы мобилизации приспособительных резервов организма и устойчивость к артериальной гипертензии на Севере // Экология человека. 2014. № 7. С. 24–29.

11. Barbalic M., Skaric-Juric T., Cambien F., Barbaux S., Poirier O., Turek S., Vrhovski-Hebrang D., Cubrilo-Turek M., Rudan I., Rudan P. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and early development of hypertension. // Am. J. Hypertens. 2006. Vol. 19. P. 837–842.

12. Duckles S. P., Miller V. M. Hormonal modulation of endothelial NO production // Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 2010. Vol. 459 (6). P. 841–851.

13. Khatami M., Heidari M., Hadadzaden M., Scheiber-Mojdehkar B., Bitaraf Sani M., Houshmand M. Simultaneous Genotyping of the rs4762 and rs699 Polymorphisms in Angiotensinogen Gene and Correlation with Iranian Cad Patient's with Novel Hexa-primer ARMS-PCR // Iran J. Public Health. 2017. Vol. 46 (6). P. 811–819.

14. Li J., Wu X., Li X., Feng G., He L., Shi Y. The Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Is Associated with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis // Cardiology. 2010. Vol. 116. P. 271–278.

15. Mendoza A., Lazartigues E. The compensatory rennin-angiotensin system in the central regulation of arterial pressure: new avenues and new challenges // Ther. Adv. Cardiovas. Dis. 2015. Vol. 9 (4). P. 201–208.

16. Miyamoto Y., Saito Y., Nakayama M. et al. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786T>C mutation associated with coronary spastic angina // Hum. Mol. Genet. 2000. Vol. 9 (18). P. 2629–2637.

17. Mudau M., Genis A., Locher A., Strijdom H. Endothelial dysfunction the early predictor of atherosclerosis // Cardiovasc. J. Afr. 2012. Vol. 23 (4). P. 222–231.

18. Praveen S., Christelle B., Maryline G., Gregory R. Grant, Samuel Deutsch, Terry S. Elton, Artemis G. Hatzigeorgiou, and Stylianos E. Antonarakis. Human microRNA-155 on Chromosome 21 Differentially Interacts with Its Polymorphic Target in the AGTR1 // The American Journal of Human Genetics. 2007. Vol. 81. P. 405–415.

19. Vecoli C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in cardiovascular disease // Vitam Horm. 2014. Vol. 96. P. 387–406.

20. Yaghoubi A. R., Khaki-Khatibi F. T-786C single-nucleotide polymorphism (sNP) of endothelial nitric oxide

synthase gene and serum level of vascular endothelial relaxant factor (VeRF) in nondiabetic patients with coronary artery disease // African Journal of Biotechnology. 2012. Vol. 11 (93). P. 15945–15949.

References

1. Atamanchuk A. A., Kuz'mina L. P., Khotuleva A. G., Kolyaskina M. M. Polymorphism of genes of renin-angiotensin-aldosterone system in the development of hypertension in workers exposed to physical factors. *Meditina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2019, 59 (12), pp. 972-977. [In Russian]

2. Bebyakova N. A., Fadeeva N. A., Khromova A. V. Influence of polymorphism -786T> C of the eNOS gene on hemodynamic parameters of girls. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy* [Journal of Medical and Biological Research]. 2018, 6 (3), pp. 205-214. [In Russian]

3. Golivets T. P., Dubonosova D. G., Osipova O. A., Petrova G. D. The effects of endothelin 1 in the development and progression of metabolic syndrome and socially significant non-communicable diseases (review of literature). *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina. Farmatsiya* [Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine Pharmacy]. 2017, 19 (268), 39, pp. 5-20. [In Russian]

4. Dremina N. N., Shurygin M. G., Shurygina I. A. Endothelins under normal and pathological conditions. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Fundamental Studies]. 2016, 10, pp. 210-214. [In Russian]

5. Koryakina L. B., Pivovarov Yu. I., Kuril'skaya T. E., Sergeeva A. S., Babushkina I. B. Dysfunction of vascular endothelium at arterial hypertension and coronary disease (literature review). *Byulleten' VSNTs SO RAMN* [Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences]. 2013, 2 (90), pp. 165-170. [In Russian]

6. Kravchenko N. A., Yarmysh N. V. Regulation of endothelial no-synthase expression and dysfunction of vessel endothelium at cardiovascular pathology. *Tsitologiya i genetika* [Cytology and Genetics]. 2008, 42 (4), pp. 69-81. [In Russian]

7. Lyamina S. V., Lyamina N. P., Senchikhin V. N., Dodina K. A. Endothelial biomarkers as the potential indices of course of hypertension in young patients. *Arterial Hypertension*. 2010, 16 (3), pp. 261-265. [In Russian]

8. Pizov N. A., Pizov A. V., Skachkova O. A., Pizova N. V. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Meditinskii sovet* [Medical Advice]. 2019, 6, pp. 154-159. [In Russian]

9. Radaikina O. G., Vlasov A. P., Myshkina N. A. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular system pathology. *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal* [Ulyanovsk Medico-biological Journal]. 2018, 4, pp. 8-17. [In Russian]

10. Khasnulin V. I., Artamonova O. G., Khasnulina A. V., Pavlov A. N. Adaptive Types of Mobilization of Organism Adaptive Reserves and Resistance to Hypertension in the North. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014, 7, pp. 24-29. [In Russian]

11. Barbalic M., Skaric-Juric T., Cambien F., Barbaux S., Poirier O., Turek S., Vrhovski-Hebrang D., Cubrilo-Turek M., Rudan I., Rudan P. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and early development of hypertension. *Am. J. Hypertens*. 2006, 19, pp. 837-842.

12. Duckles S. P., Miller V. M. Hormonal modulation of

endothelial NO production. *Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.* 2010, 459 (6), pp. 841-851.

13. Khatami M., Heidari M., Hadadzaden M., Scheiber-Mojdehkar B., Bitaraf Sani M., Houshmand M. Simultaneous Genotyping of the rs4762 and rs699 Polymorphisms in Angiotensinogen Gene and Correlation with Iranian Cad Patient's with Novel Hexa-primer ARMS-PCR. *Iran J. Public Health.* 2017, 46 (6), pp. 811-819.

14. Li J., Wu X., Li X. Feng G., He L., Shi Y. The Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Is Associated with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Cardiology.* 2010, 116, pp. 271-278.

15. Mendoza A., Lazartigues E. The compensatory rennin-angiotensin system in the central regulation of arterial pressure: new avenues and new challenges. *Ther. Adv. Cardiovas. Dis.* 2015, 9 (4), pp. 201-208.

16. Miyamoto Y., Saito Y., Nakayama M. et al. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786T>C mutation associated with coronary spastic angina. *Hum. Mol. Genet.* 2000, 9 (18), pp. 2629-2637.

17. Mudau M., Genis A., Locher A., Strijdom H. Endothelial dysfunction the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc. J. Afr.* 2012, 23 (4), pp. 222-231.

18. Praveen S., Christelle B., Maryline G., Gregory R. Grant, Samuel Deutsch, Terry S. Elton, Artemis G. Hatzigeorgiou, and Stylianos E. Antonarakis. Human microRNA-155 on Chromosome 21 Differentially Interacts with Its Polymorphic Target in the AGTR1. *The American Journal of Human Genetics.* 2007, 81, pp. 405-415.

19. Vecoli C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in cardiovascular disease. *Vitam Horm.* 2014, 96, pp. 387-406.

20. Yaghoubi A. R., Khaki-Khatibi F. T-786C single-nucleotide polymorphism (sNP) of endothelial nitric oxide synthase gene and serum level of vascular endothelial relaxant factor (VeRF) in nondiabetic patients with coronary artery disease. *African Journal of Biotechnology.* 2012, 11 (93), pp. 15945-15949.

Контактная информация:

Бебякова Наталья Александровна – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51
E-mail: nbebyakova@mail.ru