

УДК 616.12 – 008.331.1 + 575.174.015.3

АРТЕРИАЛДЫ ГИПЕРТОНИЯ ДАМУЫНДА БІРҚАТАР ГЕНДЕР ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ ОРНЫ

А. М. Марқабаета

Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Семей қ, Қазақстан

Әдебиеттік шолуда артериалды гипертония дамуындағы молекулалық – генетикалық механизмдерді зерттеу нәтижесі мен қан айналым жүйесі ауруларында гендер полиморфизмінің орны туралы жазылған. Ангиотензиноген, азот тотығы және эндотелин – 1 мысалға ала отырып артериалды қан қысымының молекулалық - генетикалық реттелуіне жаңаша көзқараспен қарау.

Негізгі сөздер: артериалды гипертония, ген, полиморфизм, ангиотензиноген, азот тотығы синтазасы және эндотелин-1.

SOME GENES POLYMORPHISM ROLE IN ARTERIAL HYPERTENSION REALIZATION

A. M. Markabaeva

Semey State Medical University, Semey City, Kazakhstan

The review presents results of the study of molecular and genetic mechanisms of hypertension. Also new look at the molecular and genetic regulation of blood pressure by the example of the angiotensinogen, nitric oxide and endothelin-1 genes polymorphisms.

Keywords: hypertension, gen, polymorphism, angiotensinogen, nitric oxide synthase, endothelin.

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ В РЕАЛИЗАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

А. М. Марқабаета

Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Казахстан

В обзоре представлены результаты изучения молекулярно-генетических механизмов развития артериальной гипертонии и патофизиологическая роль полиморфизма генов при болезнях системы кровообращения. Представлен новый взгляд на молекулярно-генетическую регуляцию артериального давления на примере полиморфизма генов ангиотензиногена, оксида азота и эндотелина-1.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ген, полиморфизм, ангиотензиноген, синтаза оксида азота, эндотелин-1.

Библиографическая ссылка:

Марқабаета А. М. Роль полиморфизма генов в реализации артериальной гипертонии // Наука и Здравоохранение. 2015. № 4. С. 77-84.

Markabaeva A. M. Some genes polymorphism role in arterial hypertension realization. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 4, pp. 77-84.

Марқабаета А. М. Артериалды гипертония дамуында бірқатар гендер полиморфизмінің орны // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 4. Б. 77-84.

Қан айналым жүйесі аурулары көптеген елдердегі сияқты біздің республикамызда да негізгі өлімділік көрсеткіші [8, 41]. Артериалды

гипертония қан айналым жүйесі ауруларының этиологиялық факторы ретінде аурушандылық пен мүгедектіктің себебі болып отыр [18].

Қан айналым жүйесі ауруларының негізінде тұқым қуалау арқылы аурудың дамуына жеке бейімділікті анықтайтын және тұлғаның сыртқы орта әсері нәтижесінде жүре пайда болған генетикалық бұзылыстар жатыр [4,6,10].

Генетикалық немесе тұқым қуалаушы факторлар қан айналым жүйесі ауруларының дамуында маңызды орын алады, сондықтан медицинадағы қазіргі ғылыми зерттеулерде аурулардың даму қаупін арттыратын полиморфты үлескілерді (гендердің бірлікті нуклеотидтік орын алмасуы, SNP – single nucleotide polymorphism, бір нуклеотидтің екіншісін алмастыруы), анықтайтын молекулярлық-генетикалық талдау әдісіне үлкен мән берілуде. [1,16,24,44]

Нүктелік мутациялар, яғни т.е. гендер полиморфизмдері, гендердің промоторлы аумағында экзонда да, интронда да әртүрлі жиілікте кездеседі. Экзондарда полиморфизмдер сирек кездеседі (барлық анықталатын нүктелік мутациялардың мөлшермен 5%-ы), себебі олардың көбі ДНҚ репарациясы мен табиғи іріктелу кезінде жойылады [36]

Кез келген геннің жеке полиморфизмі популяциядағы аурудың жалпы қаупінің 1–8% түсіндіреді, бұл аз көрінгенмен, осындай генетикалық қауіп факторларының бірлескен әсері жалпы қауіптің 20–70% құрауы мүмкін [11].

Радиация және өндірістік улы заттар тура мутагенді әсер етіп, ДНҚ нуклеотидтерінің нүктелік алмасуына әкеледі, нәтижесінде әртүрлі аурулар дамиды. Артериалды гипертония дамуына қатысатын ген-кандидаттар спектрі кең, олар метаболикалық және гомеостаз жүйелерін реттейді, оларда болатын бұзылыстар жүрек-тамыр ауруларына әкеледі.

Ангиотензиноген гені (AGT), ангиотензиногенді (AGT) анықтайтын, негізінен бауырда, май тіндерінің адипоциттерінде түзілетін молекулалық салмағы 62-65 кДа болатын α-глобулин фракциясының сарысулық ақуызы [7, 9, 19].

AGT гені қан айналым жүйесі ауруларының дамуының әртүрлі патофизиологиялық механизмдеріне қатысуы AGT генінің промоторлы және құрылымдық аумағында SNP зерттеуге қызығушылықты арттырды [2, 3, 12, 22].

Ангиотензиндер – әсері кең спектрлі физиологиялық белсенді пептидтер.

Ангиотензин тобының пептидтері артериялық қан қысымының деңгейін (вазопрессорлы әсері) және бүйректік сүзілуді, су-тұз алмасуын реттейді. Ренин әсерінен ангиотензиногеннен ангиотензин I декапептиді бөлінеді де, ангиотензин II түзіледі. Ангиотензиногеннің әртүрлі генетикалық нұсқалары ангиотензин II-нің әртүрлі физиологиялық белсенділігін анықтайды.

AGT генінің отызға жуық полиморфты нұсқалары белгілі, оның ішінде M235T және T174M кеңінен зерттелген [44]. Еуропалық популяцияда T174M генотипі 10-15%, M235T генотипі 15-20% жиілікте кездеседі. Қан айналым жүйесі ауруларының дамуымен байланысты AGT генінің әртүрлі полиморфизмдерін анықтау бойынша көптеген зерттеулер жүргізілді.

Liu және т.б., артериялық гипертония кезінде AGT генінің алты полиморфизмін – промотор аумағында 217GA, -152GA, 20AC-, -6GA, 2экзонда T174M және M235T зерттеді. Нәтижесінде 152A, 20C, 6A және 235T аллелдері бақылау тобына қарағанда артериялық гипертониямен науқастарда жиі кездесті. Chen және т.б., AGT генінің екінші экзондағы полиморфизм артериялық гипертония дамуымен байланысты екендігін анықтады [15, 29].

Sethi AA және т.б., тексерілгендер арасында 235TT аллелі болуы қан құрамындағы ангиотензиноген мөлшерінің 5–10%-ға жоғарылауымен және еуропалықтарда систолалық және диастолалық артериялық қан қысымының 10–20% көтерілуімен байланысты болғандығын көрсетті [37].

Кейбір зерттеулер қан құрамындағы плазмалық ангиотензиноген мөлшерінің жоғарылауы AGT гені мутациясымен байланысты көрсетпеді [20, 34, 38].

Үш этникалық топтарда (еуропалық, монғолдық, негрлік) жүргізілген мета-талдау (MT) еуропалықтар мен Азия тұрғындарында ангиотензиноген генінің (AGT) M235T аллелімен артериялық гипертония даму қаупі арасында байланысты анықтады [35, 39].

AGT генінің 235T полиморфизмі қан айналым жүйесі ауруларының дамуын болжауда тек аздаған этникалық топтарда, оның ішінде арабтарда, Шығыс Азия тұрғындарында және еуропалық үш популяцияда: Германия, Голландия, Жаңа Зеландияда маңызды [27, 42, 45].

Сондықтан AGT генінің 235T полиморфизмі таралу жиілігін зерттелетін тұрғындардың этникалық ерекшеліктерін ескере отырып анықтаған дұрыс.

Эндотелий дисфункциясы – артериалды гипертония патогенезінде басым орын алады. NO-синтаза (eNOS) тамыр тонусы мен қан қысымын реттеуге қатысады. Азот тотығы ЖИА патогенезіндегі орны: тегіс бұлшықет клеткаларының пролиферациясын тежейді, тромбоциттердің агрегациясында протекторлы әсер көрсетеді, эндотелийге лейкоциттердің жабысуын тежейді [31].

Эндотелий дисфункциясының маркерлері ретінде NO-синтаза ферментінің полиморфизмін зерттеу маңызды. Эндотелиалды NO-синтаза (eNOS) генін эндотелийдің NO түзуіне қатысатын фермент анықтайды. eNOS анықтайтын ген 7q35–36 хромосомасында орналасқан және 26 экзоннан тұрады [32]. eNOS генінің промоторы бірнеше доменнен тұрады, сондықтан бірқатар транскрипция факторларымен реттеледі [46]. Бүгінгі таңда eNOS генінің 11 нүктедегі полиморфизмі белгілі, олардың сегізі жүрек тамыр ауруларының қауіп факторлары ретінде зерттелген [21, 33, 43]. Ең жақсы зерттелген 4a/b 4-ші интрон полиморфизмі, 7-ші экзонның G894T (Glu298Asp) полиморфизмі және eNOS гені промоторының T-786C полиморфизмі [13, 17].

Тәжірибеде eNOS генінің 786 промоторында C аллелі болуы оның белсенділігін 52%-ға төмендетеді, нәтижесінде қалыптасқан eNOS жетіспеушілігі азот тотығының түзілуі мен босауының төмендеуіне әкеледі [23, 26, 28, 30].

M. Nakayama және т.б., зерттеуінде T-786C мутациясы коронарлы тарылумен байланысты болып, көбінесе ангиограммада тәжді артерияларда органикалық тарылуы жоқ миокард инфарктімен науқастарда жиі кездесті [25, 32].

Бірқатар зерттеулер C-786T полиморфизмінің украиндықтарда миокард инфарктімен, еуропалықтарда артериалды гипертония даму қаупінің артуымен, афроамерикандықтарда жүрек-жетіспеушілігімен байланысын көрсетті.

7-ші экзон (Glu298Asp) полиморфизмі NOS3 генінің 894 нүктесінде гуаниннің тимидинмен алмасуы, глутаминнің аспаргинмен 298 –ші нүктеде орнын басуына әкеледі. Артериалды гипертониямен ауыратын науқастарда сау

адамдармен салыстырғанда 298Asp аллелінің таралу жиілігінің артуы жапон популяциясында анықталды [14].

Ю.В. Котовской және т.б., Мәскеу тұрғындарында eNOS генінің 4a/4b полиморфизмінің артериалды гипертония мен қант диабетімен ауыратын науқастарда миокард инфаркті мен ми қан айналымының жіті бұзылуымен бірге жүретінін көрсетті [5].

Бүгінгі таңда eNOS генінің артериалды гипертониямен дамуында, жүрек ремоделденуіндегі орны әрі қарай зерттеуді қажет етеді.

Эндотелин-1ді анықтайтын EDN1 гені, 6p24-23 хромосомасында орналасқан. Эндотелин-1 (EDN1) генін тамыр эндотелийі гомеостазында маңызды орын алатын ақуыз анықтайды. Бұл ақуыз ангиотензин сияқты тамыр тарылтушы әсерге ие. Эндотелин коллаген жиналуын арттырады, миофибробластар мен фибробластар митогенезін ынталандырады.

EDN1 генінің полипептидті тізбекте (G → A) аминқышқылы аспарагиннің (Asn) лизинге (Lys) 198 орында ауысып артериалды гипертонияның дамуына әкелетін полиморфизмі жақсы зерттелген.

Клетка өскіндерінде, Lys198Asn полиморфизмі клеткалық супернатанттағы EDN1 мөлшеріне әсер етпейтінін, бірақ TT генотипі бар артериалды гипертониямен науқастарда қан құрамында пептид мөлшері, GG генотипімен науқастарға қарағанда жоғары болды [40].

Lys198Asn аминқышқылының алмасуына әкелетін полиморфизм, көбінесе жүрек тамыр ауруларымен бірге жүреді. Panoulas және т.б., TT генотипінің артериялық гипертензияның даму қаупін 3 есе (OR = 2,89; 95%CI: 1,02 – 8,19) жоғарылататынын көрсетті [3].

Сонымен артериалды гипертонияның мультифакторлы тегі әртүрлі молекулалық механизмдердің іске асуына қатысатын түрлі гендер полиморфизмдеріне байланысты. Бұл қан қысымының жоғарылауына айқын әсер ететін гендерді анықтау үшін зерттеулер жүргізуді жалғастыруды талап етеді.

Әдебиеттер:

1. Ахадов Ш. В. и др., Роль и целевой уровень отдельных компонентов ренин - ангиотензин - альдостероновой системы в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией //

Российский кардиологический журнал. 2009. № 3. С. 26-33.

2. Елисеєва Ю. Е. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль // Вопросы медицинской химии. 2001. №1. С. 15-21.

3. Калакуток З. Н. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и риск развития эссенциальной гипертонии у адыгов и русских: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Уфа. 2002. 144 с.

4. Кудряшова О. Ю. Молекулярные механизмы тромбогенеза // Кардиология. 2012. №12. С. 45-56.

5. Котовская Ю. В. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и гена эндотелиальной NO-синтазы и макрососудистые осложнения при сахарном диабете типа 2 // Артериальная гипертония. 2002. № 3. С. 86–90.

6. Максимов В. Н., Куликов И. В., Устинов С. Н., Иванова А. А., Новоселов В. П., Савченко С. В. Ассоциация полиморфизма гена SREBF2 с внезапной сердечной смертью. // Бюллетень СО РАМН. 2011. Т. 31. № 5. С. 14-18.

7. Минушкина Л. О., Затейщиков Д. А., Сидоренко Б. А. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертонии // Кардиология. 2000. № 3. С. 68-76.

8. Мусаханова А. К., Ковзель Е. Ф., Секербаев А. Х. Влияние поведенческих факторов риска на формирование ишемической болезни сердца и гипертонической болезни у населения, проживающего на территориях, прилегающих к Семипалатинскому ядерному полигону // Центрально-Азиатский научно-практический журнал по общественному здравоохранению. Алматы. 2008. Том 7. № 1. С. 22-31.

9. Преображенский Д. В. и др. Физиология и фармакология ренин-ангиотензиновой системы // Кардиология. 1997. № 11. С. 91-95.

10. Решетников Е. А., Акулова Л. Ю., Батлуцкая И. В. Молекулярно-генетические механизмы функционирования сердечно-сосудистой системы и роль ренин-ангиотензиновой системы в обеспечении сердечно-сосудистых реакций в организме // Серия Медицина. Фармация. 2013. №11 (154) С. 179-184.

11. Тугуз А. Р., Агаджанян Н. А., Лысенков С. П., Муженя Д. В., Ожева Р. Ш., Анохина Е. Н., Ашканова Т. М. Частоты Met235thr, Thr174met Полиморфизмов Гена Ангиотензиногена (Agt) И A1166c Аллели Рецептора I Типа Гена Ангиотензиногена-2 (Agt2r1) в этнических группах населения г. Майкопа (Республика Адыгея) // Современные проблемы науки и образования. 2011. № 3 С. 31-36.

12. Aggarwal P. K., Jain V., Jha V. Endothelial nitric oxide synthase, angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms in hypertensive disorders of pregnancy // Hypertens Res. 2010. Vol. 33. N 5. P. 473 - 477.

13. Alvarez R., Gonzalez P., Batalla A. et al. Association between the NOS3 (-786 T/C) and the ACE (I/D) DNA genotypes and early coronary artery disease // Nitric Oxide. 2001. N 5(4). P. 343–348.

14. Asai T., Ohkubo T., Katsuya T., et al. Endothelin-1 gene variant associates with blood pressure in obese Japanese subjects // Am J Hypertension 2001. N 38. P. 1321-1324.

15. Chen P., Jiang Y. F., Cheng K. Meta-analysis on the association 26 of AGT M235T polymorphism and essential hypertension in Chinese population // Zhonghua. 2003. N 24. P. 711-714.

16. Cheng X., Xu G. Association between aldosterone synthase CYP11B2 polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis // Kidney Blood Press. Res. 2009. Vol. 32. N 2. P. 128-140.

17. Casas J. P., Bautista L. E., Humphries S. E., Hingorani A. D. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects // Circulation. 2004. N 109(11). P. 1359–1365.

18. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. 2003. V. 21. P. 1011.

19. Goodfriend T. I., Elliot M. E., Catt K. J. Angiotensin receptors and their antagonists // New Engl. J. Med. 1996. N. 334. P. 1649-1654.

20. Gardemann A. et al. Angiotensinogen T174M and M235T gene polymorphisms are associated with the extent of coronary atherosclerosis // Atherosclerosis. 1999. N. 145. P. 309-314.

21. *Hyndman M. E., Parsons H. G., Verma S. et al.* The T-786C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension // *Hypertension*. 2002. N 39(4). P. 919–922.
22. *He J. et al.* Genetic variants in the renin-angiotensin-aldosterone system and blood pressure responses to potassium intake // *J Hypertens*. 2011. Vol. 29. N. 9. P. 1719-1730.
23. *Harrison D. G.* Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction // *J. Clin. Invest.* 1997. N. 100(9). P. 2153–2157.
24. *Hamelin B. A. et al.* Increased risk of myocardial infarction associated with angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is age dependent // *J Clin Pharmacol*. 2011. Vol. 51.N. 9. P. 1286-1292.
25. *Hibi K., Ishigami T., Tamura K. et al.* Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction // *Hypertension*. 1998. Vol. 32. N 3. P. 521-526
26. *Jeerooburkhan N., Jones L. C., Bujac S. et al.* Genetic and environmental determinants of plasma nitrogen oxides and risk of ischemic heart disease // *Hypertension*. 2001. N 38(5). P. 1054–1061.
27. *Katsuya T. et al.* Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease // *Lancet*. 1995. N. 345. P. 1600-1603.
28. *Luscher T. F., Tschudi M. R., Wenzel R. R., Noll G.* Endothelial dysfunction and nitrogen monoxide (NO; nitric oxide) // *Internist (Berl.)*. 1997. N. 38(5). P. 411–419.
29. *Liu J. B.* The relationship between polymorphism of angiotensinogen gene and essential hypertension // *Chinese Journal of Epidemiology*. 2000. N. 21. P. 407-409.
30. *Mehta J. L., Li D. Y.* Inflammation in ischemic heart disease: response to tissue injury or a pathogenetic villain? // *Cardiovasc. Res*. 1999. N. 43(2). P. 291–299.
31. *Marsden P.A., Heng H.H., Scherer S.W. et al.* Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene // *J. Biol. Chem.* N. 1993. N. 268(23). P. 17478–17488.
32. *Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al.* T(-786)C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis // *Am. J. Cardiol*. 2000. N. 86(6). P. 628–634.
33. *Poirier O., Mao C., Mallet C. et al.* Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene – no consistent association with myocardial infarction in the ECTIM study // *Eur. J. Clin. Invest.* 1999. N. 29(4). P. 284–290.
34. *Reinhardt D. et al.* A common variant of the angiotensinogen gene and the risk of coronary artery disease in a German population // *Pharmazie*. 2000. N. 55. P. 69-71.
35. *Rotimi C. et al.* Angiotensinogen gene in human hypertension. Lack of an association of the 235T allele among African Americans // *Hypertension*. 1994. N. 24. P. 591-594.
36. *Simbirtsev A. S.* Functional polymorphism of genes of inflammation regulatory molecules // *Cytokines and inflammation*. 2005. N. 1. P. 35-40.
37. *Sethi A. A., Nordestgaard B. G., Agerholm-Larsen B. et al.* Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study // *Hypertension*. 2001. N. 3. P. 875-881.
38. *Sethi A. A. et al.* Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease // *Hypertension*. 2003. N. 6. P. 102-111.
39. *Schmidt S. et al.* Association of M235T variant of the angio-tensinogen gene with familial hypertension of early onset // *Nephrol. Dial. Transplant*. 1995. N.7. P. 1145-1148.
40. *Tiret L., Poirier O., Hallr V., et al.* The Lys198Asn polymorphism in the endothelin-1 gene is associated with blood pressure in overweight people // *Hypertension*. 1999. N. 33. P. 1169-1174.
41. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva. World Health Organization. 2011. P. 221.
42. *Wenzel K. et al.* Relationship of polymorphisms in the renin-angiotensin system and in E-selectin of patients with early severe coronary heart disease // *J. Mol. Med*. 1997. N. 75. P. 57-61.
43. *Wang X. L., Wang J.* Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease // *Molec. Genet. and Metabol*. 2000. N. 70(4). P. 241–251.
44. *Zafarmand M. H., Nijdam M. E., Franx A. et al.* The angiotensinogen gene M235T polymorphism and development of preeclampsia/eclampsia: a meta-analysis and meta-regression of observational studies // *J. Hypertens*. 2008. Vol. 26. P. 1726-1734.
45. *Zafarmand H. M. et al.* The M235T Polymorphism in the AGT Gene and CHD Risk:

Evidence of a Hardy-Weinberg Equilibrium Violation and Publication Bias in a Meta-Analysis // *Cardio. J. S.* 2008. N. 15. P. 25-30.

46. Zhang R., Min W., Sessa W. C. Functional analysis of the human endothelial nitric oxide synthase promoter. Sp1 and GATA factors are necessary for basal transcription in endothelial cells // *J. Biol. Chem.* 1995. N. 270(25). P. 15320–15326.

References:

1. Akhadov Sh.V. i dr. Rol' i tselevoi uroven' ot del'nykh komponentov renin - angiotenzin - al'dosteronovoi sistemy v razvitiy serdechno-sosudistyykh oslozhneniy u bol'nykh arterial'noi gipertenziei [The role and the target level of the individual components of the renin - angiotensin - aldosterone system in the development of cardiovascular complications in patients with hypertension]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Cardiology Journal]. 2009, 3. pp. 26-33. [in Russian]

2. Eliseeva Yu. E. Angiotenzin-prevrashchayushchii ferment, ego fiziologicheskaya rol' [Angiotensin-converting enzyme, its physiological role]. *Voprosy meditsinskoi khimii* [Problems of Medical Chemistry]. 2001, 1, pp. 15-21. [in Russian]

3. Kalakutok Z. N. *Polimorfizm genov renin-angiotenzin-al'dosteronovoi sistemy i risk razvitiya essentsial'noi gipertonii u adygov i russkikh: avtoreferat dis. ... kand. med. nauk.* Ufa [Polymorphism of genes of the renin-angiotensin-aldosterone system and the risk of essential hypertension in the Adygs and Russian. Kand. Diss]. 2002, 144 p.

4. Kudryashova O. Yu. Molekulyarnye mekhanizmy trombogeneza [Molecular mechanisms of thrombogenesis]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2012, 12, pp. 45-56. [in Russian]

5. Kotovskaya Yu. V. i dr. Polimorfizm genov renin-angiotenzinovoi sistemy i gena endotelial'noi NO-sintazy i makrososudistye oslozhneniya pri sakharnom diabete tipa 2 [Polymorphism of genes of the renin-angiotensin system gene and endothelial NO-synthase and macrovascular complications in type 2 diabetes]. *Arterial'naya gipertenziya* [Am J Hypertension]. 2002, 3, pp. 86–90. [in Russian]

6. Maksimov V. N., Kulikov I. V., Ustinov S. N., Ivanova A. A., Novoselov V. P., Savchenko S. V. Assotsiatsiya polimorfizma gena SREBF2 s vnezapnoi serdechnoi smert'yu [Association of polymorphism SREBF2 with sudden cardiac

death]. *Byulleten' SO RAMN* [Bulletin SB RAMS]. 2011, 5. pp. 14-18. [in Russian]

7. Minushkina L.O., Zateishchikov D.A., Sidorenko B.A. Geneticheskie aspekty regulyatsii endotelial'noi funktsii pri arterial'noi gipertonii [Genetic aspects of the regulation of endothelial function in patients with arterial hypertension]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2000, 3, pp. 68-76. [in Russian]

8. Musakhanova A. K., Kovzel' E. F., Sekerbaev A. Kh. Vliyanie povedencheskikh faktorov riska na formirovanie ishemicheskoi bolezni serdtsa i gipertonicheskoi bolezni u naseleniya, prozhivayushchego na territoriyakh, prilegayushchikh k Semipalatinskomu yadernomu poligonu [Effect of behavioral risk factors in the formation of coronary heart disease and hypertension in the population living in areas adjacent to the Semipalatinsk nuclear test site]. *Tsentral'no-Aziatskii nauchno-prakticheskii zhurnal po obshchestvennomu zdravookhraneniyu* [The Central Asian scientific and practical journal in public health]. Almaty 2008, 1, pp. 22-31. [in Russian]

9. Preobrazhenskii D.V. i dr. Fiziologiya i farmakologiya renin-angiotenzinovoi sistemy [Physiology and Pharmacology of the renin-angiotensin system]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 1997, 11, pp. 91-95. [in Russian]

10. Reshetnikov E. A., Akulova L. Yu., Batlutskaya I. V. Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy funktsionirovaniya serdechno-sosudistoi sistemy i rol' renin angiotenzinovoi sistemy v obespechenii serdechno-sosudistyykh reaktsii v organizme. [Molecular genetic mechanisms of the cardiovascular system and the role of the renin-angiotensin system in the maintenance of cardiovascular reactions in the body]. *Seriya Meditsina. Farmatsiya* [Medical series. Pharmacy]. 2013, 11 (154), pp. 179-184. [in Russian]

11. Tuguz A. R., Agadzhanyan N. A., Lysenkov S. P., Muzhenya D. V., Ozheva R. Sh., Anokhina E. N., Ashkanova T. M. Chastoty Met235thr, Thr174met Polimorfizmov Gena Angitenzinogena (Agt) I A1166c Alleli Retseptora I Tipa Gena Angitenzinogena-2 (Agt2r1) v etnicheskikh gruppakh naseleniya g. Maikopa (Respublika Adygeya) [Frequencies Met235thr, Thr174met gene polymorphism Angitenzinogena (Agt) and A1166c alleles Type I Receptor Gene Angitenzinogena-2 (Agt2r1) in ethnic groups in Maikop (Republic of Adygea)]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems

of science and education]. 2011, 3, pp. 31-36. [in Russian]

12. Aggarwal P. K., Jain V., Jha V. Endothelial nitric oxide synthase, angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Res.* 2010, 5, pp. 473 - 477.

13. Alvarez R., Gonzalez P., Batalla A. et al. Association between the NOS3 (-786 T/C) and the ACE (I/D) DNA genotypes and early coronary artery disease. *Nitric Oxide.* 2001, 5(4), pp.343-348.

14. Asai T., Ohkubo T., Katsuya T., et al. Endothelin-1 gene variant associates with blood pressure in obese Japanese subjects. *Am J Hypertension.* 2001, 38, pp. 1321-1324.

15. Chen P., Jiang Y. F., Cheng K. Meta-analysis on the association of AGT M235T polymorphism and essential hypertension in Chinese population. *Zhonghua.* 2003, 24, pp. 711-714.

16. Cheng X., Xu G. Association between aldosterone synthase CYP11B2 polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis. *Kidney Blood Press. Res.* 2009, 2, pp. 128-140.

17. Casas J. P., Bautista L. E., Humphries S. E., Hingorani A. D. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation.* 2004, 109(11), pp. 1359-1365.

18. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertension.* 2003, 21, pp. 1011.

19. Goodfriend T. I., Elliot M. E., Catt K. J. Angiotensin receptors and their antagonists. *New Engl. J. Med.* 1996, 334, pp. 1649-1654.

20. Gardemann A. et al. Angiotensinogen T174M and M235T gene polymorphisms are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1999, 145, pp. 309-314.

21. Hyndman M. E., Parsons H. G., Verma S. et al. The T-786C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension. *J Hypertension.* 2002, 39(4), pp. 919-922.

22. He J. et al. Genetic variants in the renin-angiotensin-aldosterone system and blood pressure responses to potassium intake. *J Hypertension.* 2011, 9, pp. 1719-1730.

23. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J. Clin. Invest.* 1997, 100(9), pp. 2153-2157.

24. Hamelin B. A. et al. Increased risk of myocardial infarction associated with angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is age dependent. *J Clin Pharmacol.* 2011, 9, pp. 1286-1292.

25. Hibi K., Ishigami T., Tamura K. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *J. Hypertension.* 1998, 3, pp. 521-526.

26. Jeerooburkhan N., Jones L. C., Bujac S. et al. Genetic and environmental determinants of plasma nitrogen oxides and risk of ischemic heart disease. *J. Hypertension.* 2001, 38(5), pp. 1054-1061.

27. Katsuya T. et al. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet.* 1995, 345, pp. 1600-1603.

28. Luscher T. F., Tschudi M. R., Wenzel R. R., Noll G. Endothelial dysfunction and nitrogen monoxide (NO; nitric oxide). *Internist (Berl.).* 1997, 38(5), pp. 411-419.

29. Liu J. B. The relationship between polymorphism of angiotensinogen gene and essential hypertension. *Chinese Journal of Epidemiology.* 2000, 21, pp. 407-409.

30. Mehta J. L., Li D. Y. Inflammation in ischemic heart disease: response to tissue injury or a pathogenetic villain? *Cardiovasc. Res.* 1999, 43(2), pp. 291-299.

31. Marsden P. A., Heng H. H., Scherer S. W. et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J. Biol. Chem. N.* 1993, 268(23), pp. 17478-17488.

32. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T(-786)C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis. *Am. J. Cardiol.* 2000, 86(6), pp. 628-634.

33. Poirier O., Mao C., Mallet C. et al. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene - no consistent association with myocardial infarction in the ECTIM study. *Eur. J. Clin. Invest.* 1999, 29(4), pp. 284-290.

34. Reinhardt D. et al. A common variant of the angiotensinogen gene and the risk of coronary artery disease in a German population. *Pharmazie.* 2000, 55, pp. 69-71.

35. Rotimi C. et al. Angiotensinogen gene in human hypertension. Lack of an association of the 235T allele among African Americans. *Hypertension*. 1994, 24, pp. 591-594.
36. Simbirtsev A. S. Functional polymorphism of genes of inflammation regulatory molecules. *Cytokines and inflammation*. 2005, 1, pp. 35-40.
37. Sethi A. A., Nordestgaard B. G., Agerholm-Larsen B. et al. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Hypertension*. 2001, 3, pp. 875-881.
38. Sethi A. A. et al. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension*. 2003, 6, pp. 102-111.
39. Schmidt S. et al. Association of M235T variant of the angio-tensinogen gene with familial hypertension of early onset. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1995, 7, pp. 1145-1148.
40. Tiret L., Poirier O., Hallrt V., et al. The Lys198Asn polymorphism in the endothelin-1 gene is associated with blood pressure in overweight people. *Hypertension*. 1999, 33, pp. 1169-1174.
41. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva. *World Health Organization*. 2011, pp. 221.
42. Wenzel K. et al. Relationship of polymorphisms in the renin-angiotensin system and in E-selectin of patients with early severe coronary heart disease. *J. Mol. Med.* 1997, 75, pp. 57-61.
43. Wang X. L., Wang J. Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease. *Molec. Genet. and Metabol.* 2000, 70(4), pp. 241-251.
44. Zafarmand M. H., Nijdam M. E., Franx A. et al. The angiotensinogen gene M235T polymorphism and development of preeclampsia / eclampsia: a meta-analysis and meta-regression of observational studies. *J. Hypertens.* 2008, 26, pp. 1726-1734.
45. Zafarmand H. M. et al. The M235T Polymorphism in the AGT Gene and CHD Risk: Evidence of a Hardy-Weinberg Equilibrium Violation and Publication Bias in a Meta-Analysis. *Cardio. J. S.* 2008, 15, pp. 25-30.
46. Zhang R., Min W., Sessa W.C. Functional analysis of the human endothelial nitric oxide synthase promoter. Sp1 and GATA factors are necessary for basal transcription in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 1995, 270(25), pp. 15320-15326.

Контактная информация:

Маркабаева Акбаян Мейргазыевна - PhD докторант 3 года обучения по специальности «Медицина», Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: 071400, г. Семей, ул. Аймаутова 84, кв. 34

E-mail: akbaian-mark@mail.ru

Телефон: 8-701-423-93-99