УДК 616.12-008.331.1-036:575

# ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТЕТАЗЫ ПРИ КОНТРОЛИРУЕМОЙ И НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**В.И. Рузов[1], Н.В. Олезов[1], М.А. Мельникова[1], М.В. Крестьянинов[2], Д.Ю. Скворцов[2], Е.В. Щипанова[1]**

*[1]Ульяновский государственный университет,*
*[2]Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн*

Изучение связи суточного профиля артериального давления с полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой системы (ACE, AGTR1) и эндотелиальной NO-синтетазы (e-NOS3) у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией показало наличие генетической детерминированности суточного профиля артериального давления, ассоциацию генотипа 4b/4b и аллеля 4b с контролируемой артериальной гипертензией, наличие ассоциаций аллеля D, генотипа DD и генотипа 4a/4b гена NO-синтетазы с суточным профилем non-dipper. Суточный профиль over-dipper у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией ассоциирован с аллелем C генотипа AC гена AGTR1, а у пациентов с контролируемой артериальной гипертонией – с аллелем A генотипа AA гена AGTR1.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, неконтролируемая артериальная гипертония, суточный профиль, артериальное давление, NO-синтетаза, ангиотензинпревращающий фермент, ангиотензин-1.

**Введение.** Наследственные факторы риска являются наиболее значимыми среди предикторов артериальной гипертонии (АГ), они определяют развитие, течение и прогноз заболевания. Более того, во многих исследованиях [22, 26, 28, 41] установлено, что полиморфизм ряда генов оказывает влияние на течение и осложнения АГ в большей степени, чем на ее развитие. Изучению генетического полиморфизма ключевых компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (ренина, AGT, ACE) посвящено значительное количество исследований [13–15, 26, 29, 36, 38].

Известно, что полиморфизм гена ACE обусловлен наличием или отсутствием Alu-повтора – вставки длиной в 278 пар нуклеотидов, локализованной в 16-м интроне [21]. Лиц, имеющих этот повтор, обозначают как носителей инсерции (I-аллель); при отсутствии этого повтора – как имеющих делецию (D-аллель). В популяции гомозиготы по I-аллелю (генотип II) и гомозиготы по D-аллелю (генотип DD) распределены поровну – по 25 %, а гетерозиготы (генотип ID) составляют 50 %. Установлено, что активность ACE у носителей генотипа II – наименьшая, у носителей генотипа DD – в два раза выше, а носители гетерозиготы (генотип ID) имеют промежуточную активность этого фермента [10, 11, 32, 37]. Во Фремингемском исследовании [19] было показано, что у мужчин генетический полиморфизм ACE достоверно влияет на вариабельность АД, а у лиц с генотипом DD уровень диастолического АД несколько выше по сравнению с носителями генотипа II, тогда как у женщин подобных зависимостей выявлено не было [12, 42, 43].

В генетических исследованиях [18, 36, 40] была обнаружена связь D-аллеля гена ACE с ГЛЖ у больных с АГ. Вне зависимости от пола пациента гомозиготное (DD) и гетерозиготное (ID) состояния сочетаются с эхокардиографическими показателями ГЛЖ. При этом частота D-аллеля у этих больных была выше, чем у лиц без ГЛЖ – D-аллель является маркером ГЛЖ независимо от пола. Высказано предположение, что D-аллель гена коррелирует с содержанием ACE и A II и,

контролируя рост гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов, определяет степень ГЛЖ. Следовательно, D-аллель гена ACE обусловливает не только функциональное состояние РАС, обеспечивающее высокий уровень АД, но и развитие ГЛЖ [30]. По некоторым наблюдениям [27], ГЛЖ связана и с гиперактивностью симпатической нервной системы, а симпатикотония является независимым от уровня АД патогенетическим и, возможно, генетическим фактором развития ГЛЖ [9]. В последнее десятилетие появились исследования, в которых отрицается вклад I/D-полиморфизма гена ACE в развитие АГ [25, 35]. Одновременно с этим доказана связь D-аллелей с риском злокачественной формы АГ, при которой DD-генотип ACE встречался более чем в 2 раза чаще, чем при доброкачественной форме [39]. Интерес представляют данные о взаимовлиянии генотипа DD, избыточной массы тела (МТ) и возникновения АГ. У носителей генотипа DD отмечено значительно большее снижение АД после уменьшения МТ [31]. Ранее сообщалось, что I/D-полиморфизм гена ACE ассоциирован с АГ, ИМ и гипертрофией левого желудочка: существенное повышение частоты встречаемости генотипа DD и снижение доли генотипа II у больных по сравнению с контролем в ряде популяций, включая и русскую [5, 39]. Получены данные о наличии ассоциации между полиморфизмом гена AGTR1 и АГ в московской популяции, причем аллель A и генотип AA ослабляют риск раннего развития АГ, а аллель C и остальные варианты генотипов, напротив, способствуют этому [6].

Оксид азота (NO) – эндотелиальный фактор релаксации [33] – играет важную роль в регуляции тонуса кровеносных сосудов (вазодилатация) и тромбогенеза [34]. Снижение содержания NO ведет к нарушению нормальной деятельности сосудов и вазомоторики, усилению процессов тромбообразования и атерогенеза [17]. Эндотелиальная NO-синтетаза является продуктом гена NOS3, расположенного на хромосоме 7q36 [23]. Среди генов, кодирующих NO-синтетазу, наиболее вероятным кандидатом на участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний является именно ген NOS3. В интроне 4 данного гена расположен минисателлит ecNOS 4a/4b, насчитывающий два аллеля, которые состоят из 4 (аллель 4a) или 5 (аллель 4b) тандемных повторов [24]. У лиц, гомозиготных по редкому аллелю, повышен уровень нитратов и нитритов в крови, напрямую связанный со скоростью выработки NO эндотелием сосудов, что свидетельствует о потенциальной генетической роли генотипа 4a/4a как фактора риска развития атеросклероза и заболеваний, приводящих к нарушению нормальной выработки NO [8, 20, 24].

Изучение суточного профиля АД представляет значительный интерес, так как, с одной стороны, недостаточное ночное снижение АД (суточный профиль типа non-dipper) является предиктором формирования поражений органов-мишеней больных ГБ [1–4], повышения риска осложнений ГБ: инфаркта миокарда и мозгового инсульта [16], аритмий, развития хронической сердечной недостаточности и повышения смертности [7, 30]. С другой стороны, знание колебаний АД в течение суток важно для подбора адекватной гипотензивной терапии.

**Цель исследования.** Изучение частоты встречаемости и полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и эндотелиальной NO-синтетазы у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией.

**Материалы и методы.** В исследование включено 100 больных (50 женщин, средний возраст 52±7 лет, и 50 мужчин, средний возраст 49±9 лет). Критерии включения: 1) больные ГБ I–II стадий; 2) больные, не принимавшие регулярно гипотензивные препараты. Критерием исключения больных являлось наличие у них: 1) симптоматической артериальной гипертензии; 2) аритмий; 3) бронхиальной астмы; 4) сахарного диабета. Группу контроля составили 50 здоровых добровольцев (средний возраст 42±1 год).

После отмывочного периода, равного 5 периодам полураспада гипотензивного препарата, больным проводилось суточное мониторирование АД с использованием мониторов CardioTens (НПО «Петр Телегин», Россия). Регистрацию АД выполняли по стандартной методике с интервалами 15 мин в

дневное время и 30 мин в ночное. Для определения суточного профиля АД рассчитывали показатель степени ночного снижения АД (СНС АД). Идентификацию аллелей и генотипов генов-кандидатов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе PolyChainll (Polygen, ФРГ) с последующим рестрикционным анализом. В качестве генов-кандидатов были выбраны: ген ангиотензиногена AGT, ген ангиотензин-превращающего фермента ACE и минисателлит eNOS4a/b гена NO-синтетазы NOS3.

Статистическую обработку проводили на персональном компьютере при помощи программы Microsoft Excel 7.0 и пакета прикладных программ Statistika 6.0. Наблюдаемые частоты встречаемости генотипов исследованных локусов проверяли на отклонение от равновесия Харди–Вейнберга по критериям c2 и G-статистики с помощью программы R×C (Rows × Columns). Сравнение распределения частот аллелей и генотипов в группах обследованных проводили с использованием точного критерия Фишера. Статистически достоверными считали различия при $p<0,05$. Относительный риск (RR – Relative Risk) вычисляли по формуле

$$RR=(a+0,5)\times(d+0,5)/(b+0,5)\times(c+0,5),$$

где a – число больных с наличием и b – с отсутствием данного аллеля среди больных; c и e – число здоровых с наличием и отсутствием данного аллеля соответственно; параметр 0,5 в этой формуле используется как поправка на малочисленность выборки. При RR=1 – нет ассоциации, RR>1 рассматривали как положительную ассоциацию заболевания с аллелем или генотипом («фактор риска») и RR<1 – как отрицательную ассоциацию («фактор устойчивости»). Для оценки достоверности различий использовали критерий Стьюдента для независимых выборок. При $p<0,05$ различия считались статистически значимыми.

**Результаты и обсуждение.** В зависимости от контролируемости АГ все пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 49 больных, достигших целевого уровня АД (контролируемая АГ (КАГ)), во вторую – 51 больной, не достигший целевого уровня при антигипертензивной терапии 3 препаратами продолжительностью 6 нед. (неконтролируемая АГ (НКАГ)). По СНС АД выделили 3 подгруппы: dipper (СНС АД 10–22 %) – 58 чел., non-dipper (СНС АД < 10 %) – 23 чел., over-dipper (СНС АД > 22 %) – 19 чел. Среди обследуемых не было пациентов с типом суточного профиля АД night-peaker (СНС АД < 0 %) (табл. 1).

*Таблица 1*

**Частота встречаемости типов суточного профиля АД у больных с АГ, чел. (%)**

| Тип суточного профиля АД | КАГ, n=49 | НКАГ, n=51 | Fisher exact p |
|---|---|---|---|
| **Dipper** | 35 (71,4) | 23 (45,1) | 0,007 |
| **Non-dipper** | 5 (10,2) | 18 (35,3) | 0,003 |
| **Over-dipper** | 9 (18,4) | 10 (19,6) | 0,539 |

Достоверных различий по полу, возрасту, длительности АГ не отмечено. Различия заключались в частоте встречаемости типов суточного профиля АД у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ: меньшая частота встречаемости (p=0,007) нормального суточного профиля (dipper) и преобладание (p=0,003) прогностически неблагоприятного суточного профиля non-dipper среди пациентов с неконтролируемой АГ. Статистически значимых различий по частоте распределения типа суточного профиля over-dipper в исследуемых группах пациентов не наблюдалось (p=0,539).

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов I/D-полиморфизма гена ACE у пациентов с АГ (табл. 2) показал наличие некоторых особенностей, имеющих характер тенденции: частота встречаемости генотипа DD и аллеля D у пациен-

тов с НКАГ вдвое превышала частоту их встречаемости у пациентов с КАГ. Генотип II и аллель I с одинаковой частотой встречались у пациентов как с контролируемой, так и с неконтролируемой АГ.

*Таблица 2*

**Частота встречаемости генотипов и аллелей генов-кандидатов у больных артериальной гипертонией**

| Ген | Маркер | Контрольная группа (n=50), ед. (%) | Контролируемая АГ (n=49), ед. (%) | RR | p | Неконтролируемая АГ (n=51), ед. (%) | RR | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ACE I/D | Генотип II | 14 (28) | 20 (40,8) | 1,74 | 0,129 | 21 (41,2) | 1,77 | 0,119 |
| | Генотип DD | 12 (24) | 6 (12,2) | 0,46 | 0,104 | 11 (21,6) | 0,87 | 0,478 |
| | Генотип ID | 24 (48) | 23 (47) | 0,92 | 0,538 | 19 (37,2) | 0,64 | 0,187 |
| | Аллель I | 52 (52) | 63 (64,3) | 1,65 | 0,054 | 61 (59,8) | 1,36 | 0,165 |
| | Аллель D | 48 (48) | 35 (35,7) | 0,6 | 0,054 | 41 (40,2) | 0,73 | 0,165 |
| AGTR1 A/C | Генотип AA | 27 (54) | 26 (53) | 0,96 | 0,543 | 20 (39,2) | 0,55 | 0,099 |
| | Генотип AC | 18 (36) | 19 (38,8) | 1,12 | 0,469 | 26 (51) | 1,82 | 0,094 |
| | Генотип CC | 5 (10) | 4 (8,2) | 0,8 | 0,513 | 5 (9,8) | 0,97 | 0,617 |
| | Аллель A | 72 (72) | 71 (72,5) | 1,02 | 0,535 | 66 (64,7) | 0,71 | 0,168 |
| | Аллель C | 28 (28) | 27 (27,5) | 0,97 | 0,535 | 36 (35,3) | 1,36 | 0,168 |
| 4a/4b eNOS | Генотип 4a/4a | 5 (10) | 3 (6,1) | 0,62 | 0,369 | 2 (3,9) | 0,41 | 0,21 |
| | Генотип 4b/4b | 22 (44) | 31 (63,3) | 2,91 | 0,042* | 28 (54,9) | 1,53 | 0,185 |
| | Генотип 4a/4b | 23 (46) | 15 (30,6) | 0,52 | 0,086 | 21 (41,2) | 0,82 | 0,387 |
| | Аллель 4a | 33 (33) | 21 (21,4) | 0,55 | 0,047* | 25 (24,5) | 0,66 | 0,119 |
| | Аллель 4b | 67 (67) | 77 (78,6) | 1,78 | 0,047* | 77 (75,5) | 1,5 | 0,119 |

**Примечание.** * – достоверные различия с группой контроля ($p<0,05$).

Известно, что генотип DD ассоциируется с высоким уровнем АД, обусловливает прогрессирование АГ, инициирует гипертрофию миокарда. Ген ACE (D-аллель) оказывает негативное влияние на суточный профиль АД и играет определенную роль в формировании типа центральной гемодинамики и ремоделировании сердца [7].

Оценка частоты распространения аллелей и генотипов гена AGTR1 показала снижение частоты встречаемости генотипа AA, аллелей A, C и высокий процент аллеля C у пациентов с неконтролируемой АГ. Известно, что ген сосудистого рецептора ангиотензина II определяет не только констриктивное действие, но и экспрессию фактора роста и пролиферацию гладкой мускулатуры. Аллель A, генотип AA, наоборот, ослабляют риск, а аллель C ассоциируется с формированием сосудодвигательной дисфункции эндотелия и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений [12]. У пациентов с АГ, несущих генотип CC, обнаружено утолщение стенки аорты и повышенное содержание холестерина в крови – факторы риска АГ и атеросклероза [12, 17].

При изучении частоты встречаемости аллелей 4a, 4b гена eNOS3 отмечено некоторое преобладание среди пациентов с неконтролируемой АГ генотипа 4a/4b и меньшую частоту генотипов 4a/4a и 4b/4b. Аллели 4a и 4b встречались практически с одинаковой час-

тотой у пациентов как с контролируемой, так и неконтролируемой АГ. К маркерам гипертонического сердца относят генотип 4a/4b гена NO-синтетазы; генотип 4a/4b и аллель 4a относятся к предрасполагающим, а генотип 4b/4b NO-синтетазы, аллель A и генотип AA гена AGTR1 – к защищающим предикторам АГ. Распределение полиморфизма генов-кандидатов ACE в зависимости от типа суточного профиля АД у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ представлено в табл. 3.

*Таблица 3*

**Частота встречаемости аллелей и генотипов гена ACE в зависимости от типа суточного профиля АД, ед. (%)**

| Генетический маркер | КАГ (n=49) | | | НКАГ (n=51) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Dipper (n=35) | Non-dipper (n=5) | Over-dipper (n=9) | Dipper (n=23) | Non-dipper (n=18) | Over-dipper (n=10) |
| **Генотип II** | 16 (45,7) | 2 (40) | 2 (22,2) | 12 (52,2) | 4 (22,2) | 5 (50) |
| **Генотип DD** | 4 (11,4) | 1 (20) | 1 (11,1) | 2 (8,7) | 9 (50) | 0 |
| **Генотип ID** | 15 (42,9) | 2 (40) | 6 (66,7) | 9 (39,1) | 5 (27,8) | 5 (50) |
| **Аллель I** | 47 (67,1) | 6 (60) | 10 (55,6) | 33 (71,7) | 13 (36,1) | 15 (75) |
| **Аллель D** | 23 (32,9) | 4 (40) | 8 (44,4) | 13 (28,3) | 23 (63,9) | 5 (25) |

Анализ распределения аллелей и генотипов по полиморфизму I/D гена ACE показал одинаковую встречаемость аллеля I и генотипа II у пациентов с КАГ и НКАГ при суточном профиле dipper. Следует отметить, что генотип DD у пациентов с суточным профилем dipper встречался реже как в группе пациентов с контролируемой, так и в группе с неконтролируемой АГ. В то же время, в отличие от данных других исследователей, у пациентов non-dipper с НКАГ нами выявлено преобладание аллеля D и генотипа DD.

Сравнительная оценка распределе-ния аллелей и генотипов гена AGTR1 (табл. 4) показала отсутствие различий по частоте их встречаемости у пациентов dipper с контролируемой и неконтролируемой АГ.

У пациентов over-dipper с КАГ отмечено преобладание генотипа AA и алле-ля A. Аллель C и генотип AC при суточном профиле over-dipper у пациентов с НКАГ встречались в 2 раза чаще, чем у пациентов с КАГ и аналогичным типом суточного профиля.

*Таблица 4*

**Частота встречаемости аллелей и генотипов гена AGTR1 в зависимости от типа суточного профиля АД, ед. (%)**

| Генетический маркер | КАГ (n=49) | | | НКАГ (n=51) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Dipper (n=35) | Non-dipper (n=5) | Over-dipper (n=9) | Dipper (n=23) | Non-dipper (n=18) | Over-dipper (n=10) |
| **Генотип AA** | 17 (48,6) | 3 (60) | 6 (66,7) | 14 (60,9) | 4 (22,2) | 2 (20)* |
| **Генотип AC** | 17 (48,6) | 2 (40) | 0 | 8 (34,8) | 14 (77,8) | 4 (40)* |
| **Генотип CC** | 1 (2,8) | 0 | 3 (33,3) | 1 (4,3) | 0 | 4 (40) |
| **Аллель A** | 51 (72,9) | 8 (80) | 12 (66,7) | 36 (78,3) | 22 (61,1) | 8 (40) |
| **Аллель C** | 19 (27,1) | 2 (20) | 6 (33,3) | 10 (21,7) | 14 (38,9) | 12 (60) |

**Примечание.** * – достоверные различия с группой over-dipper с КАГ ($p<0,05$).

Сравнительная оценка распределения аллелей 4a и 4b полиморфизма гена eNOS (табл. 5) показала редкую частоту встречаемости генотипа 4a/4a при всех типах суточного профиля АД у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ. У пациентов dipper, non-dipper и over-dipper с КАГ преобладали аллель 4b и генотип 4b/4b. У пациентов dipper и non-dipper с НКАГ выявлена аналогичная по частоте встречаемость аллеля 4b и генотипа 4b/4b, у over-dipper – генотипа 4a/4b и аллеля 4b.

*Таблица 5*

**Частота встречаемости аллелей и генотипов гена eNOS в зависимости от типа суточного профиля АД, ед. (%)**

| Генетический маркер | КАГ (n=49) | | | НКАГ (n=51) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Dipper (n=35) | Non-dipper (n=5) | Over-dipper (n=9) | Dipper (n=23) | Non-dipper (n=18) | Over-dipper (n=10) |
| **Генотип 4a/4a** | 1 (2,8) | 0 | 2 (22,2) | 2 (8,7) | 0 | 0 |
| **Генотип 4b/4b** | 24 (68,6) | 3 (60) | 4 (44,5) | 12 (52,2) | 14 (77,8) | 2 (20) |
| **Генотип 4a/4b** | 10 (28,6) | 2 (40) | 3 (33,3) | 9 (39,1) | 4 (22,2) | 8 (80)* |
| **Аллель 4a** | 12 (17,1) | 2 (20) | 7 (38,9) | 13 (28,3) | 4 (11,1) | 8 (40) |
| **Аллель 4b** | 58 (82,9) | 8 (80) | 11 (61,1) | 33 (71,7) | 32 (88,9) | 12 (60) |

**Примечание.** * – достоверные различия с группой over-dipper с КАГ ($p<0,05$).

**Выводы:**

1. Тип суточного профиля АД у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ является генетически детерминированным.
2. Выявлена ассоциация аллеля I, генотипа II гена ACE, аллеля 4b и генотипа 4b/4b гена NO-синтетазы у пациентов dipper и non-dipper независимо от контролируемости АД.
3. Суточный профиль АД non-dipper у пациентов с НКАГ ассоциирован с аллелем D, генотипом DD гена ACE и генотипом 4a/4b гена NO-синтетазы.
4. Суточный профиль АД у пациентов over-dipper с НКАГ ассоциирован с аллелем C генотипа AC гена AGTR1, а у пациентов с КАГ – с аллелем A генотипа AA гена AGTR1.

1. *Алмазов В. А., Арабидзе Г. Г., Белоусов Ю. Б.* Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации // Клиническая фармакология и терапия. 2000. Т. 9, № 5. С. 5–30.

2. *Бойцов С. А.* Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы // Артериальная гипертензия. 2002. Т. 8, № 5. С. 22–30.

3. *Волков В. С., Мазур Е. С.* Взаимосвязь циркадного ритма артериального давления и вторичных изменений сердца у больных гипертонической болезнью // Кардиология. 2000. № 3. С. 27–30.

4. *Горбаченков А. А., Поздняков Ю. М., Цветков В. В.* Артериальная гипертония. М., 1999. 50 с.

5. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с гипертонической болезнью, гипертрофией левого желудочка и развитием инфаркта миокарда в молодом возрасте / Л. М. Демуров [и др.] // Молекулярная биология. 1997. № 31(1). С. 59–62.

6. Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина и сердечно-сосудистые заболевания / Д. А. Чистяков [и др.] // Тер. архив. 2000. № 76(4). С. 30–35.

7. *Целуйко В. И., Карлов С. М.* Влияние вариабельности артериального давления на течение и прогноз инфаркта миокарда // Материалы науч.-практич. конф. «Атеросклероз и атеротромбоз: патогенез, клиника лечение». Харьков, 2003. 49 с.

8. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene / X. L. Wang [et al.] // Nat. Med. 1996. Vol. 2. P. 41–50.

9. Absence of association or genetic linkage between the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular mass / K. Lindpaintner [et al.] // New Engl. J. Med. 1996. Vol. 334. P. 1023–1028.

10. *Anderson J., Sylven C.* The DD genotype of the ACE-gene // Eur. Heart J. 1995. Vol. 16. P. 705–713.

11. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism in essential hypertension and nephroangiosclerosis / P. Fernandez-Lama [et al.] // Kidn. Int. 1998. Vol. 53. P. 1743–1747.

12. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism / S. Ahnve [et al.] // Eur. Heart J. 1995. Vol. 16. P. 470–476.

13. Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genotypes with left ventricular function and mass in patients with angiographically normal coronary arteries / M. Hamon [et al.] // Heart. 1997. Vol. 77, № 6. P. 502–505.

14. Assotiation of candidate loci angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme with severe hypertension: The family Heart Study / I. B. Boreki [et al.] // Amer. Epidemiology. 1997. Vol. 7. P. 13–21.

15. *Brown M.* Association of essential hypertension with genes in the rennin-angiotensin and endotethelin systems (16 Sc. Meeting ISH). Glasgow : Prelim. Progr., 1996. Vol. 22. P. 5–12.

16. Circadian blood pressure variation related to morbidity and mortality from cerebrovascular and cardiovascular diseases / Y. Imai [et al.] // Ann. NY Acad. Sci. 1996. Vol. 783. P. 172–185.

17. *Davis G. K., Roberts D. H.* Molecular genetics of the renin-angiotensin system: implications for angiotensin II receptor blockade // Pharmacol. Ther. 1997. Vol. 75. P. 43–50.

18. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy / N. Iwai [et al.] // Circulation. 1994. Vol. 90, № 6. P. 2622–2628.

19. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood in men but women in the Framyngham Heart Study / J. O'Donnel [et al.] // Circulation. 1998. Vol. 97. P. 1772–1776.

20. Evidence of association of the ecNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans / T. Tsukada [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998. Vol. 245. P. 190–193.

21. Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the nancy study / F. Cambien [et al.] // Amer. J. Hum. Genet. 1998. Vol. 43. P. 774–780.

22. *Folkow B.* The "Structural Factor". Hypertension. Pathophysiology. Diagnosis and management / eds. J. Laragh, B. Brenner. N.Y. : Raven Press. Ltd., 1990. P. 565–581.

23. Gene structure, polymorphism and mapping of the human endothelial nitric oxide synthase gene / S. Nadaud [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994. Vol. 198. P. 1027–1033.

24. Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels / X. L. Wang [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. 1997. Vol. 17. P. 3147–3153.

25. Genetic polymorphisms of the rennin-angiotensin system and essential hypertension / E. Poch [et al.] // Med. Clin. (Barc). 2002. Vol. 118, № 15. P. 575–579.

26. *Guyton A. C., Coleman T.* Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension // J. Amer. Soc. Neurology. 1999. Vol. 10. P. 2248–2258.

27. Hypertensive left ventricular remodeling and ACE-gene polymorphism / F. Perticone [et al.] // Cardiovascular. research. 1999. Vol. 23. P. 192–199.

28. *Jams G. D., Baker P. T.* Human population biology and hypertension. Hypertension: Patophysiology, Diagnosis and Managemant / eds. J. H. Laragh, B. M. Brenner. N.Y. : Raven Press, 1990. P. 137–143.

29. *Jeunemaitre X.* Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system // Therapie. 1998. Vol. 58, № 5. P. 271–277.

30. *Josef Halámek, Tomá Kára.* Variability of Phase Shift Between Blood Pressure and Heart Rate Fluctuations. A Marker of Short-Term Circulation Control // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 292–301.

31. *Knowles R. G., Moncada S.* Nitric oxide synthases in mammals // Biochem. J. 1994. Vol. 298. P. 249–258.

32. Lack of assotiation of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with essential hypertension in a chainese population / Fu-Tien Chaing [et al.] // Amer. Heart J. 1997. Vol. 10. P. 197–201.

33. L-Arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation / R. M. Palmer [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1988. Vol. 153. P. 1251–1256.

34. *Moncada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A.* Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // Pharmacol. Rev. 1991. Vol. 43, № 109. P. 42–49.

35. *Petrovic D., Bidovec M., Peterlin B.* Gene polymorphisms of the rennin-angiotensin-aldosterone system and essential arterial hyprtension in childhood // Folia Biol. (Krakow). 2002. Vol. 50, № 1–2. P. 53–56.

36. Polymorphism of angiotensin-converting enzyme and plasminogen activator inhibitor-1 genes of hypertension / H. Kimura [et al.] // Kidney Int. 1998. Vol. 54. P. 1659–1669.

37. Polymorphysms in angiotensin-converting enzyme gene / P. Harden [et al.] // Lancet. 1995. Vol. 345. P. 1540–1542.

38. Renin-angiotensin system: genes to bedside/ S. Furrykh [et al.] // Amer. Heart J. 1997. Vol. 134. P. 514–527.

39. *Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F.* An insertion-deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the

variance of serum enzyme levels // J. Clin. Invest. 1990. Vol. 86. P. 1343–1346.

40. Role of candidate modifier genes on the phenotypic expression of hypertrophy in patient with hypertension / R. Brugada [et al.] // J. Invest. Med. 1997. Vol. 45, № 9. P. 542–551.

41. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile / C. Fatini [et al.] // Eur. Heart J. 2000. Vol. 21. P. 633–638.

42. The DD genotype of the ACE / N. Imai [et al.] // Circulation. 1994. Vol. 4. P. 263–272.

43. Variation in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males / M. Fornege [et al.] // Circulation. 1998. Vol. 97. P. 1773–1779.

# RENIN-ANGIOTESINE SYSTEM AND ENDOTHELIAL NO-SYNTHETASE GENE POLYMORPHISM IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CONTROLLED AND UNCONTROLLED HYPERTENSION

**V.I. Ruzov[1], N.V. Olezov[1], M.A. Melnikova[1], M.V. Krestjyaninov[2], D.Yu. Skvortsov[2], E.V. Schipanova[1]**

*[1]Ulyanovsk State University,*
*[2]Ulyanovsk Regional War Veterans Hospital*

Study of the relationship of daily blood pressure (BP) profile with renin-angiotensin system (ACE, AGTR1) and endothelial NO-synthetase (eNOS3) gene polymorphism in patients with controlled and uncontrolled hypertension showed the presence of genetic determination of circadian blood pressure profile, the association of 4b/4b genotypes and 4b allele with controlled hypertension, an association of DD genotype D allele and 4a/4b genotype of NO-synthetase gene with BP profile "non dipper". BP profile "over dipper" in patients with uncontrolled hypertension is associated with AC genotype C allele of the AGTR1 gene. And in hypertensive patients with uncontrolled hypertension BP profile "over dipper" associated with AA genotype A allele of the AGTR1 gene.

**Keywords:** gene polymorphism, uncontrolled hypertension, daily profile, blood pressure, NO-synthase, angiotensin-converting enzyme, angiotensin-1.