

# ГЕН ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКИСИ АЗОТА И ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПОДРОСТКОВ РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БУРЯТИЯ

Любовь Ильинична КОЛЕСНИКОВА<sup>1</sup>, Владимир Валентинович ДОЛГИХ<sup>1</sup>, Татьяна Ананьевна БАИРОВА<sup>2</sup>, Аюр Бато-Жаргалович БИМБАЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН  
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

<sup>2</sup>Бурятский филиал Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН  
670042, г. Улан-Удэ, пр. Строителей, 2а

По результатам сравнительного анализа распространенности VNTR-полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) у подростков двух этнических групп, населяющих территорию Республики Бурятия (коренной бурятской и некоренной русской), не выявлено различий в распределении частот генотипов и аллелей. Так, частота аллеля 4а среди подростков некоренной этногруппы составила 0,8627, среди подростков коренной этногруппы — 0,8696 ( $p > 0,05$ ), что соотносимо с распределением частот аллелей в других популяциях мира. Парное сравнение здоровых и больных артериальной гипертензией подростков обеих этногрупп также не выявило высокодостоверного различия частоты встречаемости минисателлитной вставки 4а гена eNOS. Выявлена ассоциативная связь между содержанием сывороточного железа и VNTR-полиморфизмом гена eNOS у подростков обеих этногрупп, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертензия, этнос, ген синтазы оксида азота, подростки.

Оксид азота, обеспечивая важную роль в регуляции тонуса кровеносных сосудов (вазодилатации) и тромбогенезе, образуется под действием Са/кальмодулин-зависимой изоформы фермента NO-синтазы путем окисления терминального атома азота гуанидина. Известно, что NO-синтаза существует в виде трех основных изоформ, которые получили свое название по типу клеток, в которых они впервые были обнаружены: нейрональная NO-синтаза (nNOS, или NOSI), индуцибельная NO-синтаза (iNOS, или NOSII) и эндотелиальная NO-синтаза (e-NOS, или NOSIII) [1].

Эндотелиальная синтаза оксида азота является продуктом гена eNOS, расположенного на хромосоме 7 (7q35-36) [2]. Из описанных полиморфных вариантов гена eNOS к настоящему времени наиболее изученным является VNTR-полиморфизм (variable number of tandem repeats), который представляет собой минисателлитный повтор в интроне 4. Данный минисателлит насчитывает 2 аллеля, состоящих из 4 (аллель 4а) или 5 tandemных повторов (аллель 4в) размером 27 пар нуклеотидов. Представленный полиморфизм ассоциирован с повышением уровня циркулирующих нитратов и нитритов, что может свидетельствовать о потенциальной роли данного генетического маркера как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Целью нашей работы явилось изучение распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера 4а4в гена eNOS у здоровых и больных артериальной гипертензией подростков разных (некоренная русская и коренная бурятская) этнических групп, проживающих в Республике Бурятия, а также поиск ассоциации данного маркера с клинико-биохимическими и функциональными параметрами.

## Материал и методы

Проведено обследование 180 подростков двух указанных этнических групп, у которых по совокупности данных анамнеза, клинико-биохимических и функциональных методов исследования диагностирована эссенциальная артериальная гипертензии (ЭАГ). В соответствии с целью исследования подростки разделены на 2 группы: первую группу составили 109 (60,6%) пациентов некоренной этногруппы, вторую — 71 (39,4%) подросток коренной этногруппы. Средний возраст  $16,39 \pm 1,38$  лет.

В качестве популяционного контроля для сравнения распределения генотипов и аллелей полиморфного маркера гена eNOS использовали выборку из 173 здоровых подростков, в том числе 94 подростка некоренной этногруппы — 94 (54,3%) и 79 — коренной (45,7%). Средний возраст  $15,12 \pm 2,71$  лет. Все участники исследования, их родители (опекуны) были

Колесникова Л.И. — д.м.н., проф., член-корр. РАМН, директор, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Долгих В.В. — д.м.н., проф., зам. директора, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Баирова Т.А. — канд.м.н., зав. клиникой, e-mail: tbairova@mail.ru

Бимбаев А.Б.-Ж. — канд.м.н., главный врач, e-mail: drbol@buriyatia.ru

осведомлены о научной стороне проблемы и дали свое согласие на участие в дальнейшей совместной работе в соответствии с п. 5 ст. 24 «Права несовершеннолетних» основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г., № 5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.).

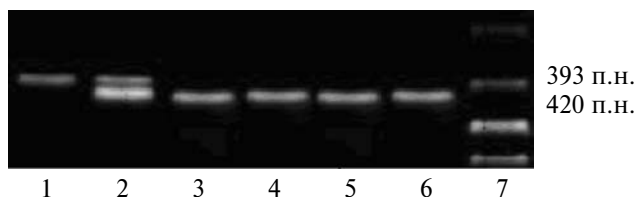
Офисное измерение артериального давления проводилось по стандартной методике. Уровень артериального давления (АД) оценивали на основании центильных таблиц величин АД, соответствующих 90 и 95 центилу в зависимости от пола, возраста и процентиля роста, в соответствии с рекомендациями, сформулированными Американской рабочей группой по контролю АД у детей и подростков [3].

Лабораторные исследования проводилось на автоматических гематологическом анализаторе «MICROS 8» AVL (Швейцария) и биохимических анализаторах «Cobas Mira Plus», «AVL 9180» «Roshe» (Швейцария) с использованием диагностических наборов фирмы «Cormay» (Польша), «Roshe» (Швейцария).

Для оценки циркадного ритма АД у подростков в естественных условиях осуществлялось суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием переносного монитора BR-102 («Shiller», Швейцария) по стандартной методике. Анализировали следующие параметры: средние суточные, дневные и ночные значения систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), их вариабельность, индекс времени гипертензии и суточный индекс САД и ДАД. Рассчитывали также величину и скорость утреннего повышения САД и ДАД.

Для выделения ДНК использовали неэнзиматический метод. Амплификацию участков ДНК, содержащих полиморфные фрагменты, проводили с помощью полимеразной цепной реакции в автоматическом термоциклере «Biometa» (Германия) с последующим электрофоретическим разделением фрагментов ДНК в 7% полиакриламидном геле и их визуализацией под ультрафиолетовым светом (рис. 1).

Статистическая обработка результатов проведена по общепринятой методике вариационной статистики. Для проверки соответствия эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесию Харди—Вайнберга использовали критерий  $\chi^2$ . Все различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическую обработку полученных данных проводили, используя пакет прикладных программ «Statistica for Windows®» версии 5.5 (StatSoft, США).



**Рис. 1.** Электрофореграмма в 7% полиакриламидном геле гена eNOS. 1 — гомозиготы 4а/4а (393 пары нуклеотидов), 2 — гетерозиготы 4а/4б (393, 420 пар нуклеотидов), 3–6 — гомозиготы 4б/4б (420 пар нуклеотидов), 7 — маркер молекулярного веса («Лутех», Москва)

### Результаты и обсуждение

Частоты генотипов полиморфного маркера гена eNOS среди подростков группы контроля некоренной этногруппы были следующими: 4в/4в — 73,40%, 4а/4в — 25,53%, 4а/4а — 1,06%; среди подростков коренной этногруппы — 73,42, 25,32 и 1,26% соответственно. Достоверных различий в частотах генотипов между популяционными выборками коренной и некоренной этногрупп не выявлено, как и не выявлено достоверных различий частот генотипов и аллелей между подростками группы контроля и пациентами, страдающими ЭАГ, внутри каждой этнической группы. Так, если среди подростков популяционной выборки некоренной этногруппы распространенность носителей гомозиготного генотипа 4в/4в составила 73,40%, то в группе пациентов с ЭАГ — 70,64% ( $p = 0,6411$ ); носителей гетерозиготного генотипа было соответственно 25,53 и 27,52% ( $p = 0,7495$ ); носителей гомозиготного генотипа 4а/4а — 1,06 и 1,83% ( $p = 0,4114$ ). Среди подростков коренной этногруппы распространенность носителей гомозиготного генотипа 4в/4в в популяционной выборке составила 73,42%, среди пациентов с ЭАГ — 74,65% ( $p = 0,7809$ ); встречаемость гетерозиготного генотипа 4а/4в была соответственно 25,32 и 22,53% ( $p = 0,5626$ ); гомозиготного генотипа 4а/4а — 1,26 и 2,82% ( $p = 0,2345$ ).

Попарное сравнение частот встречаемости аллеля 4а гена eNOS между здоровыми и больными артериальной гипертензией подростками обеих этногрупп не выявило достоверных различий. В контрольной группе подростков пришедшей этногруппы этот показатель составил 0,1373, а в группе больных подростков — 0,1560 ( $p = 0,5747$ ); у подростков коренной этногруппы распространенность аллеля 4а была соответственно 0,1392 и 0,1408 ( $p = 0,8002$ ).

Таким образом, проведенный нами анализ распространенности минисателлита 4а/4в гена eNOS в популяционных выборках подростков

обеих этнических групп не выявил достоверных отличий как между исследуемыми группами, так и от данных других исследователей (табл.). Наряду с этим результаты попарного сопоставления частот встречаемости генотипов и аллелей гена eNOS подростков популяционной выборки и подростков, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией, обеих этнических групп также не зарегистрировали статистически достоверных различий.

Данные об ассоциации полиморфного маркера VNTR гена eNOS с сердечно-сосудистыми заболеваниями весьма противоречивы. Л.О. Минушкина с соавт. указывают на более высокие показатели уровня АД [12] и нарушения диастолической дисфункции [13] у больных гипертонической болезнью — носителей редкого аллеля 4а в русской популяции. Наряду с этим существуют данные об ассоциации VNTR-локуса гена eNOS с ЭАГ [8], с гипертрофией миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии в русской [14] и турецкой популяциях [7]. Об ассоциации аллеля 4а с выраженностью гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии, повышенной вариабельностью АД и высокой степенью эндотелиальной дисфункции в узбекской популяции сообщают И.А. Каримова с соавт. [15]. Вместе с тем не обнаружено ассоциации VNTR полиморфизма eNOS с сердечно-сосудистыми заболеваниями у австралийцев европейского происхождения [16], корейцев [17], тайванцев [18], румын [19], казахов, проживающих в Китае [20], турок [21], а также у жителей Туниса [22].

То есть данные о взаимосвязи 4а/4в полиморфизма гена eNOS с сердечно-сосудистой патологией крайне противоречивы, даже в пределах одной популяции: так, Y. Miyamoto с соавт. [23] указывают на роль аллеля 4а в развитии ЭАГ у японцев, а J. Uwabo с соавт. [24], напротив, отрицают. Более того, существуют данные о вкладе аллеля 4в в формировании инфаркта миокарда. Так, В.И. Козулин [25] в ходе обследования 102 пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца доказал достоверное преобладание у них частоты встречаемости аллеля 4в по сравнению со здоровыми людьми ( $p = 0,005$ ) причем за счет носительства гомозиготного генотипа 4в4в. Указанное противоречие может быть обусловлено генетической гетерогенностью популяций, в которых проводились исследования, а также физиологическими различиями в генезисе заболеваний у представителей разных этнических групп.

Следующим этапом работы явилось изучение ассоциативной связи изучаемого полиморфизма гена eNOS с рядом биохимических параметров у подростков обеих популяций, по результатам которого показана тенденция снижения содержания сывороточного железа у пациентов, носителей аллеля 4а в обеих изучаемых этногруппах. При этом носители аллеля 4а (носители гомозиготного генотипа 4а4а и гетерозиготного генотипа 4а4в объединены в одну подгруппу в виду малого количества первых) имеют минимальные показатели содержания сывороточного железа: у подростков

Таблица

Распределение частот генотипов и аллелей гена eNOS в различных популяциях

Популяция	n	Частота генотипов			Частота аллелей		Ссылка
		4а/4а	4а/4в	4в/4в	4а	4в	
Русские	73	2,7	33,3	63,8	0,189	0,811	[4]
Англичане	2710	1,5	23,9	74,6	0,134	0,866	[5]
Японцы	248	0	19,0	81,0	0,095	0,905	[6]
Турки	87	1,1	18,4	80,5	0,132	0,868	[7]
Татары	58	0	36,2	63,8	0,181	0,819	[8]
Башкиры	91	0	24,2	75,8	0,121	0,879	[8]
Чуваши	84	1,2	25,0	73,8	0,137	0,863	[8]
Коми	72	2,8	15,3	81,9	0,104	0,896	[8]
Марийцы	41	0	22,0	78,0	0,110	0,890	[8]
Адыги	163	0,6	28,4	71,0	0,148	0,852	[9]
Кумыки	112	0,9	31,5	67,6	0,167	0,833	[9]
Тувинцы, Тоджинский район	115	2,6	16,5	80,9	0,109	0,891	[10]
Якуты	152	0	7,89	91,45	0,039	0,957	[11]
Собственные данные:							
Русские	102	0,00	0,276	0,724	0,1383	0,8617	
Буряты	92	0,00	0,258	0,742	0,1392	0,8608	

некоренной этногруппы  $12,36 \pm 1,97$  ммоль/л по сравнению с  $14,81 \pm 4,81$  ммоль/л у носителей генотипа 4в4в ( $p = 0,0479$ ); в выборке пациентов коренной этногруппы значение данного показателя составило  $14,96 \pm 4,53$  ммоль/л у носителей генотипа 4в4в и  $12,58 \pm 2,55$  — у носителей генотипов 4а4а и 4а4в ( $p = 0,0708$ ).

К сожалению, в доступной литературе мы не нашли данных о взаимосвязи VNTR-полиморфизма гена eNOS с уровнем сывороточного железа. Вместе с тем существуют данные о взаимосвязи уровня базального и стимулированного NO, определяемого носительством генотипа гена eNOS, с сосудистым тонусом, с одной стороны, и указания на наличие обратной корреляционной зависимости содержания Fe в сыворотке со смертностью, обусловленной кардиоваскулярной патологией [26], с другой.

Железо зачастую рассматривается как макроэлемент в связи с относительно высоким его содержанием в организме. Однако, если исключить Fe гемоглобина, составляющее около 80% его общего количества в организме, и учесть концентрацию Fe в тканях, то принятая в последнее время оценка Fe в качестве микроэлемента согласно И.Ю. Стукс [27] представляется оправданной. При этом автор относит данный микроэлемент к кардиовазоактивным, т.е. способном при избытке или недостатке вызывать отклонения в функционировании сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, включенность сывороточного железа в патогенез кардиоваскулярной патологии признается многими исследователями и рассматривается преимущественно с позиции прооксидантного эффекта железа. Вместе с тем данные о взаимосвязи уровня сывороточного железа и носительства гена eNOS позволяют взглянуть по-иному на проблему. В экспериментальных моделях, а также у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, отмечается уменьшение эндотелий-зависимого расслабления артерий, главной причиной которого является снижение продукции эндотелиального NO [28]. Известно, что NO — это лабильная, короткоживущая молекула со временем жизни несколько секунд. Однако NO может стабилизироваться посредством включения в S-нитрозильные и динитрозильные комплексы железа, которые в последующем могут постепенно высвобождать NO. Такие NO-железосодержащие комплексы образуют в тканях активное депо NO. При этом депонирование оксида азота в комплексах начинается при любом повышении уровня NO в организме, независимо от вызвавшей его причины [29].

Следовательно, резервы депонирования такого мощного эндогенного вазодилатора, как оксид азота, отчасти определяются концентрацией и активностью S-нитрозильных и динитрозильных комплексов железа.

Наряду с этим известно, что эндогенный оксид азота образуется из L-аргинина за счет окисления аминокислоты гуанидинового фрагмента под действием NO-синтазы. Основным внутриклеточным рецептором NO является растворимая гуанилатциклаза, которая катализирует биосинтез цГМФ из ГТФ. Растворимая гуанилатциклаза представляет собой гетеродимер, состоящий из двух иммунологически различных субъединиц: большой ( $\alpha$ ) и меньшей, связывающей гем,  $\beta$ -субъединицы. Именно гем отвечает за чувствительность фермента к NO [30]. В обычных условиях железо ( $Fe^{2+}$ ) растворимой гуанилатциклазы связано с 4 атомами азота центрального кольца гема и, кроме того, образует связь с осевым лигандом His-105  $\beta$ -субъединицы. Взаимодействие NO с этим комплексом приводит к образованию неустойчивого 6-координационного промежуточного продукта «гистидин—гем—NO». При этом атом железа гема выступает из плоскости порфиринового кольца, способствуя тем самым расщеплению связи между His-105 и железом гема с образованием пятикоординационного нитрозил-гемового комплекса — истинного активатора растворимой гуанилатциклазы — и накоплению цГМФ. Последний активирует цГМФ-зависимую протектиназу и  $Ca^{2+}$ -АТФазу, участвующие в дефосфорилировании легких цепей миозина, что приводит к выходу  $Ca^{2+}$  из мышечных волокон и, в конечном итоге, — к вазодилатации (рис. 2). Гем-дефицитная гуанилатциклаза не может активироваться оксидом азота [30].

Таким образом, ранее выявленное кардиовазотропное действие Fe рассматривалось преимущественно в контексте его прооксидантного эффекта. Результаты собственного исследования, не умаляя возможность ионов железа выступать в качестве прооксиданта, позволяют нам рассматривать участие Fe с иных позиций, включающих молекулярно-генетические детерминанты. Участие гена эндотелиальной синтазы оксида азота, определяющей экспрессию NO, в формировании вазогенного эффекта NO опосредуется через S-нитрозильные и динитрозильные комплексы железа, способные выступать в качестве циркулирующего резерва оксида азота с одной стороны, а с другой — через активацию гемсодержащей растворимой гуанилатциклазы, способствующей реализации физиологических

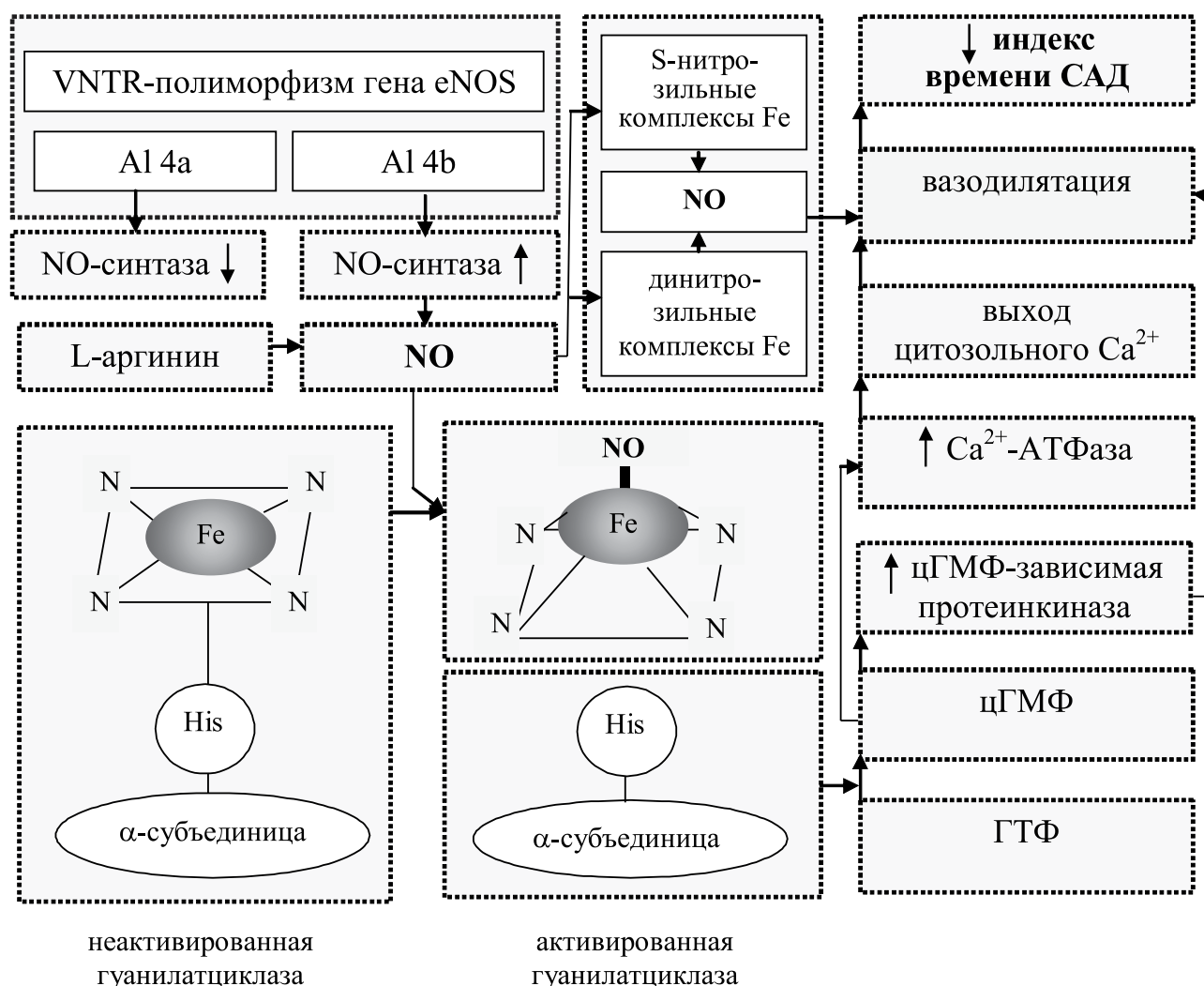


Рис. 2. Схема антигипертензивного действия гена эндотелиальной синтазы оксида азота

эффектов NO. При этом носители мутантного аллеля 4а гена eNOS, имеющие железодефицитные состояния, наиболее подвержены стабилизации вазоконстрикторных реакций.

Продemonстрирована взаимосвязь eNOS с результатами суточного мониторинга АД: у пациентов некоренной этногруппы — носителей гомозиготного генотипа 4в/4в индекс времени гипертензии САД в дневные часы составил  $19,47 \pm 12,29\%$ , в группе, объединяющей носителей 4а4в и 4а4а генотипов —  $36,18 \pm 9,15\%$  ( $p < 0,0001$ ). У подростков коренной этногруппы показатели составили соответственно  $14,71 \pm 10,90$ ;  $20,51 \pm 6,36\%$  ( $p = 0,1893$ ). Наряду с этим у подростков коренной этногруппы — носителей мутантного аллеля 4а имеет место меньший суточный индекс САД ( $12,99 \pm 9,72\%$  против  $7,35 \pm 2,08\%$ ,  $p = 0,125$ ), что указывает на склонность к формированию прогностически неблагоприятного циркадного ритма АД.

Итоги изучения роли VNTR полиморфизма гена eNOS не однозначны. С одной стороны, сравнительный анализ частоты встречаемости короткого аллеля 4а и его диаллельного варианта не выявил достоверного увеличения распространенности у подростков, страдающих ЭАГ. С другой, показана ассоциативная связь данного структурного полиморфизма с нарушением циркадного ритма АД и содержанием сывороточного железа, что подтверждает возможность его участия в формировании структурно-функциональных изменений в сердечно-сосудистой системе при ЭАГ. Мы полагаем, что представленное противоречие можно примирить, обозначив изучаемый генетический маркер как ген-«модификатор», определяющий клинический полиморфизм такого мультифакториального и полигенного заболевания, как ЭАГ.

## Заключение

В настоящей работе проведено изучение распространенности полиморфизма VNTR гена эндотелиальной синтазы оксида азота среди подростков, проживающих на территории Бурятии. Показано наличие ассоциативной связи VNTR-полиморфизма гена eNOS с содержанием сывороточного железа и «нагрузкой давлением», что позволяет определить возможность участия изучаемого генетического маркера в формировании вазогенного эффекта NO через активацию растворимой гуанилатциклазы и включение NO в S-нитрозольные и динитрозольные комплексы железа, выступающие в качестве циркулирующего резерва оксида азота.

## Литература

1. Knowles R.G., Moscada S. Nitric oxide synthases in mammals // *Biochem. J.* 1994. 298. 249–258.
2. Nadaud S., Bonnardeaux A., Lathrop M. et al. Gene structure, polymorphism and mapping of the human endothelial nitric oxide synthase gene // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994. 198. 1027–1033.
3. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents // *Pediatr.* 2004. 114. 555–576.
4. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. и др. Полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия, и его связь с развитием гестоза // *Медицинская генетика.* 2003. 2. (7). 324–330.
5. Mozgovaja E.V., Malisheva O.V., Ivashenko T.E. et al. Polymorphism of genes participating in the regulation functions of endothelial and its relation with development of hestosis // *J. Med. Genet.* 2003. 2. (7). 324–330.
6. Kunnas T., Iiveskoski E., Niskakangas T. et al. Association of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism with risk of coronary artery disease and myocardial infarction in middle-aged men // *J. Mol. Med.* 2002. 80. 605–609.
7. Ishihara S., Yamada Y., Fujimura T. et al. Association of polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene with myocardial infarction in Japanese population // *Am. College Cardiology*, 47<sup>th</sup> An. Scientific Session. 1998. 902–911.
8. Olcay A., Gokhan Ekmekci C., Ozbek U. et al. Negative association of endothelial nitric oxide gene polymorphism with hypertension in Turkish patients: effect of eNOS polymorphism on left ventricular hypertrophy // *Cardiovasc. Ultrasound.* 2006. 4. 33.
9. Mustafina O.E., Shagisultanova E.L., Nasybullin T.R. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene minisatellite polymorphism in populations of the Volga-Ural region and analysis of its association with myocardial infarction and essential hypertension // *Rus. J. Genet.* 2001. 37. (5). 546–552.
10. Коршунова Т.Ю., Ахметова В.Л., Кутуев И.А. и др. Изучение VNTR-полиморфизма генов RAN, eNOS и делеции гена CCR5 у народов Северного Кавказа // *Генетика.* 2004. 40. (3). 409–414.
11. Korshunova T.Yu., Achmetova V.L., Kutuev I.A. et al. The study of the VNTR-polymorphism of genes RAN, eNOS and deletion of gene CCR among peoples of the North Caucasus // *Genetika.* 2004. 40. (3). 409–414.
12. Кучер А.Н., Ондар Э.А., Степанов В.А. и др. Тувинцы: гены, демография, здоровье. Томск, 2003. 232 с.
13. Kucher A.N., Ondar A.E.A., Stepanov V.A. et al. Tuvins: genes, demography, health. Tomsk. 2003. 232 p.
14. Григорьева Л.В., Федорова С.А., Мустафина О.Е. и др. VNTR-полиморфизм интрона 4 гена эндотелиальной синтазы окиси азота и анализ ассоциации с инфарктом миокарда в якутской популяции // *Мед. генетика.* 2006. 5. (11). 40–44.
15. Grigorjeva L.V., Phedorova S.A., Mustafina O.E. et al. VNTR-polymorphism of intone 4 of endothelial nitric oxide synthase gene and analysis of association with myocardial infarction in Jakut population // *Med. genetics.* 2006. 5. (11). 40–44.
16. Минушкина Л.О., Бражник В.А., Носиков В.В. и др. Ассоциация генетических факторов с клиническими особенностями гипертонической болезни у больных с отягощенным семейным анамнезом // *Кардиология.* 2009. (2). 38–46.
17. Minushkina L.O., Brazhnik V.A., Nosikov V.V. et al. Association genetic factors with clinical particularity of hypertonic disease of sick with arterial hypertension // *Cardiology.* 2009. (2). 38–46.
18. Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А., Затеишкова А.А. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертензией // *Кардиология.* 2002. (3). 30–35.
19. Minushkina L.O., Zateyschikov D.A., Zateyschkova A.A. et al. Polymorphism of the endothelial NO synthase gene and myocardial hypertrophy among sick with arterial hypertension // *Kardiologiya.* 2002. (3). 30–35.
20. Пузырев К.В. Клинико-генетическое исследование факторов предрасположенности к эссенциальной гипертензии и идиопатической гипертрофической кардиомиопатии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 1999.
21. Puzyrev K.V. The clinical-genetic study of factors predisposition to essential hypertension and idiopathic hyperthrophical cardiomyopathy: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Tomsk, 1999.
22. Каримова И.А., Елисеева М.Р., Каримов Б.Ш. и др. Эффективность терапии небивололом у больных эссенциальной артериальной гипертензией с различными генотипами полиморфного маркера 4a4b гена эндотелиальной NO-синтазы // [www.mediasphera.ru/journals/kardio/detail/13.03.2007](http://www.mediasphera.ru/journals/kardio/detail/13.03.2007).
23. Karimova I.A., Eliseeva M.R., Karimov B.Sh. et al. Efficiency of nebivolol therapy of essential arterial hypertension patients with different генотипами of the polymorphic marker 4a4b of gene endothelial NO synthase // [www.mediasphera.ru/journals/kardio/detail/13.03.2007](http://www.mediasphera.ru/journals/kardio/detail/13.03.2007).
24. Benjafeld A.V., Morris B.J. Association analyses of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* 2000. 13. 994–998.
25. Yoon Y., Song J., Ho Hong S. et al. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease // *Clin. Chem.* 2000. 46. 1626–1630.

18. Hwang J.-J., Tsai C.-T., Yeh H.-M. et al. The 27-bp tandem repeat polymorphism in intron 4 of the endothelial nitric oxide synthase gene is not associated with coronary artery disease in a hospital-based Taiwanese population // *Cardiology*. 2002. 97. 67–72.
19. Czarnecka C., Kawecka-Jaszcz K., Stolerz K. et al. Ambulatory blood pressure, left ventricular mass and vascular phenotypes in relation to the endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp and intron 4 polymorphisms in a population-based family study // *J. Hum. Hypertens.* 2005. 19. 413–420.
20. Xu X.J., Wang S.Z., Lin R.Y. et al. Association of episode of essential hypertension and polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene 27 bp VNTR in Xinjiang Kazakh population // *Chin. J. Clin. Rehabil.* 2005. 9. 6–8.
21. Selçuk M., Gülen A. eNOS gene intron 4 a/b VNTR polymorphism is a risk factor for coronary artery disease in Southern Turkey // *Clin. Chim. Acta.* 2005. 354. 153–158.
22. Riadh J., Amani K., Samir Ben A. et al. Association of a 27-bp repeat polymorphism in intron 4 of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with myocardial infarction in Tunisian patients // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007. 45. 1476–1480.
23. Miyamoto Y., Saito Y., Kajiya N. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension // *Hypertension*. 1998. 32. 3–8.
24. Uwabo J., Soma M., Nakayama T. et al. Association of a variable number of tandem repeats in the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with essential hypertension in Japanese // *Am. J. Cardiol.* 1998. 11. 125–128.
25. Козулин В.Ю. Структурный полиморфизм генов, ответственных за функциональное состояние эндотелия и его связь с тяжестью поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2004.
- Kozulin V.YU. Structural polymorphism of genes responsible for functional condition endothelial with the degree of the defeat of coronary among sick with ischemic heart disease: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. SPb., 2004.
26. Sempos C.T., Looker A.C., Gillu R.F. et al. Body iron stores and the risk of coronary heart disease // *New Engl. J. Med.* 1994. 330. (16). 1119–1124.
27. Стукс И.Ю. Экологические факторы риска артериальной гипертензии (по данным исследования в Тыве). Томск, 1997. 126 с.
- Stuks I.Yu. Ecological factors of the risk arterial hypertension (the result of studies in Tyva). Tomsk, 1997. 126 p.
28. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога // *Рос. кардиол. журн.* 2000. 5. (25). 55–62.
- Manukhina E.B., Malyshev I.Yu. The role of the oxides of the nitrogen in cardiovascular pathology: idea of pathophysiologists // *Ros. kardiolog. zhurn.* 2000. 5. (25). 55–62.
29. Muller B., Kleschyov A.L., Stoclet J.C. Evidence for N-acetylcysteine nitric oxide storage as dinistrosil-iron complexes in lipopolysaccharide-treated rat aorta // *Br. J. Pharmacol.* 1996. 119. 1281–1285.
30. Северина И.С. Оксид азота. Потенцирование NO-зависимой активации растворимой гуанилатциклазы — (пато)физиологическое и фармакотерапевтическое значение // *Биомед. химия*. 2007. 53. 385–399.
- Severina I.S. Nitric oxide. Exponentiation of NO-dependent activation of soluble guanylate cyclase — (patho)physiological and pharmacotherapeutic importance // *Biomed. khimiya*. 2007. 53. 385–399.

## THE ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE AND ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION OF TEENAGERS IN DIFFERENT ETHNIC GRADATION LIVING IN THE REPUBLIC OF BURYATIA

Lyubov Iljinichna KOLESNIKOVA<sup>1</sup>, Vladimir Valentinovich DOLGICH<sup>1</sup>, Tatyana Ananjevna BAIROVA<sup>2</sup>, Aur Bato-Zhargalovich BIMBAEV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scientific Center of Medical Ecology ESSC SB RAMS  
16, Timiryazev str., Irkutsk, 664003

<sup>2</sup>Buryat Branch of Scientific Center of Medical Ecology ESSC SB RAMS  
2 a, Stroitelei prospect, Ulan-Ude, 670042

In the result of study of circulation of VNTR polymorphism of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene (eNOS) among teenagers of the main population, living in the Buryat Republic, Russians and fundamental Buryats differences were not singled out. So, the spread of frequencies alleles and genotypes of VNTR polymorphism of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene in the Russian population of teenagers was 0,8627, and in the group of Buryats was 0,8696, what is close to frequency in population of different ethnic groups in the world. Coupled comparison of frequency alleles among healthy and sick teenagers with essential arterial hypertension in the Russian and the Buryat population didn't single out considerable differences. The relationship of this structured polymorphism with contents of ferric in blood serum of the patients of both ethnogroups was established.

**Keywords:** essential arterial hypertension, ethnos, gene endothelial nitric oxide synthase, teenagers.

Kolesnikova L.I. — Doctor of Medicine, professor, director, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru  
Dolgich V.V. — Doctor of Medicine, professor, vice director, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru  
Bairova T.A. — Candidate of Medicine, the chief clinic, e-mail: tbairova@mail.ru  
Bimbaev A.B.-ZH. — Candidate of Medicine, director, e-mail: drbol@buriatia.ru