

## АСОЦІАЦІЯ ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФІЗМУ NOS3 З МАКРОАНГІОПАТІЯМИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У ПОЄДНАННІ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

Є.І. Шоріков, Д.В. Шорікова, О.С. Хухліна, В.О. Шупер, І.В. Трефаненко

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

**Ключові слова:**  
артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, генотип, поліморфізм NOS3, макроангіопатії.

Клінічна та експериментальна патологія Т.18, №3 (69). С.96-100.

DOI:10.24061/1727-4338.XVIII.3.69.2019.278

E-mail: therapy@bsmu.edu.ua

У статті представлені дані, присвячені вивченню асоціації генотипів поліморфізму NOS3 з макроангіопатіями у хворих на гіпертонічну хворобу за поєданого перебігу з цукровим діабетом типу 2.

**Мета роботи** - вивчити вірогідність асоціації генотипів поліморфізму NOS3 з макроангіопатіями у хворих на артеріальну гіпертензію за поєданого перебігу з цукровим діабетом типу 2.

**Матеріал та методи.** Обстежено 100 хворих на АГ та ЦД типу 2, із клінічно верифікованими ураженнями артерій змішаного типу. Вивчалися алелі поліморфних ділянок гена синтетази оксиду азоту 3 (NOS3, GeneID:4846, локус - 7q36, поліморфізм -786T>Странсверсія, dbSNP - rs2070744).

**Результати.** Розподіл генотипів поліморфізму NOS3 в групі АГ та ЦД 2 типу характеризувався вірогідним відхиленням від рівноваги Харді-Вайнберга ( $p < 0,01$ ). При монолокусному аналізі асоціації алелей та генотипів NOS3 із ризиком ураження судин змішаного типу встановлено наявність вірогідної різниці між основною та контрольною групами ( $p < 0,05$ ).

Наявність алелю-786С асоціювалася із підвищеним ризиком (у 2,55 раза) уражень судин змішаного типу в обстежених хворих, основна група відрізнялась за рівнем гетерозиготності ( $OR=4,27$ ; 95% ДІ = 1,86 - 9,77;  $p < 0,05$ ). Спостерігалось зниження (у 4,46 раза) частоти носійства протективного алелю -786Т у групі хворих ( $p < 0,05$ ) та дворазове перевищення носіїв гомозиготного "ризикового" алелю С порівняно із контрольною групою (95% ДІ = 0,10 - 0,50;  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Встановлено наявність вірогідного зниження частоти носійства "протективних" алелей та генотипів у хворих на АГ та ЦД із макросудинними ураженнями.

**Ключевые слова:**  
артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, генотип, полиморфизм NOS3, макроангиопатии.

Клиническая и экспериментальная патология Т.18, №3 (69). С.96-100.

АСОЦИАЦИЯ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА NOS3 С МАКРОАНГИОПАТИЯМИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Е.И. Шориков, Д.В. Шорикова, О.С. Хухлина, В.О. Шупер, И.В. Трефаненко

**Цель работы** - изучить вероятность ассоциации генотипов полиморфизма NOS3 с макроангиопатиями у больных с гипертонической болезнью (ГБ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа.

**Материал и методы.** Обследовано 100 больных с ГБ и СД типа 2, с клинически верифицированным поражением артерий смешанного типа. Изучались аллели полиморфных участков гена синтетазы оксида азота 3 типа (NOS3, Gene ID: 4846, локус - 7q36, полиморфизм -786T>С трансверсии, dbSNP - rs2070744).

**Результаты.** Распределение генотипов полиморфизма NOS3 в группе АГ и СД 2 типа достоверно отличалось от равновесия Харди-Вайнберга ( $p < 0,01$ ). При монолокусном анализе ассоциаций аллелей и генотипов NOS3 с риском поражения сосудов смешанного типа установлено наличие достоверной разницы между основной и контрольной группами ( $p < 0,05$ ).

Носительство аллели -786С ассоциировалось с повышенным риском (в 2,55 раза) поражения сосудов смешанного типа у обследованных больных по сравнению с контрольной группой, основная группа отличалась по урону гетерозиготности ( $OR = 4,27$ ; 95% ДИ = 1,86 - 9,77  $p < 0,05$ ). Наблюдалось снижение (в 4,46 раза) частоты выявления протективного аллеля -786Т в группе больных ( $p < 0,05$ ) и двукратный прирост носителей гомозиготного "рискового" аллеля С по сравнению с контрольной группой (95% ДИ = 0,10 - 0,50,  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Доказано достоверное снижение частоты носителей "протективных" аллелей и генотипов у больных с ГБ и СД 2 типа при макросудинных поражениях.

## ASSOCIATION OF GENOTYPES OF POLYMORPHISM NOS3 WITH MACROANGIOPATHIES IN PATIENTS WITH HYPERTONIC DISEASE COMBINED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

*E.I. Shorikov, D.V. Shorikova, O.S. Khukhlina, V.O. Shuper, I.V. Trefanenko*

**The purpose** - to study the probability of association of genotypes of polymorphism NOS3 with macroangiopathies in patients with arterial hypertension (AH) with type 2 diabetes mellitus (DM).

**Material and methods.** 100 patients with AH and type 2 DM and were examined. In all persons the lesions of the arteries of mixed type were verified. The alleles of the polymorphic sites of the synthetase gene of nitric oxide 3 (NOS3, Gene ID: 4846, locus-7q36, polymorphism -786T> C transversion, dbSNP-rs2070744) were studied.

**Results.** The distribution of genotypes NOS3 polymorphism in AG and DM2 group characterized by a probable deviation from the Hardy-Weinberg equilibrium ( $p < 0.01$ ). In monolocal analysis of NOS3 alleles and genotypes with risk of macroangiopathy, a significant difference was found ( $p < 0.05$ ).

The allele -786C associated with an increased risk (2.55) of mixed-type vascular lesions vs. control group (OR = 4,27; 95% CI=1,86 - 9.77;  $p < 0.05$ ). It was set decreased (4,46 times) frequency of protective allele -786T in AG and DM 2 ( $p < 0.05$ ), and homozygous "risk" allele C (2 times) vs. control group (95% CI=0.10-0,50;  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** It was set the probable differences and decreased the frequency of "protective" alleles and genotypes in patients with hypertension and diabetes mellitus with macroangiopathy.

### Key words:

arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, genotype, polymorphism NOS3, macroangiopathy.

Clinical and experimental pathology. Vol.18, №3 (69). P.96-100.

### Вступ

Ураження судин еластичного та змішаного типу у хворих із коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету (ЦД) типу 2 несуть ознаки багатокомпонентності та мають відповідні фенотипічні прояви, які характеризуються специфічним ураженням стінок судин, порушеннями судинної жорсткості та еластичності. На сьогодні, беззаперечно визнано факт полігенного характеру успадкування АГ та ЦД типу 2, розвиток яких асоційовано із певними типами алельних поліморфізмів, які є маркерними для кожної із наведених хвороб. Так, розвиток та перебіг ЦД типу 2 стабільно асоціюється із поліморфними локусами наступних генів - SUR1 (ABCC8), KCNJ1, HNFA, PPARG, TCFL7 [3, 11].

При вивченні АГ, об'єктом уваги часто стає ген, продуктом якого є ендотеліальна синтаза монооксиду нітрогену - NOS3, який розглядається у якості гену-кандидату розвитку АГ [4, 8]. Аналіз сучасних літературних даних про асоціацію різних поліморфних маркерів гену eNOS та АГ демонструє наявність протиріч. Наприклад, у канадському дослідженні виявлено асоціацію поліморфного алелю -786T>C із ризиком розвитку АГ, проте у японських дослідженнях існування даної асоціації підтверджено не було [7, 9]. Встановлено, що поліморфний варіант Glu298Asp гену eNOS мав позитивні взаємозв'язки із ризиком розвитку гострого інфаркту міокарда [5], ішемічної хвороби серця [3], АГ [5]. Детально вивчено мінісателітний поліморфізм eNOS 4a/4b. У китайській популяції алель 4a визначається як незалежний фактор ризику розвитку атеросклерозу та захворювань, які супроводжуються порушенням утворення монооксиду нітрогену, у тому числі АГ. Проте, у іншому дослідженні вказано про захисну роль алелю 4a у розвитку інсульту у хворих на АГ у турецькій популяції [5]. Генотипи eNOS-786CC та алель eNOS-922G у дослідженнях "випадок-контроль" частіше

зустрічалися у хворих на АГ у порівнянні із контрольною групою [2]. Враховуючи роль монооксиду нітрогену у розвитку судинних розладів при поєднаному перебігу АГ та ЦД типу 2 дослідження асоціації алельного поліморфізму гену NO-синтази має велике значення для прогнозування можливої важкості сумісного перебігу поліпатології та прогнозуванням вірогідної ефективності проведення антигіпертензивної терапії.

### Мета роботи

Встановити роль поліморфізмів NOS3 у розвитку уражень судин середнього калібру у хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету типу 2.

### Матеріал та методи дослідження

Для виконання завдання обстежено 100 хворих на АГ та ЦД типу 2, із клінічно верифікованими ураженнями артерій змішаного типу. Верифікацію діагнозу артеріальної гіпертензії та проводили з використанням критеріїв, рекомендованих Європейським товариством гіпертензії та кардіології [10]. Верифікація цукрового діабету проводилась на основі критеріїв ВООЗ (1999 р.) та рекомендацій Європейського товариства з вивчення цукрового діабету [6]. Всі представники дослідної та контрольної групи належали до загальної популяції українців Чернівецької області (Північна Буковина).

Вивчалися алелі поліморфних ділянок гену синтази оксиду азоту 3 (NOS3, Gene ID:4846, локус - 7q36, поліморфізм -786T>C трансверсія, dbSNP - rs2070744). Аналіз поліморфних ділянок вивчали шляхом виділення геномної ДНК із лейкоцитів периферійної крові з наступною ампліфікацією поліморфної ділянки допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на програмованому ампліфікаторі "Amply-4L" за спеціальною

температурно програмою, використовуючи реактиви фірми "НПО ЛИТЕХ" (Росія).

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0 (Stat Soft inc., США). Величини представлені у вигляді частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівняння дискретних величин у незалежних групах використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона. При  $p < 0,05$  розбіжності вважали статистично вірогідними [1].

### Результати та їх обговорення

На початковому етапі дослідження проведена оцінка розподілу генотипу поліморфізму гену NOS3 відповідно рівноваги Харді-Вайнберга в основній і контрольній групах. Результати аналізу представлено у таблиці 1.

Зазначено, що у контрольній групі не спостерігається

статистичного відхилення від рівноваги Харді-Вайнберга, проте в групі АГ та ЦД 2 типу, розподіл генотипів поліморфізму NOS3 характеризувався вірогідним відхиленням від рівноваги Харді-Вайнберга ( $p < 0,01$ ).

Проведення монолокусного аналізу асоціації алелей та генотипів відповідних поліморфізмів із ризиком ураження судин змішаного типу у хворих із АГ та супутнім ЦД типу 2 засвідчило про наявність вірогідної різниці між основною та контрольною групами ( $p < 0,05$ ), таблиця 2.

Зокрема, варіабельність алелю -786С асоціювалася із підвищеним ризиком (збільшення у 2,55 рази) уражень судин змішаного типу у обстежених хворих порівняно із контрольною групою. Крім того, основна група обстежених суттєво відрізнялась за рівнем гетерозиготності (OR=4,27; 95% ДІ = 1,86 - 9,77;  $p < 0,05$ ) від контрольної (що пояснювало відхилення частоти носійства генотипів основної групи від рівноваги Харді-Вайнберга). Також спостерігалось зниження (у 4,46

Таблиця 1

Розподіл частоти генотипів поліморфізму NOS3 та їх відповідність рівновазі Харді-Вайнберга

Ген	Поліморфізм	Генотипи	Розподіл генотипів у контрольній групі		р за МП $\chi^2$ , точним крит. Фішера	Розподіл генотипів у основній групі		р за МП $\chi^2$ , точним крит. Фішера
			N	%		N	%	
NOS3	T-786C	-786CC*	4	8	p1=0,25 p2=0,35	15	15	p<0,01
		-786CT	26	52		72	72	
		-786TT	20	40		13	13	

Примітка: \* - генотип, які є потенційним фактором ризику судинних уражень при артеріальній гіпертонії та цукровому діабеті типу 2; р – вірогідність різниці між основною та контрольною групами

Таблиця 2

Тести асоціації алелей поліморфної ділянки T-786C гену NOS3 хворих із макросудинними ураженнями при поєднаному перебігу артеріальної гіпертонії та цукрового діабету типу 2 у порівнянні з контрольною групою

Частота алелей	Ступінь гетерозиготності	Ступінь гомозиготності	Алельна позитивність	Тест лінійних трендів (Armitage's test)
<b>Ризик за алелем 2 (Т)</b>				
[1]<->[2]	[11]<->[12]	[11]<->[22]	[11]<->[12+22]	Загальний OR
OR=0,49 95%ДІ=0,30-0,81 $\chi^2=7,77$ p=0,005	OR=0,74 95%ДІ=0,23-2,43 $\chi^2=0,25$ p=0,62	OR=0,17 95%ДІ=0,05-0,64 $\chi^2=7,59$ p=0,006	OR=0,49 95%ДІ=0,16-1,57 $\chi^2=1,48$ p=0,22	OR=0,38 $\chi^2=11,4$ p<0,001
<b>Ризик за алелем 1 (С)</b>				
[2]<->[1]	[22]<->[12]	[22]<->[11]	[11+12]<->[22]	Загальний OR
OR=2,02 95%ДІ=1,23-3,33 $\chi^2=7,77$ p=0,005	OR=4,27 95%ДІ=1,86-9,77 $\chi^2=12,58$ p=0,003	OR=5,77 95%ДІ=1,56-21,28 $\chi^2=7,59$ p=0,006	OR=4,46 95%ДІ=1,98-10,05 $\chi^2=14,16$ p<0,001	OR=2,55 $\chi^2=11,4$ p<0,001

р – вірогідність різниці між основною та контрольною групами

рази) частоти виявлення протективного алелю -786Т у групі хворих на АГ із супутнім ЦД 2 типу, таблиця 2.

Аналіз генотипів для локусу T-786C гену NOS3 представлено у таблиці 3. Для оцінки ризику успадкування генотипів поліморфізму найбільш прийнятною є адитивна модель успадкування. Встановлено, що у групі хворих на АГ та ЦД типу 2 із ураженням судин

змішаного типу спостерігається дворазове перевищення носіїв гомозиготного "ризикового" алелю С порівняно із контрольною групою. Різниця між групами обстежених виражається, в першу чергу, через площину зниженого успадкування гомозиготного генотипу із "протективним" алелем Т (95% ДІ = 0,10 - 0,50;  $p < 0,05$ ) в основній групі та вірогідним перевищенням у ній же

кількості носіїв гетерозиготного генотипу СТ ( $p < 0,05$ ) (які також є носіями "протективного" Т-алелю), таблиця 3.

Таким чином, алельні поліморфізми гену NOS3 мо-

жуть вважатись вірогідними генетичними маркерами макроангіопатій у хворих із поєднаним перебігом АГ та ЦД типу 2.

Таблиця 3

**Тести асоціації генотипів поліморфної ділянки Т-786С гену NOS3 хворих із макросудинними ураженнями при поєднаному перебігу артеріальної гіпертонії та цукрового діабету типу 2 у порівнянні з контрольною групою**

Генотипи NOS3	Розподіл генотипів в основній групі	Розподіл генотипів у контрольній групі	$\chi^2$	p	OR	
	n = 100	n = 50			значення	95% ДІ
-786CC	0,15	0,08	11,40	<0,001	2,03	0,64 – 6,47
-786CT	0,72	0,52			2,37	1,17 – 4,81
-786TT	0,13	0,40			0,22	0,10 – 0,50

p – вірогідність різниці між основною та контрольною групами

### Висновки

Виявлено наявність вірогідної різниці за зниженням частоти носійства "протективних" алелей та генотипів у хворих на АГ та ЦД із макросудинними ураженнями:

1. Розподіл генотипів поліморфізму NOS3 в групі АГ та ЦД 2 типу, характеризувався вірогідним відхиленням від рівноваги Харді-Вайнберга ( $p < 0,01$ ).

2. При монолокусному аналізі асоціації алелей та генотипів NOS3 із ризиком ураження судин змішаного типу встановлено наявність вірогідної різниці між основною та контрольною групами ( $p < 0,05$ ).

3. Алель -786С асоціювався із підвищеним ризиком (у 2,55 рази) уражень судин змішаного типу у обстежених хворих порівняно із контрольною групою, основна група відрізнялась за рівнем гетерозиготності ( $OR = 4,27$ ; 95% ДІ = 1,86 - 9,77;  $p < 0,05$ ).

4. Спостерігалось зниження (у 4,46 рази) частоти виявлення протективного алелю -786Т у групі хворих ( $p < 0,05$ ) та дворазове перевищення носіїв гомозиготного "ризикового" алелю С порівняно із контрольною групою (95% ДІ = 0,10 - 0,50;  $p < 0,05$ ).

**Перспективою подальших досліджень** є дослідження алельних поліморфізмів гену NOS3 у взаємозв'язку з маркерами ендотеліальної дисфункції та агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих на артеріальну гіпертензію з цукровим діабетом типу 2.

### Список літератури

1. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. 3-е изд. Москва: МедиаСфера; 2004. 312 с.

2. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA. Modifiable etiological factors and the burden of stroke from the Rotterdam study: a population-based cohort study. PLoS Med [Internet]. 2014 [cited 2019 Sep 10];11(4):e1001634. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4004543/pdf/pmed.101634.pdf> doi: 10.1371/journal.pmed.1001634

3. Gijsberts CM, Groenewegen KA, Hoefler IE, Eijkemans MJ, Asselbergs FW, Anderson TJ, et al. Race/Ethnic Differences in the Associations of the Framingham Risk Factors with Carotid IMT and Cardiovascular Events. PLoS One [Internet]. 2015 [cited 2019 Sep 10];10(7):e0132321. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4489855/pdf/pone.0132321.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0132321

4. Nakamura M, Isshiki T, Kimura T, Ogawa H, Yokoi H, Nanto S, et al. Optimal cutoff value of P2Y12 reaction units to prevent Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №3(69)

major adverse cardiovascular events in the acute periprocedural period: post-hoc analysis of the randomized PRASFIT-ACS study. Int J Cardiol. 2015;182:541-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.026

5. Roco A, Quiñones LA, Sepulveda P, Donoso H, Lapostol C, Alarcón R, et al. Prevalence of seven cardiovascular-related genetic polymorphisms in a Chilean mestizo healthy population. Acta Cardiol. 2015;70(5):528-35. doi: 10.2143/AC.70.5.3110513

6. Ryde n L, Standl E, Bartnik M, van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2007;28(1):88-136. doi: 10.1093/eurheartj/ehl260

7. Sener EF, Emirogullari ÖN, Serhatlıoğlu F, Özkul Y. The role of endothelial nitric oxide synthase gene G894T and intron 4 VNTR polymorphisms in hemodialysis patients with vascular access thrombosis. Anadolu Kardiyol Derg. 2014;14(3):239-43. doi: 10.5152/akd.2013.4779

8. Song R, Chou YI, Kong J, Li J, Pan B, Cui M, et al. Association of endothelial microparticle with NO, eNOS, ET-1, and fractional flow reserve in patients with coronary intermediate lesions. Biomarkers. 2015;20(6-7):429-35. doi: 10.3109/1354750X.2015.1094140

9. Sukhovshin RA, Yepuri G, Ghebremariam YT. Endothelium-Derived Nitric Oxide as an Antiatherogenic Mechanism: Implications for Therapy. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2015; 11 (3):166-71. doi: 10.14797/mdej-11-3-166

10. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

11. Wrzosek M, Sokal M, Sawicka A, Włodarczyk M, Glowala M, Wrzosek M, et al. Impact of obesity and nitric oxide synthase gene G894T polymorphism on essential hypertension. J Physiol Pharmacol. 2015;66(5):681-9.

### References

1. Rebrova OYu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA Application Package]. 3-e izd. Moscow: MediaSfera; 2004. 312 p. (in Russian)

2. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA. Modifiable etiological factors and the burden of stroke from the Rotterdam study: a population-based cohort study. PLoS Med [Internet]. 2014 [cited 2019 Sep 10];11(4):e1001634. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4004543/pdf/pmed.101634.pdf> doi: 10.1371/journal.pmed.1001634

3. Gijsberts CM, Groenewegen KA, Hoefler IE, Eijkemans MJ, Asselbergs FW, Anderson TJ, et al. Race/Ethnic Differences in the

Associations of the Framingham Risk Factors with Carotid IMT and Cardiovascular Events. PLoS One [Internet]. 2015[cited 2019 Sep 10];10(7):e0132321. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4489855/pdf/pone.0132321.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0132321

4. Nakamura M, Isshiki T, Kimura T, Ogawa H, Yokoi H, Nanto S, et al. Optimal cutoff value of P2Y12 reaction units to prevent major adverse cardiovascular events in the acute periprocedural period: post-hoc analysis of the randomized PRASFIT-ACS study. *Int J Cardiol.* 2015;182:541-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.026

5. Roco A, Quiñones LA, Sepulveda P, Donoso H, Lapostol C, Alarcón R, et al. Prevalence of seven cardiovascular-related genetic polymorphisms in a Chilean mestizo healthy population. *Acta Cardiol.* 2015;70(5):528-35. doi: 10.2143/AC.70.5.3110513

6. Ryde'n L, Standl E, Bartnik M, van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2007;28(1):88-136. doi: 10.1093/eurheartj/ehl260

7. Sener EF, Emirogullari ÖN, Serhatlıoğlu F, Özkul Y. The role

of endothelial nitric oxide synthase gene G894T and intron 4 VNTR polymorphisms in hemodialysis patients with vascular access thrombosis. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14(3):239-43. doi: 10.5152/akd.2013.4779

8. Song R, Chou YI, Kong J, Li J, Pan B, Cui M, et al. Association of endothelial microparticle with NO, eNOS, ET-1, and fractional flow reserve in patients with coronary intermediate lesions. *Biomarkers.* 2015;20(6-7):429-35. doi: 10.3109/1354750X.2015.1094140

9. Sukhovershin RA, Yepuri G, Ghebremariam YT. Endothelium-Derived Nitric Oxide as an Antiatherogenic Mechanism: Implications for Therapy. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2015; 11 (3):166-71. doi: 10.14797/mdcj-11-3-166

10. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

11. Wrzosek M, Sokal M, Sawicka A, Włodarczyk M, Glowala M, Wrzosek M, et al. Impact of obesity and nitric oxide synthase gene G894T polymorphism on essential hypertension. *J Physiol Pharmacol.* 2015;66(5):681-9.

#### Відомості про авторів:

Шоріков Є. І. - д. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці

Шорікова Д. В. - к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці

Хухліна О. С. - д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці

Шупер В. О. - к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці

Трефаненко І. В. - к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці

#### Сведения об авторах:

Шориков Е.И. - д. мед. н., доцент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВДНЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", Черновцы

Шорикова Д. В. - к. мед. н., доцент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВДНЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", Черновцы

Хухлина О.С. - д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВДНЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", Черновцы

Шупер В. А. - к. мед. н., доцент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВДНЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", Черновцы

Трефаненко И. В. - к. мед. н., доцент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВДНЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", Черновцы

#### Information about authors:

Shorikov Eugene I. - PhD, Doctor of Medical Sciences, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine), Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, associate professor.

Shorikova Dina V. - PhD, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine), Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, associate professor.

Khukhlina Oksana S. - PhD, Doctor of Medical Sciences, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine), Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, professor, Head of the Department.

Shuper Vera O. - PhD, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine), Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, associate professor.

Trefanenko Irina O. - PhD, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine), Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, associate professor.

*Стаття надійшла до редакції 20.08.2019*

*Рецензент – проф. І.С.Давиденко*

© Є.І. Шоріков, Д.В. Шорікова, О.С. Хухліна, В.О. Шупер, І.В. Трефаненко, 2019