

ГЕНЕТИЧНА ДЕТЕРМІНАЦІЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ТА ТОВЩИНИ
«ІНТИМА-МЕДІА» СОННИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

А. Р. Сидорчук

Сумський державний університет, Медичний інститут, м. Суми, Україна

Ключові слова:
артеріальна гіпертензія,
ендотеліальна функція,
гени NOS3 (rs2070744),
GNB3 (rs5443).

Клінічна та
експериментальна
патологія 2022. Т.21, №1
(79). С. 70-75.

DOI:10.24061/1727-4338.
XXI.1.79.2022.13

E-mail:
lsydorchuk@ukr.net

Ендотеліальна регуляція судинного тону є важливим компонентом впливу на артеріальний тиск (АТ).

Мета роботи – вивчити зміни показників функції ендотелію та товщини «інтима-медіа» (ТІМ) сонних артерій залежно від поліморфізму генів GNB3 (rs5443) і NOS3 (rs2070744) за есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ).

Матеріали і методи. У дослідженні прийняло участь 100 хворих на ЕАГ II стадії та 48 практично здорових осіб групи контролю. Ендотеліальну функцію вивчали за рівнем розчинної молекули адгезії судинних клітин (sVCAM-1), сумарних метаболітів NO (NO₂+NO₃-), транскрипційною активністю гена NOS3, ендотелій-залежною вазодилатацією плечової артерії (ЕЗВД ПА), також визначали ТІМ сонних артерій. NOS3 (rs2070744) і GNB3 (rs5443) вивчали методом Real-Time ПЛР.

Результати. Тяжчий перебіг ЕАГ супроводжується збільшенням ТІМ на 50,0-57,14% ($p < 0,01$), зниженням експресії гена NOS3 за рівнем мРНК на 34,54% ($p = 0,003$), більшою кількістю атеросклеротичних бляшок на сонних артеріях на 24,77-27,62% ($p < 0,05$). Поліморфний сайт гена NOS3 (rs2070744) асоціює зі зменшенням вмісту сумарних метаболітів NO, зниженням транскрипційної активності гена NOS3 ($F = 71,11$ і $F = 8,71$; $p < 0,001$) та зростанням sVCAM-1 ($F = 6,96$; $p = 0,002$), особливо у носіїв мінорного С-алеля (сильніше за СС-генотипу). ANOVA не довів зв'язку гена GNB3 (rs5443) із показниками функції ендотелію та ТІМ сонних артерій у хворих на ЕАГ.

Висновки. Поліморфний сайт гена NOS3 (rs2070744) асоціює зі змінами ендотеліальної функції та не впливає на ТІМ сонних артерій.

Key words:
arterial hypertension,
endothelial function, genes
NOS3 (rs2070744), GNB3
(rs5443).

Clinical and experimental
pathology 2022. Vol.21,
№ 1 (79). P. 70-75.

GENETIC DETERMINATION OF ENDOTHELIAL FUNCTION AND
«INTIMA-MEDIA» THICKNESS OF CAROTID ARTERIES IN PATIENTS
WITH ARTERIAL HYPERTENSION

A.R. Sydoruk

Endothelial regulation of vascular tone is an important component of the influence on blood pressure (BP).

Objective – to study the changes in endothelial function and the «intima-media» thickness (IMT) of the carotid arteries depending on the genes polymorphism GNB3 (rs5443) and NOS3 (rs2070744) in essential arterial hypertension (EAH).

Materials and methods. 100 patients with EAH 2nd stage and 48 practically healthy persons (control group) participated in the study. Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule (sVCAM-1), total NO metabolites (NO₂+NO₃-), transcriptional activity of NOS3 gene, Endothelium-Dependent Flow-Mediated Dilatation of the Brachial Artery (FMD BA) and carotid IMT were studied. NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes were investigated by Real-Time PCR.

Results. Severe EAH is accompanied by an IMT increase 50.0-57.14% ($p < 0.01$), NOS3 gene expression after mRNA level decrease 34.54% ($p = 0.003$), more often atherosclerotic plaques on the carotid arteries 24.77-27.62% ($p < 0.05$). The polymorphic site of the NOS3 gene (rs2070744) is associated with a total NO metabolites value decrease, transcriptional activity of the NOS3 gene decrease ($F = 71.11$ and $F = 8.71$; $p < 0.001$) and sVCAM-1 level elevation ($F = 6.96$; $p = 0.002$), especially in minor C-allele carriers (more severe in CC-genotype). ANOVA has not shown an association of the GNB3 gene (rs5443) with endothelial function and carotid artery IMT in EAH patients.

Conclusions. The polymorphic site of the NOS3 gene (rs2070744) is associated with endothelial function changes and does not affect the IMT of the carotid arteries.

Вступ

Судинний ендотелій на сьогодні розглядають як важливий орган ендокринної секреції, а також

як потенційний орган-мішень за есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) та метаболічних розладів (метаболічного синдрому, цукрового діабету,

Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 1 (79)

тощо). Ендотелій в умовах здорового організму регулює фізіологію судин, виробляючи низку речовин з потужними антиатеросклеротичними та вазодилатуючими властивостями. Тому, поява ендотеліальної дисфункції (ЕД) асоціює з вазоконстрикцією, субклінічним атеросклерозом і з підвищеним майбутнім ризиком серцево-судинних подій [1, 2]. Велика кількість доказів підтверджує фундаментальну роль монооксиду нітрогену (NO) якосновного розслаблюючого фактору ендотелію. Однак, за наявності ЕАГ, ендотеліальні клітини у відповідь на ряд агентів і фізичних подразників стають також джерелом факторів ендотеліальної вазоконстрикції, включаючи ендотеліні та ангіотензин II, тромбоксан А2 і, особливо, циклооксигеназу – похідні простагландинів і супероксид-аніони (простагландин Н2, активні форми кисню) [3]. Варто зазначити, що як при старінні, так і при гіпертонії продукція факторів ендотеліальної вазоконстрикції пов'язана з паралельним зниженням доступності NO, але інтенсивність цих процесів різна, тому є припущення, що їх швидкість може бути частково генетично детермінована [4-7]. Враховуючи зазначене вище, вважали за необхідне дослідити роль окремих генетичних маркерів у розвитку ЕД та її перебігу.

Мета роботи

Вивчити зміни показників функції ендотелію та товщини «інтима медіа» сонних артерій (ТІМ) залежно від поліморфізму генів гуанін нуклеотид-з'язувального протеїну бета-3 (*GNB3*, rs5443) та ендотеліальної оксиду азоту синтази (*NOS3*, rs2070744) у хворих на артеріальну гіпертензію.

Матеріали і методи дослідження

У проспективному когортному повздовжньому одномоментному контроль-випадок дослідженні прийняли участь 100 хворих на ЕАГ II стадії, 1-3-го ступенів підняття артеріального тиску (АТ), помірного, високого, чи дуже високого серцево-судинного ризику, які підписали добровільно інформовану згоду на участь. Відбір пацієнтів із ЕАГ та постановку діагнозу здійснювали відповідно до протоколів і рекомендацій вітчизняних та Європейських товариств кардіології та гіпертензії (Наказ МОЗ від 24.05.2012 р. № 384; ESC, ESH 2018, 2021) [1, 2]. Всі обстежені мали об'єктивні ознаки пошкодження органів-мішеней опосередкованого гіпертензії (Hypertension-mediated organ damage) – II стадія ЕАГ. Серед хворих 25,0% чоловіків, 75,0% жінок, віком від 45 до 70 років (у середньому 59,87±7,98 років). Контрольну групу склали 48 практично здорових людей (37,5% чоловіків, 62,5% жінок) віком 49,13±6,28 років, що не відрізнялось суттєво за віком та статевим розподілом із групою хворих ($p > 0,05$).

Ендотеліальну функцію вивчали за ендотелій-залежною вазодилатацією плечової артерії (ЕЗВД ПА) на обох руках за стандартним протоколом [8] при вимірюванні базального діаметру (D) ПА до оклюзії манжеткою тонометра та після неї за допомогою судинного трансдюсера у В-режимі із дуплексним картуванням потоків на ультразвуковому сканері

«ACCUVIX A30» (Samsung Medison, South Korea). За ЕД приймали показник ЕЗВДПА <10%.

Потовщення стінок загальної та внутрішньої сонних артерій (ЗСА, ВСА), чи наявність атеросклеротичних бляшок, а також ТІМ визначали за допомогою дуплексного сканування на ультразвуковому сканері «ACCUVIX A30» (Samsung Medison, South Korea) лінійним датчиком у В-режимі у трьох місцях на відстані 1,5 см від біфуркації дистального відділу правої та лівої ЗСА, ВСА по задній стінці за стандартним протоколом [9]. Діагностичним критерієм збільшення ТІМ вважали показник $\geq 0,9$ мм, наявність атеросклеротичної бляшки відмічали при локальному потовщенні ТІМ $\geq 1,5$ мм, чи потовщенні більше, ніж 50% просвіту судини, або ж 0,5 мм відповідно до інших ділянок ТІМ.

Рівень розчинної адгезивної молекули судинних клітин (sVCAM-1) (CD 106) вивчали у плазмі крові методом імуноферментного аналізу (ELISA) відповідно до інструкції виробника ELISA KIT® (Diacron SAS, France) на обладнанні «StatFax 303» (USA). Чутливість методики 0,6 нг/мл.

Суму метаболітів NO (NO_2/NO_3) визначали в плазмі крові, стабілізованої ЕДТА (1 мг/мл), колориметричним методом (*Assay Kit*) з набором реактивів фірми *Total NO/NO₂^-/NO₃^-RDS* (Велика Британія) після відновлення нітрату до нітриту нітратредуктазою.

Транскрипційну активність гена *NOS3* визначали за рівнем мРНК методом ПЛІР зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу із набором реактивів *Luminaris HiGreen Fluorescein qPCR MasterMix* (ThermoScientific, США). Виділення тотальної РНК проводили з лімфоцитів периферійної крові із використанням набору «NucleoZOL» (Macherey-Nagel, Німеччина).

Для дослідження SNP поліморфізму генів *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443) виконали якісну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛІР) в режимі реального часу (Real Time PCR). Матеріалом слугували лімфоцити периферійної венозної крові, стабілізованої ЕДТА. Ізоляцію та очищення ДНК лімфоцитів проводили відповідно до інструкції фірми-виробника (Thermo Fisher Scientific, USA). Ампліфікацію і генотипування виконали на приладі *CFX96 Touch™* (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) із застосуванням специфічних комплементарних зондів *TaqMan*. Програмне забезпечення термоциклера *CFX96* фіксувало температуру плавлення зондів *TaqMan* з урахуванням флуоресцентних міток *Fam* та *Hex* [10, 11].

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики за допомогою програми *StatSoft Statistica v.7.0 software* (StatSoft Inc., USA). Для аналізу кількісних ознак між двома вибірками застосували *t*-критерій Стьюдента (у випадку рівномірного розподілу за тестом В-Шаніро-Вілка, чи Колмогорова-Смирнова), ANOVA, тест χ^2 Пірсона або *U*-критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні (за нерівномірного розподілу). Зв'язок показників оцінювали за даними однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA. Відмінність показників вважали достовірною за $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Показники функції ендотелію та ТІМ із урахуванням тяжкості ЕАГ за рівнем АТ наведено в таблиці 1. За тяжчого перебігу ЕАГ 2-3 ступенів встановили вищі показники ТІМ ЗСА і ВСА – на 50,0% ($p < 0,001$) і 57,14% ($p = 0,007$) за нижчої експресії гена *NOS3* за рівнем мРНК – на 34,54% ($p = 0,003$), аніж у хворих із ЕАГ 1-го ступеня (САТ/ДАТ $< 160 / < 100$). Окрім того, у хворих із тяжчим перебігом ЕАГ відносно частіше реєстрували атеросклеротичні

бляшки незалежно від їх локалізації: з однічною – на 24,77% ($\chi^2 = 5,35$; $p = 0,021$), із двобічною – на 27,62% ($\chi^2 = 5,79$; $p = 0,016$), відповідно. При цьому рівень АТ не впливав вірогідно на розмір бляшок, вміст у крові сумарних метаболітів NO (із тенденцією до наявності зворотного зв'язку) та sVCAM-1. Необхідно зауважити, що атеросклеротичні бляшки на ВСА зустрічались частіше, ніж на ЗСА на 10,0% ($p > 0,05$) і дещо більших розмірів ($p > 0,05$).

Таблиця 1

Показники функції ендотелію, товщини комплексу «інтима-медіа» та ознак атеросклерозу залежно від тяжкості артеріальної гіпертензії

Показники	Контроль	Хворі на ЕАГ, САТ/ДАТ мм рт.ст.	
		$< 160 / < 100$	$\geq 160 / \geq 100$
ЕЗВД ПА, %	11,14 \pm 0,74	8,75 \pm 0,57 P=0,013	6,53 \pm 0,50 p=0,002 p ₁ =0,005
ТІМ ЗСА, мм	0,55 \pm 0,04	0,68 \pm 0,10	1,02 \pm 0,13 p<0,001 p ₁ <0,001
ТІМ ВСА, мм	0,52 \pm 0,05	0,63 \pm 0,11	0,99 \pm 0,14 p<0,001 p ₁ =0,007
Сумарні метаболіти NO, мкмоль/л	27,88 \pm 2,25	23,23 \pm 2,70	19,86 \pm 1,95 p<0,001
sVCAM-1, нг/мл	909,1 \pm 75,54	1152,0 \pm 150,31	1453,3 \pm 129,55 P=0,007
Експресія гена <i>NOS3</i> за рівнем мРНК, уо	1,68 \pm 0,23	0,55 \pm 0,06 P<0,001	0,36 \pm 0,07 P<0,001 p ₁ =0,003

Примітки: 1. ТІМ ЗСА, ВСА – товщина «інтима-медіа» загальної сонної артерії, внутрішньої сонної артерії; ЕЗВДПА – ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії; sVCAM-1 (CD 106) – розчинна форма адгезивної молекули судинних клітин.

2. p – вірогідність різниць показників відносно контролю; p₁ – вірогідність різниць показників відносно таких у пацієнтів 1 групи.

Показники функції ендотелію та ТІМ з урахуванням поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744) наведено в таблиці 2. У хворих на ЕАГ носіїв мінорного С-алеля (особливо СС-генотипу) виявили нижчий рівень у крові сумарних метаболітів NO – на 16,46% ($P_{TT} < 0,001$) і 40,88% ($P_{TT} < 0,001$) та меншу транскрипційну активність гена *NOS3* за рівнем мРНК – на 46,03% ($P_{TT} < 0,001$) і у 7 разів ($P_{TT} < 0,001$), за вищого вмісту sVCAM-1 – на 35,48% ($P_{TT} < 0,001$) і 89,48% ($P_{TT} < 0,001$), відповідно, ніж у власників ТТ-генотипу. Окрім того, встановили аналогічну тенденцію змін вказаних вище показників у групі контролю для носіїв С-алеля, чи СС-генотипу гена *NOS3* (rs2070744): нижчу ЕЗВДПА на 11,78% ($p_{TT} = 0,004$), менший рівень сумарних метаболітів NO – на 20,06% і 27,83% ($P_{TT} < 0,001$), нижчу транскрипційну активність гена *NOS3* – на 27,88% і 46,15% ($P_{TT} < 0,001$) та вищий вміст у крові sVCAM-1 – на 35,51% ($P_{TT} = 0,002$) і 39,10% ($p_{TC} = 0,003$), відповідно. Однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA підтвердив зв'язок між геном *NOS3* (rs2070744) у хворих на ЕАГ і зменшенням вмісту сумарних метаболітів NO ($F = 71,11$; $p < 0,001$), зниженням транскрипційної активності гена *NOS3* ($F = 8,71$; $p < 0,001$) та зростанням sVCAM-1 ($F = 6,96$; $p = 0,002$).

Параметри ендотеліальної функції та ТІМ залежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443) наведено в таблиці 3. Встановили менший рівень сумарних метаболітів NO у крові хворих на ЕАГ із ТТ-генотипом, ніж у таких із С-алелем –

на 10,90% ($P_{CC} = 0,046$) і 16,02% ($P_{TC} = 0,014$) із нижчою експресією гена *NOS3* за рівнем мРНК – на 34,29% ($P_{CC} = 0,035$) і 47,73% ($P_{CT} = 0,007$) та вищим вмістом sVCAM-1 – на 18,76% ($P_{CC} = 0,035$) і 44,67% ($P_{CT} < 0,001$), відповідно. При цьому дисперсійний аналіз ANOVA не підтвердив асоціації гена *GNB3* (rs5443) із показниками функції ендотелію та ТІМ у хворих на ЕАГ.

У фізіологічних умовах клітини ендотелію судин після дії компресійних факторів призводять до компенсаторної вазодилатації, підтримують достатній для організму рівень синтезу NO, а також не експресують молекули адгезії, що підтверджують отримані нами результати за рівнем NO та sVCAM-1 у групі практично здорових осіб. Але під впливом медіаторів запалення (інтерлейкінів – особливо IL-1 β та IL-4, ліпополісахаридів, TNF- α , ІФН- γ , тощо), в умовах хронічного стресу, тривалої гіперактивації ренін-ангіотензинової системи, підсилення експресії sVCAM-1 на поверхні ендотелію судин забезпечує адгезію циркулюючих лейкоцитів (окрім нейтрофілів), НК-клітин, через взаємодію з пізнім лейкоцитарним антигеном (VLA-4) до ендотелію. Окрім того, sVCAM-1 бере участь в адгезії лейкоцитів і їх попередників поза судинами до стромальних клітин кісткового мозку, В-клітин, дендритних клітин фолікулів лімфатичних вузлів [12]. Тому досліджені нами ранні маркери дисфункції ендотелію (сумарні метаболіти NO, sVCAM-1) в умовах ЕАГ мають, на наш погляд, важливе діагностичне та прогностичне значення.

Таблиця 2

Показники функції ендотелію, товщини комплексу «інтима-медіа» залежно від поліморфних варіантів гена NOS3 (rs2070744)

Показники	Контроль (генотипи гена NOS3)		Генотипи гена NOS3 у хворих		
			ТТ-	ТС-	СС-
ЕЗВДПА, %	ТТ-	10,95±0,34	6,78±0,20 P<0,001	6,72±0,25 P<0,001	6,88±0,23 P<0,001
	ТС-	10,31±0,29			
	СС-	9,66±0,23 p _{ТТ} =0,004			
ТІМ ЗСА, мм	ТТ-	0,59±0,04	0,90±0,05 P<0,001	1,03±0,07 P<0,001 P _{ТТ} =0,041	1,0±0,09 P<0,001
	ТС-	0,60±0,03			
	СС-	0,58±0,02			
ТІМ ВСА, мм	ТТ-	0,54±0,02	0,87±0,06 P<0,001	0,96±0,05 P<0,001 P _{ТТ} =0,044	0,97±0,09 P<0,001
	ТС-	0,56±0,03			
	СС-	0,53±0,02			
Сумарні метаболіти NO, мкмоль/л	ТТ-	30,90±0,69	22,48±0,55 P<0,001	18,78±0,33 P<0,001 P _{ТТ} <0,001	13,29±0,44 P<0,001 P _{ТТ,ТС} <0,001
	ТС-	24,70±0,35 P _{ТТ} <0,001			
	СС-	22,30±0,78 P _{ТТ} <0,001 p _{ТС} =0,007			
sVCAM-1, нг/мл	ТТ-	819,18±39,35	1047,5±72,07 P<0,001	1419,2±137,65 P<0,001 P _{ТТ} <0,001	1964,8±111,7 P<0,001 P _{ТТ,ТС} <0,001
	ТС-	798,08±60,28			
	СС-	1110,1±90,04 P _{ТТ} =0,002 p _{ТС} =0,003			
Експресія гена NOS3 за рівнем мРНК, уо	ТТ-	2,08±0,08	0,63±0,07 P<0,001	0,34±0,07 P<0,001 P _{ТТ} <0,001	0,09±0,03 P<0,001 P _{ТТ,ТС} <0,001
	ТС-	1,50±0,10 P _{ТТ} <0,001			
	СС-	1,12±0,07 P _{ТТ,ТС} <0,001			

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою за відповідним генотипом; P_{ТТ} P_{ТС} – вірогідність відмінностей показників у осіб із ТТ-, ТС- генотипами у відповідній групі.

Таблиця 3

Показники функції ендотелію, товщини комплексу «інтима-медіа» залежно від поліморфних варіантів гена GNB3 (rs5443)

Показники	Контроль (генотипи гена GNB3)		Генотипи гена GNB3 у хворих		
			СС-	СТ-	ТТ-
ЕЗВД ПА, %	СС-	10,03±0,32	6,67±0,24 P<0,001	6,91±0,33 P<0,001	6,64±0,14 P<0,001
	СТ-	10,13±0,26			
	ТТ-	9,61±0,28			
ТІМ ЗСА, мм	СС-	0,58±0,03	0,99±0,08 P<0,001	0,94±0,09 P<0,001	0,98±0,07 P<0,001
	СТ-	0,59±0,02			
	ТТ-	0,60±0,02			
ТІМ ВСА, мм	СС-	0,55±0,025	0,96±0,08 P<0,001	0,91±0,06 P<0,001	0,94±0,07 P<0,001
	СТ-	0,55±0,02			
	ТТ-	0,53±0,03			
Сумарні метаболіти NO, мкмоль/л	СС-	25,36±0,99	18,71±0,83 P<0,001	19,85±0,96 P<0,001	16,67±0,92 P<0,001 P _{СС} =0,046 P _{ТС} =0,014
	СТ-	27,58±1,42			
	ТТ-	31,0±0,53 P _{СС} =0,007			
sVCAM-1, нг/мл	СС-	929,1±71,51	1489,6±130,9 P<0,001	1222,8±111,8 P=0,002 P _{СС} =0,008	1769,0±89,92 P<0,001 P _{СС} =0,05 P _{СТ} <0,001
	СТ-	889,9±76,50			
	ТТ-	910,8±59,84			
Експресія гена NOS3 за рівнем мРНК, уо	СС-	1,56±0,12	0,35±0,06 P<0,001	0,44±0,07 P<0,001	0,23±0,04 P<0,001 P _{СС} =0,035 P _{СТ} =0,007
	СТ-	1,75±0,14			
	ТТ-	1,80±0,11			

Примітка. P – вірогідність відмінностей показників із контрольною групою за відповідним генотипом; P_{СС} P_{СТ} – вірогідність відмінностей показників у осіб із СС-, СТ- генотипами у відповідній групі.

Висновки

1. Тяжкий перебіг есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) за рівнем артеріального тиску супроводжується збільшенням товщини «інтима-медіа» (ТІМ) сонних артерій – на 50,0-57,14%, зниженням транскрипційної активності гена *NOS3* за рівнем мРНК – на 34,54%, більшою кількістю атеросклеротичних бляшок незалежно від їх локалізації – на 24,77-27,62%.

2. Поліморфний сайт гена *NOS3* (rs2070744) за даними аналізу ANOVA асоціює у хворих на ЕАГ зі зменшенням вмісту сумарних метаболітів NO, зниженням експресії гена *NOS3* ($F=71,11$; $F=8,71$; $p<0,001$) та зростанням *sVCAM-1* ($F=6,96$; $p=0,002$), особливо у носіїв мінорного С-алеля (сильніше за СС-генотипу). При цьому, дисперсійний аналіз ANOVA не довів зв'язку гена *GNB3* (rs5443) із показниками функції ендотелію та ТІМ у хворих на ЕАГ.

Перспективи подальших досліджень

Полягають у вивченні зв'язку ендотеліальної функції у хворих на ЕАГ із метаболічними та генетичними чинниками.

Список літератури

1. Vissers FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
3. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H, Gacde L, Troidl C, Rixe J, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and endothelial adhesion molecules (intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1) as predictive markers for blood pressure reduction after renal sympathetic denervation. *Hypertension*. 2014;63(5):984-90. doi: 10.1161/hypertensionaha.113.02266
4. Tegegne BS, Man T, van Roon AM, Asefa NG, Riese H, Nolte I, et al. Heritability and the Genetic Correlation of Heart Rate Variability and Blood Pressure in >29000 Families: The Lifelines Cohort Study. *Hypertension*. 2020;76(4):1256-62. doi: 10.1161/hypertensionaha.120.15227
5. Sydoruk LP, Gaborets IY, Sydoruk AR, Ursuliak YuV, Sokolenko AA, Ivashchuk SI, et al. Combined Effects of ACE (I/D) and eNOS (894T>G) Genes Polymorphism in Patients with Arterial Hypertension in the Realization of Molecular Mechanisms of Left Ventricular Hypertrophy. *New Armenian Medical Journal*. 2013;7(2):44-54.
6. Sydoruk LP, Ursuliak YV. Genes allele status of angiotensin converting enzyme (I/D) and endothelial nitric oxide synthase (894 G>T) in patients with acute coronary syndrome. *Likars'ka sprava*. 2015;5-6:24-34.
7. Sydoruk L, Sydoruk A. The severity of essential hypertension in terms of blood pressure values does not depend on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphisms in the West-Ukrainian population. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(10):332-41. doi: 10.12775/JEHS.2021.11.10.032
8. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Hashimoto H, Takaeko Y, Yamaji T, et al. Diagnostic Criteria of Flow-Mediated Vasodilation for Normal Endothelial Function and Nitroglycerin-Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 2020[cited 2022

May 21];9(2): e013915. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7033833/pdf/JAH3-9-e013915.pdf> doi: 10.1161/jaha.119.013915

9. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6. doi: 10.1159/000343145
10. Sydoruk L, Dzhuryak V, Sydoruk A, Levytska S, Petrynych V, Knut R, et al. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene rs1799998 single nucleotide polymorphism determines elevated aldosterone, higher blood pressure, and reduced glomerular filtration, especially in diabetic female patients. *Endocr Regul*. 2020;54(3):217-26. doi: 10.2478/enr-2020-0024
11. Sydoruk LP, Dzhuryak VS, Sydoruk AR, Levytska SA, Knut RP, Sokolenko MO, et al. Association of lipids' metabolism disorders with aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism in hypertensive patients depending on glomerular filtration rate. *PharmacologyOnline*. 2020;2:230-42.
12. Carrizzo A, Moltedo O, Damato A, Martinello K, Di Pietro P, Olivetti M, et al. New Nutraceutical Combination Reduces Blood Pressure and Improves Exercise Capacity in Hypertensive Patients Via a Nitric Oxide-Dependent Mechanism. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 2020[cited 2022 May 25];9(5): e014923. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7335536/pdf/JAH3-9-e014923.pdf> doi: 10.1161/jaha.119.014923

References

1. Vissers FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
3. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H, Gacde L, Troidl C, Rixe J, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and endothelial adhesion molecules (intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1) as predictive markers for blood pressure reduction after renal sympathetic denervation. *Hypertension*. 2014;63(5):984-90. doi: 10.1161/hypertensionaha.113.02266
4. Tegegne BS, Man T, van Roon AM, Asefa NG, Riese H, Nolte I, et al. Heritability and the Genetic Correlation of Heart Rate Variability and Blood Pressure in >29000 Families: The Lifelines Cohort Study. *Hypertension*. 2020;76(4):1256-62. doi: 10.1161/hypertensionaha.120.15227
5. Sydoruk LP, Gaborets IY, Sydoruk AR, Ursuliak YuV, Sokolenko AA, Ivashchuk SI, et al. Combined Effects of ACE (I/D) and eNOS (894T>G) Genes Polymorphism in Patients with Arterial Hypertension in the Realization of Molecular Mechanisms of Left Ventricular Hypertrophy. *New Armenian Medical Journal*. 2013;7(2):44-54.
6. Sydoruk LP, Ursuliak YV. Genes allele status of angiotensin converting enzyme (I/D) and endothelial nitric oxide synthase (894 G>T) in patients with acute coronary syndrome. *Likars'ka sprava*. 2015;5-6:24-34.
7. Sydoruk L, Sydoruk A. The severity of essential hypertension in terms of blood pressure values does not depend on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphisms in the West-Ukrainian population. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(10):332-41. doi: 10.12775/JEHS.2021.11.10.032
8. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Hashimoto H, Takaeko Y, Yamaji T, et al. Diagnostic Criteria of Flow-Mediated Vasodilation for Normal Endothelial Function and Nitroglycerin-Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 2020[cited 2022

- for Normal Endothelial Function and Nitroglycerin-Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020[cited 2022 May 21];9(2): e013915. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7033833/pdf/JAH3-9-e013915.pdf> doi: 10.1161/jaha.119.013915
9. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6. doi: 10.1159/000343145
 10. Sydorчук L, Dzhuryak V, Sydorчук A, Levytska S, Petrynych V, Knut R, et al. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene rs1799998 single nucleotide polymorphism determines elevated aldosterone, higher blood pressure, and reduced glomerular filtration, especially in diabetic female patients. *Endocr Regul*. 2020;54(3):217-26. doi: 10.2478/enr-2020-0024
 11. Sydorчук LP, Dzhuryak VS, Sydorчук AR, Levytska SA, Knut RP, Sokolenko MO, et al. Association of lipids' metabolism disorders with aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism in hypertensive patients depending on glomerular filtration rate. *PharmacologyOnline*. 2020;2:230-42.
 12. Carrizzo A, Moltedo O, Damato A, Martinello K, Di Pietro P, Oliveti M, et al. New Nutraceutical Combination Reduces Blood Pressure and Improves Exercise Capacity in Hypertensive Patients Via a Nitric Oxide-Dependent Mechanism. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020[cited 2022 May 25];9(5): e014923. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7335536/pdf/JAH3-9-e014923.pdf> doi: 10.1161/jaha.119.014923

Відомості про авторів:

Сидорчук А.Р. – аспірант кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології, Сумський державний університет, Медичний інститут, м. Суми, Україна.

Information about the authors:

Sydorchuk A.R. – Postgraduate student, Department of Physiology and Pathophysiology with medical biology course, Sumy State University, Medical Institution, Sumy, Ukraine.

*Стаття надійшла до редакції 24.01.2022 р.
Рецензент – проф. Присяжнюк В.П.
© А.Р. Сидорчук*

