

EDN: <https://elibrary.ru/jdniwu>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-331-336>

УДК 613.6+616.1:[575.174.015.3+616-018+616.153]

© Чистова Н.П., 2022

Чистова Н.П.

Роль полиморфизмов генов-кандидатов эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при воздействии производственных факторов

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 3, 12а микрорайон, г. Ангарск, Иркутская обл., 665827

Существенное значение в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний имеет нарушение функции эндотелия. К формированию эндотелиальной дисфункции могут приводить генетическая предрасположенность, метаболические нарушения и другие воздействия, включая производственные вредности. Цель систематического обзора — дать оценку роли полиморфизмов генов-кандидатов эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с профессиональной патологией. Установлено, что носительство определенных аллелей полиморфизмов G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота, Lys198Asp и G8002A эндотелина-1, Met235Thr и Thr174Met гена ангиотензиногена, -2548G/A, 19G/A и G2453A лептина, 668A/G и Gln223Arg рецептора лептина, определяющих структуру белков-маркеров дисфункции эндотелия и метаболического синдрома, а также некоторые производственные факторы (воздействие вибрации, экспозиция винилхлоридом, ртутью, соединениями фтора и алюминия), ассоциированы с развитием сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с профессиональной патологией.

Ключевые слова: полиморфизмы генов; сердечно-сосудистые заболевания; эндотелиальная дисфункция; профессиональная патология

Для цитирования: Чистова Н.П. Роль полиморфизмов генов-кандидатов эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при воздействии производственных факторов. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(5): 331–336. <https://elibrary.ru/jdniwu> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-331-336>

Для корреспонденции: Чистова Надежда Павловна, аспирант ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». E-mail: chist1nad2pavl3@gmail.com

Финансирование. Исследование выполнено в рамках диссертационной работы.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 18.03.2022 / Дата принятия к печати: 15.05.2022 / Дата публикации: 25.06.2022

Nadezhda P. Chistova

The role of candidate gene polymorphisms for endothelial dysfunction and metabolic disorders in the development of cardiovascular diseases under the influence of production factors

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 3, 12a Microdistrict, Angarsk town, Irkutskaya Region, 665827

Endothelial dysfunction plays an important role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Genetic predisposition, metabolic disorders and other effects, including occupational hazards, can lead to the formation of endothelial dysfunction. The study aims to assess the role of polymorphisms of candidate genes of endothelial dysfunction and metabolic disorders in the development of cardiovascular diseases in persons with occupational pathology.

Scientists have found that the carriage of certain alleles of polymorphisms G894T of the endothelial nitric oxide synthase gene, Lys198Asp and G8002A of endothelin-1, Met235Thr and Thr174Met of the angiotensinogen gene, -2548G/A, 19G/A and G2453A of leptin, 668A/G and Gln223Arg of the leptin receptor, determining the structure of proteins-markers of endothelial dysfunction and metabolic syndrome, as well as some production factors (exposure to vibration, exposure to vinyl chloride, mercury, fluorine and aluminum compounds), all these are in close connection with the development of cardiovascular diseases in persons with occupational pathology.

Keywords: gene polymorphisms; cardiovascular diseases; endothelial dysfunction; occupational pathology

For citation: Chistova N.P. The role of candidate gene polymorphisms for endothelial dysfunction and metabolic disorders in the development of cardiovascular diseases under the influence of production factors. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(5): 331–336. <https://elibrary.ru/jdniwu> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-5-331-336> (in Russian)

For correspondence: Nadezhda P. Chistova, postgraduate student at the East Siberian Institute of Medical and Environmental Research. E-mail: chist1nad2pavl3@gmail.com

Information about the author: Chistova N.P. <https://orcid.org/0000-0002-1206-6379>

Funding. The research was carried out within the Framework of the dissertation work.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

Received: 18.03.2022 / Accepted: 15.05.2022 / Published: 25.06.2022

Введение. Ежегодно сердечно-сосудистые заболевания оказываются причиной смерти более 17,5 млн человек. Существенное значение в их патогенезе имеет нарушение функции эндотелия, то есть, эндотелиальная дисфункция (ЭД). К развитию ЭД могут приводить такие факторы, как генетическая предрасположенность, метаболические нарушения и внешнее воздействие, в том числе, производственные вредности.

Очень часто ЭД сопровождается такое патологическое состояние как метаболический синдром (МС) [1]. Известно, что МС способствует более тяжёлому протеканию кардио- и цереброваскулярных болезней. Так, у лиц с артериальной гипертензией (АГ) и МС описаны более высокие уровни систолического и диастолического давления, более выраженная ЭД, чем у пациентов без сопутствующего синдрома [2]. Висцеральное ожирение, как одно из

составляющих метаболического синдрома, определяет нефрогенный характер гипертензии [3].

Установлено, что высокая распространенность компонентов МС, в том числе, изменение показателей липидного обмена, характерна для воздействия винилхлорида, ртути, комплекса производственных факторов у пожарных и работников производства стекловолокна. У них отмечаются повышение уровней общего холестерина, триглицеридов, снижение содержания в крови холестерина липопротеидов высокой плотности, усиление процессов перекисного окисления липидов [4–6].

Цель систематического обзора — дать оценку роли полиморфизмов генов-кандидатов эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с профессиональной патологией.

Одним из способов оценки выраженности ЭД и метаболических нарушений является определение содержания в крови биомаркеров с помощью методов лабораторной диагностики. К маркерам регуляции тонуса сосудов относятся оксид азота, простагландин, адреномедулин, эндотелин-1, простагландин H_2 , ангиотензин-II и др. К биологически активным веществам, отражающим состояние метаболизма, принадлежат лептин, резистин, окисленные липопротеиды низкой плотности и антитела к ним. Нуклеотидные замены в полиморфных локусах их генов могут обусловить различные конформации кодируемых белков. Для анализа нами были выбраны полиморфизмы генов-кандидатов ЭД и нарушений метаболизма: G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS), Lys198Asp и G8002A эндотелина-1 (EDN1), Met235Thr и Thr174Met гена ангиотензиногена (ANG), -2548G/A, 19G/A и G2453A лептина (LEP), 668A/G и Gln223Arg рецептора лептина (LEPR).

Полиморфизмы гена синтазы оксида азота. Оксид азота (NO) — это короткоживущая молекула, обладающая вазодилататорными свойствами [7]. Она образуется из аминокислоты L-аргинина под действием фермента – синтазы оксида азота (NOS). Ген, кодирующий синтазу оксида азота, расположен в локусе 7q35-36, полиморфизм G894T локализован в экзоне 7. Данный вариант проявляет себя заменой гуанина на тимин в нуклеотидной цепи и замещением аминокислоты глутамин (Glu) на аспарагин (Asn) в 298 позиции белка. Гомозиготный генотип T894T данного полиморфизма связан со снижением ферментативной активности eNOS и уменьшением продукции оксида азота [8]. При низких концентрациях NO снижается ответная реакция эндотелия на внешние стимулы, например, на воздействие ацетилахолина, что является первичным проявлением ЭД [9]. Также при снижении уровня NO наблюдаются вазоконстрикция и изменения макро- и микрореологических свойств крови [10].

Ухудшение периферической гемодинамики, нарушения реологии крови и снижение концентрации NO характерны для вибрационной болезни (ВБ) и АГ [11, 12]. Сочетание АГ и ВБ способствует усугублению тяжести обоих заболеваний и возникновению тромбогенных осложнений [13]. Установлено, что гомозиготный генотип T894T NOS чаще регистрируется у пациентов с ВБ и АГ, по сравнению с людьми, не контактирующими с вибрацией, и работниками, страдающими только ВБ, что свидетельствует о влиянии патологического полиморфного варианта гена NOS на развитие сочетанных форм сосудистой патологии [14].

Воздействие винилхлорида (ВХ) также проявляется

сосудистыми нарушениями, как местного (по типу синдрома Рейно), так и общего характера (колебания артериального давления и пульса в сторону понижения и повышения) [15]. Среди соматической патологии у работающих на производстве ВХ артериальная гипертензия была зарегистрирована в 36% случаев, причем ее распространенность увеличивалась с ростом экспозиционной нагрузки токсикантом [16]. У работников, подвергавшихся производственному воздействию ВХ, имевших генотип T894T, риск развития артериальной гипертензии был в 9,5 раза выше, чем у носителей генотипа G894G [17].

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что носительство минорного аллеля T гена NOS может обуславливать низкие концентрации NO в крови и развитие ЭД, соответственно, а также способствовать формированию коморбидной патологии при воздействии производственных факторов.

Полиморфизмы гена эндотелина-1. Эндотелин-1 (ЭТ-1) — один из ключевых маркеров эндотелиальной дисфункции, синтезируется в эндотелии, воздействует на гладкомышечные клетки сосудов, приводя к вазоконстрикции. Концентрация эндотелина-1 в крови коррелирует с гемодинамическими показателями, данными эхокардиографии, отдаленным прогнозом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [18].

Ген эндотелина-1 (EDN1) находится на хромосоме 6p24-23. Некоторые исследования генетического полиморфизма EDN1 G8002A, при котором гуанин заменяется на аланин в 8002 позиции ДНК, показали его ассоциацию с сердечно-легочными заболеваниями, наличием ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда в анамнезе [19]. Вместе с тем, исследование Špinarová L. не установило статистически значимой связи между носительством полиморфного варианта 8002A и увеличением концентрации эндотелина-1 в крови.

Также подробно изучен полиморфизм гена эндотелина EDN1 Lys198Asn, при котором лизин заменяется на аспарагин в 198 позиции белка. Установлено, что для гомозиготного генотипа Asn198Asn характерно повышение концентрации эндотелина-1 в крови [20]. Недавние исследования показали, что носительство данного варианта может быть ассоциировано как с большим, так и меньшим риском развития АГ [21, 22]. По результатам метаанализа выявлена ассоциация между полиморфным вариантом 198Asn EDN1 и риском развития легочной АГ [23].

Однако, в ряде случаев высокие уровни эндотелина-1 могут быть обусловлены не генетической предрасположенностью, а воздействием производственных факторов, например, токсическим действием ртути [24]. Отмечено, что ЭД у работающих в контакте с ртутью формируется на фоне выраженной дислипидемии, оксидативного стресса и воспаления [25].

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что носительство полиморфного варианта 8002A и гомозиготного генотипа Asn198Asn гена EDN1 эндотелина-1 ассоциируется с сердечно-сосудистыми и сердечно-легочными болезнями, и, в ряде случаев, с повышенным содержанием эндотелина-1 в крови.

Полиморфизмы гена ангиотензиногена. Существенный вклад в развитие реноваскулярной формы гипертензии вносит ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [26]. Функционирование РААС обеспечивается ангиотензиногеном, который является предшественником ангиотензина I, II [27].

Ген, кодирующий ангиотензиноген, локализован на 1 хромосоме в локусе *1q42*. Описано около 30 полиморфных вариантов гена, кодирующего ангиотензиноген (AGT), наиболее изученными являются полиморфизмы гена AGT *Met235Thr* и *Thr174Met*, при которых происходит замена метионина на треонин в 235-позиции и треонина на метионин в 174-й позиции белка соответственно.

В современной литературе содержится достаточно данных о предрасположенности к кардиоваскулярным заболеваниям лиц, в генотипе которых присутствует аллель *235Thr*. Выявлена корреляционная связь между носительством варианта *235Thr* и различными формами гипертензии, инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца в европейской, японской популяциях, а также у населения РФ, с наличием в анамнезе геморрагического и ишемического инсультов [28–30]. Необходимо отметить, что носители полиморфного варианта *235Thr* генетически предрасположены к гипертрофической кардиомиопатии в детском возрасте. [31].

У гетерозигот и гомозигот по минорному аллелю *235Thr* отмечается генетически обусловленное повышение концентрации ангиотензиногена в плазме крови [32]. В большинстве случаев эти люди имеют более высокие уровни продуктов ангиотензиногена — ангиотензина I и ангиотензина II. Однако, увеличение содержания ангиотензина II у носителей аллеля *235Thr*, подвергавшихся воздействию ртути, не является генетически детерминированным процессом [24].

Повышенные уровни артериального давления и формирующаяся клиническая картина АГ могут быть связаны с профессиональным стрессом и производственными вредностями [33]. Так, носительство полиморфного варианта *235Thr AGT*, вносит вклад в развитие АГ у лиц, подвергавшихся производственному воздействию шума и вибрации [34].

Носительство мутантного аллеля другого полиморфизма *Thr174Met AGT* сопровождается АГ, ассоциировано с ишемической болезнью сердца, перенесенным инфарктом миокарда, гипертрофией левого желудочка [35]. Научные данные о роли данного полиморфизма в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при воздействии на работников каких-либо профессиональных факторов в литературе не приведены.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что полиморфные варианты *235Thr* и *174Met* ассоциированы со многими кардиоваскулярными болезнями, носительство полиморфного варианта *235Thr* предрасполагает к развитию коморбидной патологии у работающих во вредных производственных условиях и часто характеризуются повышенным содержанием ангиотензиногена в крови.

Полиморфизмы генов лептина и его рецептора. При формировании МС наблюдается нарушение физиологического образования жировой ткани биологически активных веществ, выделяемых в кровь. Наиболее изученное вещество этой группы — лептин. Известно, что его высокие концентрации регистрируются при избытке массы тела [36]. Рецептор лептина в совокупности с лептином формируют циркулирующие комплексы, способные проникать через гематоэнцефалический барьер и воздействовать на гипоталамус, снижая потребление пищи и увеличивая энергетические траты организма [37].

Ген лептина находится на 7 хромосоме в локусе *7q31.3* и состоит из 3-х экзонов и 2-х интронов. Существует множество генетических полиморфизмов данного гена, в настоящее время в различных этнических группах получены результаты исследований полиморфизмов –*2548G/A*, *19G/A* и *G2453A*.

Исследование, проведенное в азербайджанской популяции, установило предрасположенность к развитию АГ у людей с генотипами *G2453A* и *A2453A* полиморфизма *G2453A* гена лептина (*LEP*) [38]. В Южно- и североиндийской, польской, иранской, корейской и китайской популяциях были исследованы такие полиморфизмы гена лептина, как –*2548G/A* и *19G/A* [39, 40]. Обнаружено, что носительство полиморфных вариантов –*2548A*, *19A* ассоциировано с ожирением и формированием сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) [40].

Ген рецептора лептина находится на 1 хромосоме в локусе *1p31*. При изучении полиморфизма *LEPR 668A/G* была установлена ассоциация полиморфного варианта *668G* с избыточной массой тела и развитием СД 2 типа [41]. В большей степени изучен генетический полиморфизм *LEPR Gln223Arg*. Работа, проведенная *Gottlieb M.G.* показала, что «дикий» аллель *Gln* этого полиморфизма связан с повышением общего содержания жировой ткани в организме и более высокими уровнями лептина [42]. В то же время исследование *T. Furusawa* установило, что мутантный аллель *Arg* снижает риск развития ожирения [43]. В анализе, проведенном среди жителей Украины обнаружена связь носительства аллеля *Gln* полиморфизма *Gln223Arg* гена *LEPR* с ишемической болезнью сердца [44].

У лиц, длительно работающих на предприятиях нефтехимии, нефтедобычи, регистрируются высокие концентрации лептина при сопутствующих изменениях в липидограмме [6]. Следует отметить, что и в исследованиях, проведенных в группах лиц, экспонированных ртутью, и у работающих в контакте с алюминием, показаны нарушения липидного обмена проатерогенной направленности, что может быть связано, в том числе, с уровнями лептина, и требует дополнительных исследований [45].

Резюмируя вышесказанное, можно прийти к заключению в том, что носительство аллеля *2453A* гена *LEP* ассоциировано с развитием атеросклероза и АГ. Носительство полиморфных вариантов *2548A* (полиморфизм –*2548G/A*), *19A* (*19G/A*) *LEP*, *668G LEPR* ассоциировано с ожирением и формированием СД 2 типа.

Заключение. Таким образом, носительство аллелей генов, обуславливающих изменение структуры белков-маркеров ЭД и МС (*894T eNOS*, *198Asn* и *8002A EDN1*, *235Thr* и *174Met ANG*, *2543A*, *2548A*, *19A LEP*, *223Gln LEPR*), ассоциировано с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе у лиц с профессиональной патологией. При этом некоторые производственные факторы (вибрация, ВХ, экспозиция ртути, воздействие алюминия) также способны инициировать формирование эндотелиальной дисфункции. Проведенный анализ дает предпосылки к обсуждению применения молекулярно-генетических исследований для выявления генетических факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, учитывая способность производственных факторов способствовать фенотипическому проявлению неблагоприятного генотипа.

Список литературы

1. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия. *Нефрология*. 2009; 13 (3): 24–32.
2. Исламгалева З.М., Мингазетдинова Л.Н., Кабилова А.В., Бакиров А.Б. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с полиморфизмом генов *SELP* и *VEGF* у женщин с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017; 6 (72): 21–6.
3. da Silva A.A., do Carmo J.M., Li X., Wang Z., Mouton A.J., Hall J.E. Role of hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: metabolic syndrome revisited. *Can J Cardiol*. 2020; 36 (5): 671–82.
4. Кудяева И.В., Дьякович О.А., Катаманова Е.В., Ещина И.М. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие метаболических нарушений у лиц, экспонированных винилхлоридом. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(10): 1113–8.
5. Тимашева Г.В., Бакиров А.Б., Валеева Э.Т., Сакиев К.З., Репина Э.Ф., Мышкин В. А. и др. Диагностическая значимость лабораторных маркеров оценки нарушения метаболических процессов в организме при воздействии химических загрязнителей на производстве. *Гигиена труда и медицинская экология*. 2016; 1(50): 81–8.
6. Байдина А.С., Алексеев В.Б., Маклакова О.А., Носов А.Е. Биохимические маркеры метаболического синдрома у рабочих предприятия нефтедобычи при воздействии химических факторов. *Материалы III Международного Форума кардиологов и терапевтов*. 2014; 026: 13.
7. Hall C.N., Garthwaite J. What is the real physiological NO concentration in vivo? *Nitric oxide*. 2009; 21(2): 92–103.
8. Joshi M.S., Mineo C., Shaul P.W., Bauer J.A. Biochemical consequences of the NOS3 Glu298Asp variation in human endothelium: altered caveolar localization and impaired response to shear. *FASEB Journal*. 2007; 21(11): 2655–63.
9. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 109 (23 Suppl 1): III 27–32.
10. Осяжкова А.О., Тихомирова И.А. Сосудистые факторы регуляции и их влияние на реологические свойства крови. *Ярославский педагогический вестник*. 2010; 4: 89–2.
11. Потеряева Е.Л. Роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в патогенезе вибрационных микроангиопатий. *Бюллетень СО РАМН*. 2004; 4: 52–3.
12. Ложакова М.В. Изменения показателей периферической гемодинамики и микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией под влиянием монотерапии бисопрололом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 6: 17–20.
13. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Чачибая З.К., Зуева М.А. Оптимизация лечения сосудистых нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2011; 6: 1–6.
14. Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Дробышев В.А., Чачибая З.К. Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции и системного гемостаза у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015; 1: 1–8.
15. Бодиенкова Г.М., Алексеев Р.Ю. Состояние функциональных систем организма работающих в производстве винилхлорида (обзор). XXI век. *Техносферная безопасность*. 2016; 1: 82–87.
16. Катаманова Е.В., Ещина И.М., Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б., Дьякович М.П. Состояние биохимических показателей в зависимости от экспозиционной нагрузки винилхлоридом. *Гигиена и санитария*. 2018; №10: 910–914.
17. Кудяева И.В., Дьякович О.А., Ещина И.М. Вклад полиморфных вариантов некоторых генов-кандидатов в развитие артериальной гипертензии при воздействии винилхлорида. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59(9): 667.
18. Špinarová L., Špinar J., Vašků A., Goldbergová M., Ludka O., Toman J. et al. Big endothelin in chronic heart failure: marker of disease severity or genetic determination? *Int J Cardiol*. 2004; 93(1): 63–68.
19. Špinarová L., Špinar J., Vašků A., Pávková-Goldbergová M., Ludka O., Tomandl J., Vítovec J. Genetics of humoral and cytokine activation in heart failure and its importance for risk stratification of patients. *Exp Mol Pathol*. 2008; 84(3): 251–255.
20. Karita D., Sadewa A.H., Hastuti P. Association between polymorphism of lys198asn endothelin-1 gene and endothelin-1 plasma level in javanese obesity population. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2019; 18(1): 46–9.
21. Страмбовская Н.Н. Ассоциация полиморфных генетических маркеров с различными вариантами ишемического инсульта. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015; 1: 91–101.
22. Schiffrin E.L. Does Endothelin-1 Raise or Lower Blood Pressure in Humans? *Nephron*. 2018; 139(1): 47–50.
23. Jiao Y., Wang W., Lei P., Jia H., Dong J., Gou Y. et al. 5-HT₁, VMR2, EDN1, ENG, KCNAs gene polymorphisms and susceptibility to pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Gene*. 2019; 680: 34–42.
24. Попкова О.В., Маснавиева Л.Б., Кудяева И.В. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у лиц, подвергавшихся хроническому воздействию ртути. *Лабораторные исследования в токсикологии. Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 9: 79–82.
25. Попкова О.В., Кудяева И.В., Маснавиева Л.Б. Молекулы межклеточной адгезии в сыворотке крови у лиц, экспонированных ртутью. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013; 3–1(91): 30–3.
26. Войнов В.А. *Патофизиология сердца и сосудов*. М.: Бином. 2020; 208.
27. Ghafar M.T.A. An overview of the classical and tissue-derived renin-angiotensin-aldosterone system and its genetic polymorphisms in essential hypertension. *Steroids*. 2020; 163: 1–13.
28. Казак М.В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе ишемического инсульта у пациентов с артериальной гипертензией. *Acta Biomedica Scientifica*. 2008; 2(60): 17–8.
29. Yamakawa-Kobayashi K., Arinami T., Hamaguchi H. Absence of association of angiotensinogen gene T235 allele with increased risk of coronary heart disease in Japanese. *Lancet*. 1995; 346 (8973): 515–5.
30. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Gronholdt M.L. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension*. 2003; 41(6): 1202–11.
31. Березнева Н.А., Сорокина Т.Е., Аверьянова Н.С., Громыко О.Е., Арсеньева Е.Н., Кустова О.В. и др. Артериальное давление и полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у детей с гипертрофической кардиомиопатией. *Российский педиатрический журнал*. 2012; 6: 10–3.
32. Dickson M.E., Sigmund C.D. Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen. *Hypertension*. 2006; 48: 14–20.
33. Byrne D.G., Espnes G.A. Occupational stress and cardiovascular disease. *Stress and Health: Journal of the International Society for the Investigation of Stress*. 2008; 24(3): 231–8.
34. Атаманчук А.А., Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Коляскина М.М. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии гипертонической болезни у работающих, подвергающихся воздействию физических факторов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 12: 972–7.
35. Нгуен Т.Ч. Исследование ассоциации T174M и M235T гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в Ростовской популяции. *Фундаментальные исследования*. 2010; 3: 114–21.
36. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nye M.R. et al. Serum immunoreactive-leptin

- concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334(5): 292–5.
37. Чубенко Е.А. Лептин и метаболический синдром. *Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова*. 2010; 96(10): 945–65.
 38. Ахмедова З.Г., Фараджева С.С. Полиморфизм генов *fto*, *Lepr* и *Lepr* у пациентов с сахарным диабетом типа 2 в малых этнических подгруппах Республики Азербайджан. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. 2014; 2(7): 64–9.
 39. Dasgupta S., Salman M., Siddalingaiah, L.B., Lakshmi G.L., Xaviour D., Sreenath J. Genetic variants in leptin: determinants of obesity and leptin levels in South Indian population. *Adipocyte*. 2015; 4(2): 135–40.
 40. Bains V., Kaur H., Badaruddoza B. Association analysis of polymorphisms in *LEP* (rs7799039 and rs2167270) and *LEPR* (rs1137101) gene towards the development of type 2 diabetes in North Indian Punjabi population. *Gene*. 2020; 754: 1–10.
 41. Aly O., Zaki H.H., Herzalla M. R., Fathy A., Raafat N., Hafez M.M. Gene polymorphisms of Patatin-like phospholipase domain containing 3 (PNPLA3), adiponectin, leptin in diabetic obese patients. *PLoS one*. 2020; 15(6): 1–15.
 42. Gottlieb M.G., Bodanese L.C., Leite L.E. Association between the Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor and metabolic syndrome in free-living community elderly. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2009; 7(4): 341–8.
 43. Furusawa T.N., Yamauchi T. The Q223R polymorphism in *LEPR* is associated with obesity in Pacific Islanders. *Hum Genet*. 2010; 127(3): 287–94.
 44. Kravchun P.G., Kadykova O.I., Zalyubovs'ka O.I., Shumova N.V. Development and progression of obesity in patients with coronary heart disease: emphasis on leptin gene polymorphism (Arg223Gln). *Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина. Серия Медицина*. 2017; 34: 7–10.
 45. Кудяева И.В., Дьякович О.А., Маснавиева Л.Б., Попкова О.В., Абраматец Е.А. Особенности липидного обмена у работников, занятых в производстве алюминия. *Гигиена и санитария*. 2016; 9: 857–60.

References

1. Shishkin A.N., Lyndina M.L. Endothelial dysfunction, metabolic syndrome and microalbuminuria. *Nefrologija*. 2009; 13(3): 24–32 (in Russian).
2. Islamgaleeva Z.M., Mingazetdinova L.N., Kabilova A.V., Bakirov A.B. Interdependence of endothelial dysfunction with polymorphism of *SELP* and *VEGF* genes in women with metabolic syndrome and arterial hypertension. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2017; 6(72): 21–6 (in Russian).
3. da Silva A.A., do Carmo J.M., Li X., Wang Z., Mouton A.J., Hall J.E. Role of hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: metabolic syndrome revisited. *Can J Cardiol*. 2020; 36(5): 671–82.
4. Kudaeva I.V., Dyakovich O.A., Katamanova E.V., Eshhina I.M. Impact of cardiovascular risk genes polymorphism in the development of metabolic disorders in persons exposed to vinyl chloride. *Gigiena i sanitarija*. 2019; 98(10): 1113–8 (in Russian).
5. Timasheva G.V., Bakirov A.B., Valeeva E.T., Sakiev K.Z., Repina E.F., Myshkin V.A. et al. Diagnostic value of laboratory markers for assessing metabolic disorders in the body when exposed to chemical pollutants at work. *Gigiena truda i medicinskaja jekologija*. 2016; 1(50): 81–88 (in Russian).
6. Baidina A.S., Alekseev V.B., Maklakova O.A., Nosov A.E. Biochemical markers of metabolic syndrome in oil production workers exposed to chemical factors. *Materialy III Mezhdunarodnogo Foruma kardiologov i terapevtov*. 2014; 026: 13 (in Russian).
7. Hall C.N., Garthwaite J. What is the real physiological NO concentration in vivo? *Nitric oxide*. 2009; 21(2): 92–103.
8. Joshi M.S., Mineo C., Shaul P.W., Bauer J.A. Biochemical consequences of the NOS3 Glu298Asp variation in human endothelium: altered caveolar localization and impaired response to shear. *FASEB Journal*. 2007; 21(11): 2655–63.
9. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 109 (23 Suppl 1): III 27–32.
10. Osljakova A.O., Tihomirova I.A. Vascular regulation factors and their influence on the rheological properties of blood. *Jaroslavskij pedagogicheskij vestnik*. 2010; 4: 89–92 (in Russian).
11. Poteryaeva E.L. Platelet-vascular homeostasis disorders role in vibrational microangiopathies pathogenesis. *Bulleten' SO RAMN*. 2004; 4: 52–53. (in Russian).
12. Lozhakova M.V. Changes in the parameters of peripheral hemodynamics and microvasculature in patients with arterial hypertension under the influence of bisoprolol monotherapy. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2008; 6: 17–20 (in Russian).
13. Shpagina L.A., Gerasimenko O.N., Chachibaya Z.K., Zueva M.A. Optimization of treatment of vascular disorders in vibration disease in combination with arterial hypertension. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2011; 6: 1–6 (in Russian).
14. Shpagina L.A., Gerasimenko O.N., Drobyshch V.A., Chachibaya Z.K. Polymorphism of genes for endothelial dysfunction and systemic hemostasis in patients with vibration disease in combination with arterial hypertension. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015; 1: 1–8 (in Russian).
15. Bodienkova G.M., Alekseev R.Ju. The state of regulatory systems of vinyl chloride workers (review). XXI vek. *Tehnosferная bezopasnost'*. 2016; 1: 82–87 (in Russian).
16. Katamanova E.V., Eshhina I.M., Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., Dyakovich M.P. The state of biochemical parameters depending on the exposure load with vinyl chloride. *Gigiena i sanitarija*. 2018; №10: 910–914 (in Russian).
17. Kudaeva I.V., Dyakovich O.A., Eshhina I.M. Contribution of polymorphic variants of some candidate genes to the development of arterial hypertension upon exposure to vinyl chloride. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija*. 2019; 59(9): 667 (in Russian).
18. Špinarová L., Špinar J., Vašků A., Goldbergová M., Ludka O., Toman J. et al. Big endothelin in chronic heart failure: marker of disease severity or genetic determination? *Int J Cardiol*. 2004; 93(1): 63–8.
19. Špinarová L., Špinar J., Vašků A., Pávková-Goldbergová M., Ludka O., Tomandl J., Vítovec J. Genetics of humoral and cytokine activation in heart failure and its importance for risk stratification of patients. *Exp Mol Pathol*. 2008; 84(3): 251–5.
20. Karita D., Sadewa A. H., Hastuti P. Association between polymorphism of *lys198asn* endothelin-1 gene and endothelin-1 plasma level in javanese obesity population. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2019; 18(1): 46–49.
21. Strambovskaya N.N. Association of polymorphic genetic markers with different types of ischemic stroke. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015; 1: 91–101 (in Russian).
22. Schiffrin E.L. Does Endothelin-1 Raise or Lower Blood Pressure in Humans? *Nephron*. 2018; 139(1): 47–50.
23. Jiao Y., Wang W., Lei P., Jia H., Dong J., Gou Y. et al. 5-HTT, BMRP2, EDN1, ENG, KCNA5 gene polymorphisms and susceptibility to pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Gene*. 2019; 680: 34–42.
24. Popkova O.V., Masnavieva L.B., Kudaeva I.V. Biochemical markers of endothelial dysfunction in persons exposed to chronic mercury exposure. *Laboratornye issledovanija v toksikologii. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2012; 9: 79–82 (in Russian).
25. Popkova O.V., Kudaeva I.V., Masnavieva L.B. Molecules of intercellular adhesion in blood sera of persons exposed to mercury. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013; 3–1(91): 30–3 (in Russian).

26. Voinov V.A. *Pathophysiology of the heart and blood vessels*. M.: Binom. 2020; 208 (in Russian).
27. Ghafar M.T.A. An overview of the classical and tissue-derived renin-angiotensin-aldosterone system and its genetic polymorphisms in essential hypertension. *Steroids*. 2020; 163: 1–13.
28. Kazak M.V. Endothelial dysfunction in pathogenesis of ischemic stroke in patients with arterial hypertension. *Acta Biomedica Scientifica*. 2008; 2(60): 17–18 (in Russian).
29. Yamakawa-Kobayashi K., Arinami T., Hamaguchi H. Absence of association of angiotensinogen gene T235 allele with increased risk of coronary heart disease in Japanese. *Lancet*. 1995; 346 (8973): 515.
30. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Gronholdt M.L. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension*. 2003; 41(6): 1202–11.
31. Berezneva N.A., Sorokina T.E., Averyanova N.S., Gromyko O.E., Arsenieva E.N., Kustova O.V. et al. Blood pressure and gene polymorphism of the renin-angiotensin system in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Rossiiskij pediatricheskij zhurnal*. 2012; 6: 10–3 (in Russian).
32. Dickson M.E., Sigmund C.D. Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen. *Hypertension*. 2006; 48: 14–20.
33. Byrne D.G., Espnes G.A. Occupational stress and cardiovascular disease. *Stress and Health: Journal of the International Society for the Investigation of Stress*. 2008; 24(3): 231–8.
34. Atamanchuk A.A., Kuz'mina L.P., Hotuleva A.G., Koljaskina M.M. Polymorphism of genes of renin-angiotensin-aldosterone system in the development of hypertension in workers exposed to physical factors. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija*. 2019; 12: 972–7 (in Russian).
35. Nguen T.Ch. Study of the association of T174M and M235T angiotensinogen gene with coronary heart disease in the Rostov population. *Fundamental'nye issledovanija*. 2010; 3: 114–21 (in Russian).
36. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciusas A., Stephens T.W., Nyce M.R. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334(5): 292–5.
37. Chubenko E.A. Leptin and metabolic syndrome. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. IM Sechenova*. 2010; 96(10): 945–965 (in Russian).
38. Ahmedova Z.G., Faradzheva S.S. Polymorphism of fto, Lep, and Lepr genes in patients with type 2 diabetes mellitus in small ethnic subgroups of the Republic of Azerbaijan. *Jendokrinologija: Novosti. Mnenija. Obuchenie*. 2014; 2(7): 64–9 (in Russian).
39. Dasgupta S., Salman M., Siddalingaiah, L.B., Lakshmi G.L., Xaviour D., Sreenath J. Genetic variants in leptin: determinants of obesity and leptin levels in South Indian population. *Adipocyte*. 2015; 4(2), 135–40.
40. Bains V., Kaur H., Badaruddoza B. Association analysis of polymorphisms in LEP (rs7799039 and rs2167270) and LEPR (rs1137101) gene towards the development of type 2 diabetes in North Indian Punjabi population. *Gene*. 2020; 754: 1–10.
41. Aly O., Zaki H.H., Herzalla M.R., Fathy A., Raafat N., Hafez M.M. Gene polymorphisms of Patatin-like phospholipase domain containing 3 (PNPLA3), adiponectin, leptin in diabetic obese patients. *PloS one*. 2020; 15(6): 1–15.
42. Gottlieb M.G., Bodanese L.C., Leite L.E. Association between the Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor and metabolic syndrome in free-living community elderly. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2009; 7(4): 341–8.
43. Furusawa T.N., Yamauchi T. The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. *Hum Genet*. 2010; 127(3): 287–94.
44. Kravchun P.G., Kadykova O.I., Zalyubovs'Ka O.I., Shumova N.V. Development and progression of obesity in patients with coronary heart disease: emphasis on leptin gene polymorphism (Arg223Gln). *Vestnik HNU im. V.N. Karazina. Serija Medicina*. 2017; 34: 7–10 (по-Українськи).
45. Kudaeva I.V., Dyakovich O.A., Masnavieva L.B., Popkova O.V., Abramatec E.A. Features of the lipid exchange in workers employed in aluminium productions. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 9: 857–860 (in Russian).