

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА T786C ГЕНА NOS3 ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Осипова Е. В.¹, Осипова Е. А.², Мельникова Л. В.³

¹Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пенза, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет», Медицинский институт, Пенза, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Осипова Елена Валентиновна,
ПИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
ул. Стасова, д. 8А, Пенза, Россия, 440060.
E-mail: giuv-nauka@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 06.11.2020
и принята к печати 09.11.2020.

Резюме

Актуальность. Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является глобальной проблемой здравоохранения, при этом поражение почек может усугублять течение болезни, а важная роль в развитии гипертензивной нефропатии принадлежит генетическим факторам: у 50 % больных выявляется наследственная предрасположенность. **Цель исследования.** Изучение взаимосвязи генетических нарушений и особенностей внутрисердечного кровотока у больных АГ. **Материалы и методы.** Обследовано 114 больных (49 мужчин и 65 женщин) в возрасте от 35 до 58 лет с гипертонической болезнью I–II стадии, артериальной гипертензией 1–3 степени. Проводили дуплексное сканирование почечных артерий на ультразвуковом сканере Vivid-7 Dimension, генотипирование полиморфизма T786C гена NOS3 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени; анализировали расчетную скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI). Обследованных пациентов разделили на 2 группы: в 1-ю вошли лица со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) более или равной 60 мл/мин/1,73 м² (32 мужчины и 40 женщин), во 2-ю — с СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² (17 мужчин и 25 женщин). **Результаты.** У больных АГ с СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² обнаружено преобладание генотипа CC и аллели-C, а среди больных с СКФ более или равной 60 мл/мин/1,73 м² превалировал генотип TC и аллель-T. Во 2-й группе по сравнению с 1-й наблюдались более высокие значения индексов периферического сопротивления. Также выявлено, что лица с генотипами TC и CC отличались более высокими показателями индексов периферического сопротивления внутрисердечного кровотока по сравнению с пациентами, имеющими генотип TT. **Заключение.** Наличие в генотипе больных артериальной гипертензией 786C-аллели и генотипа CC гена NOS3 может predisполагать к раннему поражению почек, а возрастание индексов периферического сопротивления кровотока в междолевых почечных артериях может служить критерием развития гипертензивной нефропатии у больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, полиморфизм гена *NOS3*, почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации.

Для цитирования: Осипова Е.В., Осипова Е.А., Мельникова Л.В. Значение полиморфизма T786C гена *NOS3* для ранней диагностики поражения почек у больных эссенциальной артериальной гипертензией. *Трансляционная медицина*. 2020; 7 (6): 39-45. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-39-45

VALUE OF THE NOS3 GENE T786C POLYMORPHISM FOR EARLY DIAGNOSIS OF KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

Osipova E. V.¹, Osipova E. A.², Melnikova L. V.³

¹Penza Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

²Penza State University, Medical Institute, Penza, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author:

Osipova Elena V.,
Penza Institute for Further Training of
Physicians — Branch Campus of Russian
Medical Academy of Continuous Professional
Education,
Stasova str. 8A, Penza, Russia, 440060.
E-mail: giuv-nauka@yandex.ru

Received 06 November 2020; accepted 09
November 2020.

Abstract

Background. Essential arterial hypertension (AH) is a global problem of the healthcare system. Kidney damage could aggravate the course of the disease, and genetic factors play an important role in the development of hypertensive nephropathy: approximately 50% of patients are carriers of genetic polymorphisms that predispose to the occurrence of hypertensive nephropathy. **Objective.** Studying the relationship between genetical disorders and features of intrarenal blood flow among patients with AH. **Design and methods.** 114 patients (49 men and 65 women) aged 35 to 58 years with stage I–II hypertension and 1–3 degrees of arterial hypertension were examined. Duplex scanning of renal arteries was performed using a Vivid-7 Dimension ultrasound scanner, genotyping of the T786C polymorphism of the *NOS3* gene using a real-time polymerase chain reaction; the calculated glomerular filtration rate (using the CKD-EPI formula) was analyzed. The examined patients were divided into 2 groups: the 1st group included individuals with glomerular filtration rate (GFR) greater than or equal to 60 ml/min/1,73 m² (32 men and 40 women), the 2nd group — with GFR 45–59 ml/min/1,73 m² (17 men and 25 women). **Results.** In patients with hypertension with GFR 45–59 ml/min/1,73 m², the predominance of the CC genotype and allele-C was found, and among patients with GFR greater than or equal to 60 ml/min/1,73 m², the TC genotype and allele-T prevailed. In the second group, higher values of peripheral resistance indices were observed in comparison with the first group. It was also found that individuals with TC and CC genotypes had higher indices of peripheral resistance of intrarenal blood flow compared to patients with TT genotype. **Conclusion.** The presence in the genotype of patients with arterial hypertension of the 786C allele and the CC genotype of the *NOS3* gene can predispose to early kidney damage, and an increase in the indices of peripheral resistance of blood flow in the interlobar renal arteries can serve as a criterion for the development of hypertensive nephropathy in patients with arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, glomerular filtration rate, renal blood flow, polymorphism of the *NOS3* gene.

For citation: Osipova EV, Osipova EA, Melnikova LV. Value of the *NOS3* gene T786C polymorphism for early diagnosis of kidney damage in patients with essential arterial hypertension. *Translyatsionnaya meditsina*=Translational Medicine. 2020; 7 (6): 39-45. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-39-45

Список сокращений:

АГ — артериальная гипертензия,

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

Введение

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является в настоящее время глобальной проблемой здравоохранения во всем мире. Распространенность ее среди взрослого населения составляет около 40 % [1, 2]. Основная опасность артериальной гипертензии заключается в ее влиянии на сердечно-сосудистую систему, в ремоделировании сосудов, которое приводит к поражению органов-мишеней: сердца, головного мозга, почек, а в конечном итоге и к возрастанию инвалидизации и смертности.

Поражение почек при АГ значительно усугубляет течение болезни. Несмотря на то, что смертность таких больных от терминальной почечной недостаточности невысока [3], в настоящее время доказано, что появление ремоделирования почечных сосудов, сопровождающееся гибелью клубочков и уменьшением объема почечной паренхимы, ускоряет течение сердечно-сосудистого континуума [4] и ведет к гибели пациентов от инфарктов, инсультов, хронической сердечной недостаточности.

Важная роль в появлении гипертензивной нефропатии принадлежит генетическим факторам. Примерно у 50 % больных выявляется наследственная предрасположенность, которая ассоциируется с полиморфизмом определенных генов [5]. Ряд исследований подтверждает взаимосвязь гена NO-синтазы с развитием АГ [6, 7]. NO-синтаза — это белок-фермент, который продуцирует оксид азота, обеспечивающий в организме реализацию важных физиологических функций. Нарушение его синтеза может привести к появлению сердечно-сосудистых заболеваний [8]. При АГ дефицит оксида азота может быть связан со снижением активности эндотелиальной NO-синтазы, расщеплением NO и нарушением влияния оксида азота на гладкомышечные клетки [9, 10].

По данным Casas J. P., et al. (2006), мутация T786C в промоторной области гена оказывает влияние на экспрессию гена. Более низкий уровень мРНК гена NOS3 и сывороточного показателя нитратов/нитритов был отмечен у лиц с наличием аллели 786C [11].

Считается, что генотипы TC и CC являются генетическими маркерами предрасположенности к развитию артериальной гипертензии. По данным Дегаева Т. А. (2013), была выявлена взаимосвязь полиморфизма T786C с типом сосудистой реакции на нагрузку у юношей европеоидной расы. У мо-

лодых людей с гипертонической реакцией на нагрузку в 3,5 раза чаще встречался генотип CC [12]. Однако другие исследователи не выявили связи полиморфизма гена NOS3 с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [13, 14].

Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что взаимосвязь генетических мутаций и поражения почек при АГ в настоящее время изучена недостаточно. В то же время патогенетическое обоснование доплерографических особенностей почечной гемодинамики позволило бы диагностировать развитие гипертензивной нефропатии на раннем доклиническом этапе.

Таким образом, целью данной работы стало изучение взаимосвязи генетических нарушений и особенностей внутривисцерального кровотока у больных АГ.

Материалы и методы

Обследовано 114 амбулаторных больных (49 мужчин и 65 женщин) в возрасте от 35 до 58 лет (средний возраст $50,4 \pm 6,5$ лет) с гипертонической болезнью I–II стадии, артериальной гипертензией 1–3 степени (по классификации Российского кардиологического общества) с низким, средним, высоким сердечно-сосудистым риском. Критериями включения в исследование были наличие эссенциальной артериальной гипертензии (гипертонической болезни) и подписанного информированного согласия на проведение исследования. Критериями исключения являлись: наличие сахарного диабета и нарушений углеводного метаболизма, признаков атеросклеротического поражения по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных, почечных артерий, артерий нижних конечностей; вторичная артериальная гипертензия; хронические заболевания почек, не связанные с артериальной гипертензией; неудовлетворительная ультразвуковая визуализация почек и почечных артерий.

Диагноз эссенциальной артериальной гипертензии устанавливался на основании данных анамнеза, объективного статуса, лабораторного и инструментального исследования. Давность АГ с момента установления диагноза и по анамнестическим данным составила от 5 до 13 лет, в среднем $9,1 \pm 4,3$ лет. В нашем исследовании функция почек анализировалась по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле CKD-EPI.

С целью исключения возможного влияния антигипертензивной терапии на состояние почечных сосудов больным рекомендовалось отменить прием препаратов согласно периоду их полувыведения.

Для исследования внутривисцерального кровотока производилось дуплексное сканирование почеч-

ных артерий на ультразвуковом сканере Vivid-7 Dimension, натошак, после 15-минутного отдыха в горизонтальном положении. Из бокового доступа анализировался кровоток в 3 междолевых артериях верхнего, среднего и нижнего полюсов правой почки в положении лежа (клиностаз). Определялись: пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps}), конечная диастолическая скорость (V_d), усредненная по времени максимальная скорость кровотока ($TAMX$), индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI). Рассчитывались средние значения трех измерений.

Исследовался полиморфизм $T786C$ ($rs2070744$) гена $NOS3$, который опосредован замещением тимина цитозином в позиции 786, что приводит к уменьшению синтеза эндотелиального NO [15, 16]. Генотипирование полиморфизма $T786C$ гена $NOS3$ всем больным артериальной гипертензией проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. ДНК выделяли из 1 мл венозной крови, взятой с 0,05 М раствора ЭДТА с помощью реагента «ДНК-Экспрес-Кровь» («НПО Литех», Россия). Для выявления полиморфизма гена использовали наборы «SPN-Экспресс» («НПО Литех», Россия). Амплификацию проводили на приборе ДТ-Lite («ДНК-Технология», Россия). Результат считали положительным, если значение C_t образца < 27 , и отрицательным, если C_t образца > 30 . Результаты анализа позволяли дать три типа заключений: 1) гомозигота по аллели 1 (TT); 2) гетерозигота (TC); 3) гомозигота по аллели 2 (CC).

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Определяли характер распределения методом Кол-

могорова–Смирнова. В случае нормального распределения (при значении вероятности $p > 0,05$) вычисляли среднюю арифметическую величину (M), стандартное отклонение (σ). При сравнении групп по качественному признаку проводилась проверка гипотез с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Для сравнения групп по количественному признаку использовали двухвыборочный (непарный) критерий Стьюдента или непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Обследованные больные АГ были разделены на две группы в зависимости уровня СКФ. В первую вошли 72 пациента со СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²: 32 мужчины и 40 женщин, средний возраст $49,8 \pm 6,5$ лет, длительность артериальной гипертензии $7,3 \pm 2,1$ лет, среднее систолическое артериальное давление $157,8 \pm 28,7$ мм рт. ст., среднее диастолическое артериальное давление $96,7 \pm 18,9$ мм рт. ст.; во вторую: 42 человека со СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² (17 мужчин и 25 женщин, средний возраст $50,5 \pm 4,9$ лет, длительность артериальной гипертензии $9,1 \pm 3,8$ лет, среднее систолическое артериальное давление $169,6 \pm 18,2$ мм рт. ст., среднее диастолическое артериальное давление $98,0 \pm 11,4$ мм рт. ст.).

При проведении доплерографического исследования внутривисцеральной гемодинамики были обнаружены данные, представленные в таблице 1.

Достоверных различий в скоростных и временных характеристиках кровотока между группами обнаружено не было ($p > 0,05$). Наблюдалось существенное увеличение индекса резистентности

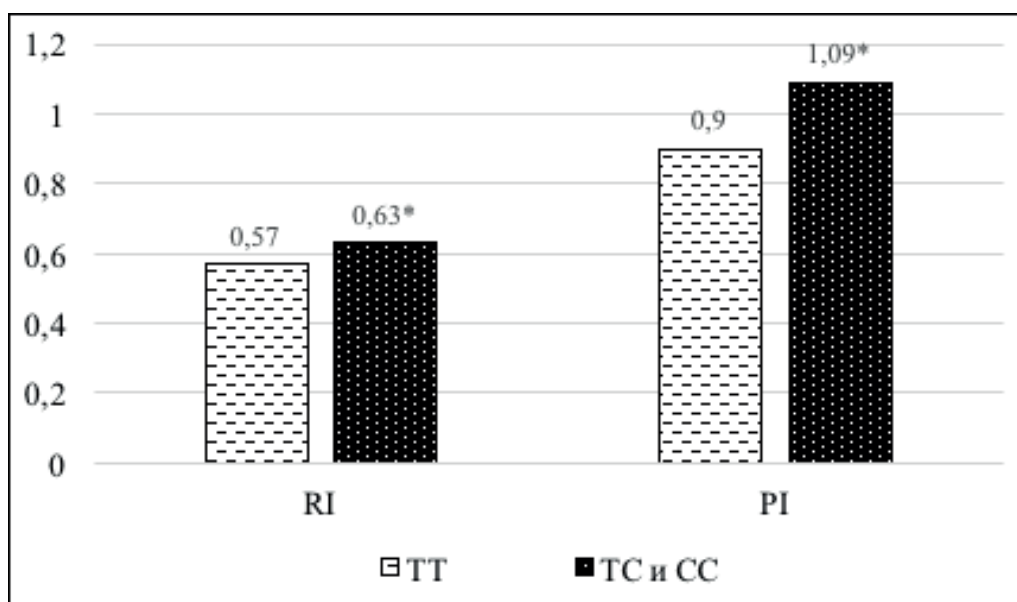
Таблица 1. Параметры внутривисцерального кровотока у больных артериальной гипертензией в зависимости от скорости клубочковой фильтрации ($M \pm \sigma$)

Параметр	СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² (n = 72)	СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м ² (n = 42)	p
	1	2	
V_{ps} , см/с	$32,6 \pm 8,3$	$31,2 \pm 9,8$	0,5889
V_d , см/с	$13,6 \pm 2,8$	$11,4 \pm 3,0$	0,0551
$TAMX$, см/с	$20,7 \pm 4,9$	$17,9 \pm 4,3$	0,1638
RI	$0,57 \pm 0,05$	$0,62 \pm 0,07$	0,0004
PI	$0,92 \pm 0,1$	$1,05 \pm 0,22$	0,0006

Примечания: V_{ps} — пиковая систолическая скорость; V_d — конечная диастолическая скорость; $TAMX$ — усредненная по времени максимальная скорость кровотока; RI — индекс резистентности.

Таблица 2. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма *T786C* гена *NOS3* у больных артериальной гипертензией

Группы	Частота аллелей, n (%)			Частота генотипов, n (%)		
	T	C	Всего	TT	TC	CC
СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² (n = 72)	84 (58)	60 (42)	144 (100)	18 (25)	48 (67)	6 (8)
СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м ² (n = 42)	24 (29)	60 (71)	84 (100)	6 (14)	18 (43)	18 (43)
p	0,0001	0,0001	—	0,0510	0,0008	0,0001

**Рис. 1. Индексы периферического сопротивления в междольковых артериях больных артериальной гипертензией в зависимости от генотипа:**

RI — индекс резистентности; PI — пульсационный индекс; * — $p < 0,0001$.

и пульсационного индекса у больных АГ второй группы ($0,62 \pm 0,07$ и $1,05 \pm 0,22$) по сравнению с первой ($0,57 \pm 0,05$ и $0,92 \pm 0,1$ соответственно; $p < 0,05$).

Всем пациентам, включенным в исследование, производилось генотипирование полиморфизма гена *NOS3* (*T786C*). Изучение распределения аллелей и генотипов полиморфизма *T786C* гена *NOS3* обнаружило повышение встречаемости аллели С среди больных АГ со СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² — 60 из 84 (71 %), по сравнению с группой больных со СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² — 60 из 144 (42 %), $p = 0,0001$ (табл. 2).

В первой группе частота встречаемости аллели Т — 84 из 144 (58 %) была достоверно выше, чем во второй группе — 24 из 84 (29 %), $p = 0,0001$. Генотип ТС преобладал у больных АГ с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² — 48 из 72 (67 %) по сравнению с пациентами 2-й группы — 18 из 42 (43 %), $p = 0,0008$. Встречаемость генотипа СС была больше во второй группе — 18 из 42 (43 %), чем в первой — 6 из 72 (8 %), $p = 0,0001$.

Для анализа внутрисердечного кровотока в зависимости от выявленного генотипа больные артериальной гипертензией были разделены на 2 группы: пациенты с генотипом ТТ полиморфизма *T786C*

гена *NOS3* были отнесены к одной группе ($n = 24$), больные с носительством аллели С (генотипы ТС и СС) — ко второй ($n = 90$). В группе с генотипами ТС и СС наблюдались более высокие показатели индексов периферического сопротивления в междолевых почечных артериях ($RI\ 0,63 \pm 0,06$ и $PI\ 1,09 \pm 0,19$) по сравнению с группой больных, имеющих генотип ТТ ($RI\ 0,57 \pm 0,05$ и $PI\ 0,9 \pm 0,13$; $p = 0,0001$ при сравнении соответствующих параметров между собой) (рис. 1).

Обсуждение

В последние годы возросла роль доплерографического исследования почечных артерий в диагностике ранних нарушений внутрипочечного кровотока при артериальной гипертензии [17]. Полученные нами результаты о повышении индексов периферического сопротивления у больных с более низкой скоростью клубочковой фильтрации согласуются с данными других авторов [18, 19]. Обращает на себя внимание тот факт, что в проведенном исследовании у больных с хронической болезнью почек 3А стадии (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м²) *RI* был существенно выше, чем у пациентов с СКФ более или равной 60 мл/мин/1,73 м². Вместе с тем данный показатель не превышал значения 0,7, что, по мнению ряда авторов, свидетельствовало бы о значительном необратимом почечном повреждении [20–22]. Поэтому повышение *RI* может указывать на сосудистое ремоделирование и рассматриваться как ранний, доклинический признак поражения почек у больных артериальной гипертензией.

В нашем исследовании установлена достоверно более высокая частота встречаемости аллели С и генотипов ТС и СС у больных артериальной гипертензией со сниженной СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м², которая соответствует 3А стадии хронической болезни почек, по сравнению с пациентами с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м². Это согласуется с данными Дегаевой Т. А. (2013), отмечавшей больший риск развития артериальной гипертензии у гомозигот СС по сравнению с гомозиготами ТТ [12]. Также выявлено, что лица с генотипами ТС и СС отличались более высокими показателями индексов периферического сопротивления внутрипочечного кровотока по сравнению с пациентами, имеющими генотип ТТ. Ранее было известно, что только лица с генотипом — гомозиготой по аллели С отличались более высоким тонусом периферических сосудов [23].

Таким образом, наличие аллели 786С и генотипа СС способствует снижению экспрессии гена *NOS3*, что вызывает нарушение продукции эндотелиальной NO-синтазы, и как следствие — снижение образования оксида азота, проявляющееся

сужением сосудов и повышением сопротивления в междолевых почечных артериях.

Заключение

1. Присутствие в генотипе больных артериальной гипертензией 786С-аллели и генотипа СС гена *NOS3* может предрасполагать к раннему поражению почек.

2. Возрастание индексов периферического сопротивления кровотока в междолевых почечных артериях наблюдается у пациентов АГ со скоростью клубочковой фильтрации 45–59 мл/мин/1,73 м², что может служить критерием развития гипертензивной нефропатии у больных артериальной гипертензией.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Badin YuV, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. ЕРОЧА-АН 1998–2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the european part of the Russian Federation. *Kardiologiya=Cardiology*. 2019; 59 (1S): 34–42. In Russian [Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. *Кардиология*. 2019; 59 (1S): 34–42].
2. Shalnova SA, Konradi AO, Balanova YuA, et al. What factors do influence arterial hypertension control in Russia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika=Cardiovascular therapy and prevention*. 2018; 17 (4): 53–60. In Russian [Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17 (4): 53–60].
3. Mann JF, Gerstein HC, Dulau-Florea I, et al. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency. *Kidney Int Suppl*. 2003; 84: S192–196.
4. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007; 116 (1): 85–97.
5. Dolgikh VV, Kolesnikova LI. Pathogenesis of essential arterial hypertension in children. Irkutsk: VSNTs SO RAMS, 1999. p. 218. In Russian [Долгих В.В., Колесникова Л.И. Патогенез эссенциальной артериальной гипертензии у детей. Иркутск: ВСНЦ СО РАМН, 1999. С. 218].
6. Shakhanov AV, Uryasev OM. Effect of the NOS3 786C/T polymorphism on the levels of nitric oxide in patients with asthma and comorbid hypertension. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta=Bulletin of the Russian State Medical University*. 2018; 3: 56–60. In Russian. [Шаханов А.В., Уряев О.М. Влияние полиморфизма NOS3 786C/T на уровень окси-

да азота у коморбидных больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2018; 3: 56–60].

7. Sedashkina OA, Makovetskaya GA, Pechkurov DV. Role of some genetic factors in chronic kidney disease progressing in children. *Prakticheskaya medicina=Practical medicine*. 2015; 7 (92): 72–77. In Russian [Седашкина О.А., Маковецкая Г.А., Печкуров Д.В. Роль некоторых генетических факторов в прогрессировании хронической болезни почек у детей. *Практическая медицина*. 2015; 7 (92): 72–77].

8. Zhang X, Lynch AI, Davis BR, et al. Pharmacogenetic association of NOS3 variants with cardiovascular disease in patients with hypertension: the GenHAT study. *PLoS One*. 2012; 7 (3): e34217.

9. Grunfeld S, Hamilton CA, Mesaros S, et al. Role of superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats. *Hypertension*. 1995; 26 (6 Pt 1): 854–857.

10. Sever PS, Poulter NR. Management of hypertension: is it the pressure or the drug? Blood pressure reduction is not the only determinant of outcome. *Circulation*. 2006; 113: 2754–2774.

11. Casas JP, Cavalleri GL, Bautista LE, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2006; 164 (10): 921–935.

12. Degaeva TA, Radajkina OG, Usanova AA, et al. Polymorphism of the nitric oxide-3 endothelial synthase gene in patients with arterial hypertension and type II diabetes living in the territory of the Republic of Mordovia. *Vestnik Mordovskogo universiteta=Bulletin of the Mordovian University*. 2013; 1–2: 53–56. In Russian [Дераева Т.А., Радайкина О.Г., Усанова А.А. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота-3 у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа, проживающих на территории Республики Мордовия. *Вестник Мордовского университета*. 2013; 1–2: 53–56].

13. Guzik TJ, Black E, West NE, et al. Relationship between the G894T polymorphism (Glu298Asp variant) in endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide-mediated endothelial function in human atherosclerosis. *Am J Med Genet*. 2001; 100 (2): 130–137.

14. Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2003; 5 (1): 19–25.

15. Chernova AA, Nikulina SYu, Maksimov VN, et al. Polymorphic allele variants of eNOS gene in patients with disorders of cardiac conduction. *Kardiologiya=Cardiology*. 2014; 54 (10): 26–31. In Russian [Чернова А.А., Никулина С.Ю., Максимов В.Н. и др. Полиморфные аллельные варианты гена eNOS у больных с нарушениями проводимости сердца. *Кардиология*. 2014; 54 (10): 26–31].

16. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Tanus-Santos JE. Clinical and pharmacogenetic impact of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms on cardiovascular diseases. *Nitric Oxide*. 2017; 63: 39–51.

17. Bruno RM, Salvati A, Barzacchi M, et al. Predictive value of dynamic renal resistive index (DRIN) for renal outcome in type 2 diabetes and essential hypertension: a prospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14: 63.

18. Zhuravleva OA, Vinniczskaya IV, Koshelskaya OA. Intrarenal vascular resistance in patients with arterial

hypertension and diabetes mellitus: relation to the level of arterial blood pressure and value of glomerular filtration rate. *Sibirskij medicinskij zhurnal=Siberian medical journal*. 2016; 31 (1): 17–21. In Russian [Журавлева О.А., Винницкая И.В., Кошельская О.А. Внутривисцеральное сосудистое сопротивление у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом: связь с уровнем артериального давления и величиной скорости клубочковой фильтрации. *Сибирский медицинский журнал*. 2016; 31 (1): 17–21].

19. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*. 2012; 60 (3): 770–777.

20. Koshelskaya OA, Zhuravleva OA, Karpov RS. Markers of chronic kidney disease in high-risk hypertensive patients: relationship with abnormal circadian blood pressure profile and intrarenal vascular resistance. *Arterial'naya gipertenziya=Arterial hypertension*. 2018; 24 (4): 478–489. In Russian [Кошельская О.А., Журавлева О.А., Карпов Р.С. Маркеры хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска: связь с нарушением суточного профиля артериального давления и уровнем внутривисцерального сосудистого сопротивления. *Артериальная гипертензия*. 2018; 24 (4): 478–489].

21. Bige N, Levy PP, Callard P, et al. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2012; 13: 139.

22. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24 (9): 2780–2785.

23. Bebyakova NA, Khromova AV, Feliksova OM, et al. T-786C polymorphism in endothelial nitric oxide synthase gene is associated with peripheral vasoconstriction. *Fundamental'nye issledovaniya=Fundamental research*. 2013; 12 (2): 176–179. In Russian [Бебякова Н.А., Хромова А.В., Феликсова О.М. Взаимосвязь периферической вазоконстрикции с полиморфизмом T-786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота. *Фундаментальные исследования*. 2013; 12 (2): 176–179].

Информация об авторах:

Осипова Елена Валентиновна, к.м.н., ассистент кафедры ультразвуковой диагностики ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Осипова Екатерина Андреевна, студентка Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»;

Мельникова Людмила Владимировна, д.м.н., доцент, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Author information:

Osipova Elena V., PhD, Assistant, Department of Ultrasonic Diagnostics, Penza Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;

Osipova Ekaterina A., Student, Medical Institute of Penza State University;

Melnikova Lyudmila V., Dr. Sci., Associate Professor, Professor, Department of the General Medical Practice and Polyclinic Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.