

УДК 616.831–005.1:575.113.2

**Abstract**

**T. B. Oleshko, V. Y. Garbuzova,  
O. V. Ataman,**  
*Sumy State University,  
2 Rimsky-Korsakov st.,  
Sumy 40007, Ukraine;*

**CONNECTION OF LYS198ASN POLYMORPHISM OF  
ENDOTHELIN-1 GENE WITH ISCHEMIC  
ATHEROTHROMBOTIC STROKE IN PERSONS WITH  
NORMAL AND HIGH BLOOD PRESSURE**

The results of frequency determination of ET-1 gene allele variants, that is one of key vascular tone regulators are given in 170 patients with ischemic atherothrombotic stroke (IAS) and 124 healthy people (control group). It has been established that homozygote correlation by basic allele, heterozygote and homozygotes by minor allele while analyzing Lys198Asn (rs5370) polymorphism of the 5<sup>th</sup> ET-1 gene exon in IAS patients is 48.2 %, 39.4 % and 12.4 %, and in the control group – correspondingly 63.7 %, 32.3 % and 4.0 % ( $P=0.008$  at  $\chi^2$ -criterion). Statistically significant difference between persons genotypes of the control group and group with IAS patients ( $P = 0.019$ ) was found out in patient with arterial hypertension. For hypertension patients which are carriers of heterozygote Lys/Asn allele, stroke risk is almost twice increased ( $P = 0.034$ ), risk is right 4.1 increased ( $P=0.033$ ) as for homozygotes by minor allele (Asn/Asn). The obtained results prove that this polymorphism is associated with IATI development in the Ukrainian population as well affirms great role of arterial hypertension in emergency of this pathology.

**Key words:** endothelin-1 gene polymorphism, ischemic stroke.

**Corresponding author:** oleshko.tanya1989@gmail.com

**Резюме**

**Т. Б. Олешко, В. Ю. Гарбузова,  
О. В. Атаман,**  
*Сумський державний  
університет, вул. Римського-  
Корсакова, 2, Суми,  
Україна, 40007;*

**ЗВ'ЯЗОК Lys198Asn ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЕНДОТЕЛІНУ-1  
З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ В  
ОСІБ ІЗ НОРМАЛЬНИМ ТА ПІДВИЩЕНИМ  
АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ**

Наведено результати визначення частоти алельних варіантів гена ET-1, що є одним із ключових білків-регуляторів судинного тону у 170 хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом (ІАТІ), які мають нормальний та підвищений артеріальний тиск, і 124 здорових осіб (контрольна група). Установлено, що співвідношення гомозигот за основним алелем, гетерозигот і гомозигот за мінорним алелем під час аналізу Lys198Asn (rs5370) поліморфізму 5-го ексона гена ET-1 у хворих на ІАТІ становить 48,2; 39,4 і 12,4 %, а в контрольній групі – відповідно 63,7; 32,3 і 4,0 % ( $P = 0,008$  за  $\chi^2$ -критерієм). У пацієнтів з АГ, які є носіями гетерозиготного Lys/Asn генотипу, ризик виникнення інсульту майже удвічі більший ( $P = 0,034$ ), а в гомозигот за мінорним алелем (Asn/Asn) – в 4,1 раза ( $P = 0,033$ ).

**Ключові слова:** ендотелін-1, поліморфізм генів, ішемічний інсульт.

**Резюме**

Т. Б. Олешко, В. Ю. Гарбузова,  
А. В. Атаман,  
Сумський державний  
університет, ул. Римського-  
Корсакова, 2, Сумы,  
Україна, 40007;

**СВЯЗЬ LYS198ASN ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА  
ЭНДОТЕЛИНА-1 С ИШЕМИЧЕСКИМ  
АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ У ЛИЦ  
С НОРМАЛЬНЫМ И ПОВЫШЕННЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ  
ДАВЛЕНИЕМ**

Приведены результаты определения частоты аллельных вариантов гена ЭТ-1, являющегося одним из ключевых белков-регуляторов сосудистого тонуса в 170 больных с ишемическим атеротромботическим инсультом (ИАТИ), имеющих нормальное и повышенное артериальное давление, и 124 здоровых людей (контрольная группа). Установлено, что соотношение гомозигот по основному аллелю, гетерозигот и гомозигот по минорному аллелю при анализе Lys198Asn (rs5370) полиморфизма 5-го экзона гена ЭТ-1 у больных ИАТИ составляет 48,2; 39,4 и 12,4 %, а в контрольной группе – соответственно 63,7; 32,3 и 4,0 % ( $P = 0,008$  по  $\chi^2$ -критерию). У пациентов с АГ, являющихся носителями гетерозиготного Lys/Asn генотипа, риск возникновения инсульта почти в два раза больше ( $P = 0,034$ ), а у гомозигот по минорному аллелю (Asn/Asn) – в 4,1 раза ( $P = 0,033$ ).

**Ключевые слова:** эндотелин-1, полиморфизм генов, ишемический инсульт.

**Автор, відповідальний за листування:** oleshko.tanya1989@gmail.com

**Вступ**

Велика кількість досліджень ролі однонуклеотидних поліморфізмів генів у розвитку поширених полігенних захворювань змушує акцентувати увагу на значенні цього явища в патогенезі серцево-судинних захворювань. Ішемічний інсульт є однією з основних причин захворюваності, інвалідності та смертності населення в усьому світі. Серед факторів, що сприяють виникненню інсульту, основне значення належить ендотеліальній дисфункції, що визначається як дисбаланс у системі продукції та функціонування численних судинних чинників, які призводять до порушень гомеостазу судинної стінки [1-4]. До таких чинників належить ген ендотеліну-1 (ЕТ-1) – білка, що є найпотужнішим ендогенним вазоконстриктором, відомим на сьогодні [5]. Крім судинозвужувального, для ендотеліну-1 також характерні прозапальний, мітогенний та проліферативний ефекти, стимуляція утворення вільних радикалів та активація тромбоцитів [6-7]. На основі цих біологічних ефектів ЕТ-1 залучений як важливий фактор у розвитку судинної дисфункції та серцево-судинних захворювань.

Одним із важливих факторів ризику ішемічного інсульту є артеріальна гіпертензія (АГ), у патогенезі якої значне місце займає спадкова схильність, зумовлена однонуклеотидним поліморфізмом багатьох генів [8-15]. Важливим ге-

ном-кандидатом, що може впливати на розвиток артеріальної гіпертензії і стосуватися гіпертонічного ушкодження судин та наслідків підвищеного артеріального тиску, зокрема інсультів, є ген ЕТ-1. Саме це спонукало нас до вивчення асоціації поліморфізму цього гена з розвитком ішемічного інсульту та АГ як важливим фактором ризику гострих порушень мозкового кровообігу.

**Мета дослідження** – провести аналіз асоціації алельного поліморфізму Lys198Asn гена ЕТ-1 з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту (ІАТИ) в осіб із нормальним та підвищеним артеріальним тиском.

Для досягнення зазначеної мети було виконано такі **завдання**:

1) зібрано клінічний матеріал від хворих з ІАТИ та пацієнтів контрольної групи; 2) проведено генотипування пацієнтів за алельними варіантами поліморфізму Lys198Asn гена ЕТ-1; 3) здійснено статистичний аналіз одержаних результатів з урахуванням величин артеріального тиску у пацієнтів.

**Матеріали і методи.** У роботі використано венозну кров 170 хворих з ІАТИ (42,4 % жінок і 57,6 % чоловіків) віком від 40 до 85 років (середній вік –  $(64,7 \pm 0,73)$  року), які перебували на



диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської міської клінічної лікарні № 5.

Для встановлення ішемічного характеру інсульту послуговувалися даними анамнезу та клінічної картини хвороби, даними МРТ-дослідження головного мозку. Визначення атеротромботичного характеру інсульту ґрунтувалося на критеріях TOAST [16].

Контрольна група складалася зі 124 пацієнтів, у яких відсутність ІАТІ підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних і проведення загальноприйнятих неврологічних досліджень. Контрольна група і група хворих з ІАТІ не відрізнялися за співвідношенням осіб різної статі ( $P = 0,294$  за  $\chi^2$ -критерієм), однак середній вік першої групи ( $76,7 \pm 0,93$ ) року був істотно вищим, ніж другої ( $P < 0,001$ ).

Для генотипування венозних крові набирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл із калієвою сільною етилендіамінтетраоцтової кислоти («Sarstedt», Німеччина), заморожували та зберігали за температури  $-20^\circ\text{C}$ . Lys198Asn (rs5370) поліморфізм гена ET-1 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Ділянку зазначеного гена ампліфікували за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) – 5' TCTTGCTTTATTAGGTCGGAGACC 3' і зворотного (antisense) –

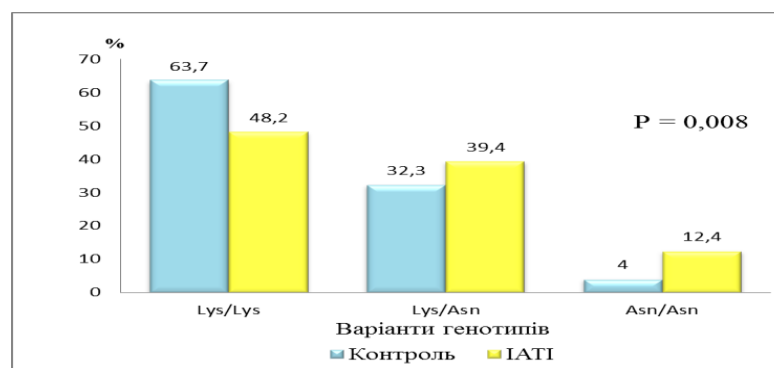
5' TTTGAACGAGGACGCTGGTC 3'

(«Metabion», Німеччина). Для ампліфікації брали 50-100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного ПЛР-буфера, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 20 рМ кожного з праймерів і 1,0 ОД Taq-полімерази («Thermo Scientific», США), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. PCR проводили в термоциклері GeneAmp PCR System 2700 («Applied Biosystems», США). Ампліфікація фрагмента 5-го екзона складалася із 35 циклів: денатурації –  $94^\circ\text{C}$  (60 с), гібридизації праймерів –  $61,0^\circ\text{C}$  (60 с) та елонгації –  $72^\circ\text{C}$  (45 с). Для рестрикції використовували 2 ОД рестриктази *Cac81* («Thermo Scientific», США). Якщо у 5665-й позиції гена ET-1 містився гуанін, ампліфікат, який складався із 262 пар основ, розщеплювався рестриктазою *Cac81* на два фрагменти – 189 і 73 пари основ. У разі заміни гуаніну на тимін сайт рестрикції для *Cac81* втрачався і утворювався один фрагмент розміром 262 пари основ. Ампліфікати після рестрикції розділяли в 2,5 % агарозному гелі, що містив бромистий етидій. Горизонтальний електрофорез (0,13 А; 160 В) проводили впродовж 35 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора («Біоком», Росія). Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17.0.

### Результати та їх обговорення

Завдяки проведеному генотипуванню хворих з ІАТІ та пацієнтів контрольної групи за Lys198Asn поліморфізмом гена ET-1 було встановлено частоту окремих варіантів цього гена, здійснено порівняння її між групами загалом, а також за наявністю чи відсутністю у пацієнтів артеріальної гіпертензії.

Так, було виявлено, що у хворих з ІАТІ співвідношення гомозигот за основним алелем (Lys/Lys), гетерозигот (Lys/Asn) і гомозигот за мінорним алелем (Asn/Asn) становить 48,2; 39,4 і 12,4 %, а в контрольній групі – відповідно 63,7; 32,3 і 4,0 % (рис. 1). При цьому відмінності частоти зазначених генотипів між групою хворих з ІАТІ та контрольною групою були статистично достовірними ( $P = 0,008$  за  $\chi^2$ -критерієм).



**Рисунок 1** – Частота різних генотипів при визначенні однонуклеотидного поліморфізму Lys198Asn гена ET-1 у практично здорових осіб (контроль) та хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом (ІАТІ)

У таблиці 1 наведено дані про величини артеріального тиску (АТ) у хворих з ІАТІ та у пацієнтів контрольної групи залежно від їх генотипу за Lys198Asn поліморфізмом гена ET-1. Як впливає з результатів дослідження, відмінності між середніми величинами всіх видів АТ (систоличного, діастолічного, пульсового і середнього) у контрольній групі були недостовірними ( $P > 0,05$ ). Що стосується пацієнтів з ІАТІ, то значення систоличного і пульсового АТ у осіб із різними генотипами достовірно не відрізняються ( $P > 0,05$ ). Проте відмінності між середніми величинами діастолічного і середнього артеріального тиску були достовірними ( $P < 0,05$ ).

При поділі пацієнтів на групи з нормальним АТ та виявленою артеріальною гіпертензією

(систоличний АТ  $> 140$  мм рт. ст., діастолічний АТ  $> 90$  мм рт. ст.) порівняння частоти досліджуваних генотипів дало результати наведені в табл. 2. У контрольній групі розподіл трьох можливих варіантів генотипу за Lys198Asn поліморфізмом гена ET-1 не відрізнявся у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та в осіб із нормальним АТ ( $P = 0,729$ ). У групі хворих з ІАТІ різниця у співвідношеннях генотипів Lys/Lys, Lys/Asn та Asn/Asn була близькою до достовірної ( $P = 0,056$ ). Подібні результати одержали при об'єднанні наведених вище двох груп в одну. Встановлено, що відмінність між частотою різних генотипів у осіб з артеріальною гіпертензією та без АГ також наближена до достовірної ( $P = 0,056$ ).

Таблиця 1 – Артеріальний тиск (АТ) у хворих з ішемічним інсультом і у пацієнтів контрольної групи залежно від генотипів за поліморфізмом Lys198Asn гена ET-1 (мм рт. ст.) ( $M \pm m$ )

	Lys/Lys	Lys/Asn	Asn/Asn	P
<b>Хворі з інсультом</b>				
n	82	67	21	
Систоличний АТ	162,6 $\pm$ 3,26	173,1 $\pm$ 3,60	164,5 $\pm$ 5,32	0,086
Діастолічний АТ	93,2 $\pm$ 1,59	99,0 $\pm$ 2,05	92,1 $\pm$ 3,17	0,049
Пульсовий АТ	69,4 $\pm$ 2,18	74,1 $\pm$ 2,92	72,4 $\pm$ 4,01	0,403
Середній АТ	116,4 $\pm$ 2,04	123,0 $\pm$ 2,29	116,3 $\pm$ 3,53	0,042
<b>Контрольна група</b>				
n	79	38	4	
Систоличний АТ	152,2 $\pm$ 2,59	155,1 $\pm$ 3,94	137,5 $\pm$ 11,09	0,347
Діастолічний АТ	86,7 $\pm$ 1,33	85,8 $\pm$ 2,22	85,0 $\pm$ 6,46	0,926
Пульсовий АТ	65,6 $\pm$ 2,00	69,3 $\pm$ 2,88	52,5 $\pm$ 11,09	0,173
Середній АТ	108,5 $\pm$ 1,58	108,9 $\pm$ 2,57	102,5 $\pm$ 6,44	0,704
<b>Примітка:</b> n – кількість пацієнтів; P – статистична значимість відмінностей середніх величин				

Таблиця 2 – Частота генотипів за Lys198Asn поліморфізмом гена ET-1 у пацієнтів із нормальним артеріальним тиском (НАТ) і артеріальною гіпертензією (АГ) у контрольній групі та у хворих з ішемічним інсультом

Генотип	Контроль		Інсульт		Контроль + Інсульт	
	НАТ	АГ	НАТ	АГ	НАТ	АГ
Lys/Lys	33 (68,8 %)	46 (63,0 %)	26 (61,9 %)	56 (43,8 %)	59 (65,5 %)	102 (50,7 %)
Lys/Asn	14 (29,2 %)	24 (32,9 %)	10 (23,8 %)	57 (44,5 %)	24 (26,7 %)	81 (40,3 %)
Asn/Asn	1 (2,1 %)	3 (4,1 %)	6 (14,3 %)	15 (11,7 %)	7 (7,8 %)	18 (9,0 %)
Разом	48 (100 %)	73 (100 %)	42 (100 %)	128 (100 %)	90 (100 %)	201 (100 %)
P	0,729		0,056		0,056	
<b>Примітка:</b> P – статистична значущість відмінностей за $\chi^2$ -критерієм						

Результати порівняння осіб із нормальним артеріальним тиском та АГ наведені у табл. 3. Співвідношення різних генотипів у осіб без АГ у контрольній групі та групі хворих з ІАТІ ста-

тистично не відрізняється ( $P = 0,096$ ). Однак у пацієнтів з артеріальною гіпертензією встановлено статистично значущу відмінність у розпо-

ділі генотипів осіб контрольної групи та групи хворих з ІАТІ (P = 0,019).

Таблиця 3 – Частота генотипів за Lys198Asn поліморфізмом гена ET-1 у контрольній групі та у хворих з ішемічним інсультом у пацієнтів із нормальним артеріальним тиском (НАТ) і артеріальною гіпертензією (АГ)

Генотип	НАТ		АГ	
	Контроль	Інсульт	Контроль	Інсульт
Lys/Lys	33 (68,8 %)	26 (61,9 %)	46 (63,0 %)	56 (43,8 %)
Lys/Asn	14 (29,2 %)	10 (23,8 %)	24 (32,9 %)	57 (44,5 %)
Asn/Asn	1 (2,1 %)	6 (14,3 %)	3 (4,1 %)	15 (11,7 %)
Разом	48 (100 %)	42 (100 %)	73 (100 %)	128 (100 %)
P	0,096		0,019	

**Примітка:**  
P – статистична значущість відмінностей за  $\chi^2$ -критерієм

За даними логістичної регресії (табл. 4) виявлено збільшення ризику розвитку ІАТІ у пацієнтів з АГ. Для носіїв гетерозиготного Lys/Asn генотипу ризик виникнення інсульту збільше-

ний майже вдвічі (P = 0,034), а у гомозигот за мінорним алелем (Asn/Asn) ризик збільшується в 4,1 раза (P = 0,033).

Таблиця 4 – Аналіз ризику ІАТІ залежно від генотипу за Lys198Asn поліморфізмом гена ET-1 у пацієнтів із нормальним артеріальним тиском (НАТ) і артеріальною гіпертензією (АГ)

Група	CR	SE	WS	P	OR	95 % CI для OR нижній	95 % CI для OR верхній
Lys/Asn	0,66	0,314	4,52	0,034	1,95	1,054	3,612
Asn/Asn	1,41	0,663	4,54	0,033	4,11	1,120	15,063

**Примітка:**  
Порівняння проводиться відносно Lys198Lys генотипу;  
CR – коефіцієнт регресії;  
SE – стандартна похибка;  
WS – статистика Вальда;  
P – статистична значущість;  
OR – відношення ризику;  
CI – довірчий інтервал

Суть одонуклеотидного поліморфізму Lys198Asn полягає в тому, що в 5-му екзоні гена ендотеліну-1 у 5665-й позиції гуанін заміщено на тимін. Це призводить до заміни 198-ї амінокислоти молекули ET-1 лізину на аспарагін.

Зміна первинної структури білкових молекул може виявляти себе різноманітними функціональними порушеннями. Стосовно ET-1 слід чекати збільшення рівня експресії даного білка, підвищення його активності, зміни ендотелійзалежних механізмів вазорегуляції в бік вазоконстрикції, що може призводити до розвитку артеріальної гіпертензії та вазоспазму церебральних судин. Чи змінюються зазначені вище ефекти ET-1 за умов Lys198Asn поліморфізму його гена, – питання, яке ще залишається без відповіді.

На сьогодні є декілька праць, у яких вивчався зв'язок Lys198Asn поліморфізму з рівнем ендотеліну-1 у крові та розвитком артеріальної гіпертензії. Так, *M. J. Gallek* виявив підвищення активності ET-1 у осіб носіїв мінорного алеля за Lys198Asn поліморфізмом. У пацієнтів під час операції аортокоронарного шунтування видаляли мамарну артерію та піддавали її різним концентраціям ендотеліну-1. Знадобилися більш низькі концентрації ET-1, щоб викликати скорочення судин у гомозигот за мінорним алелем [17]. *A. U. Joldasbecova* вивчала роль Lys198Asn поліморфізму гена ендотеліну-1 у розвитку артеріальної гіпертензії у казахській популяції. Результати розподілу генотипів за цим поліморфізмом гена ET-1 серед пацієнтів з АГ і здо-

рових осіб засвідчили, що генотип Asn/Asn у 6 разів частіше зустрічався серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією, ніж в осіб контрольної групи ( $P = 0,012$ ). Таким чином, учена зробила висновок, що поліморфізм гена ET-1 впливає на розвиток АГ [18]. У дослідженні J. J. Jin. було доведено зв'язок між Lys198Asn поліморфізмом, індексом маси тіла та АГ в японській популяції. Носії мінорного алеля більш схильні до розвитку артеріальної гіпертензії та ожиріння, що підвищує ризик виникнення серцево-

судинної та цереброваскулярної патології [19]. Інша група вчених Rankinen T. et al. вивчала вплив Lys198Asn поліморфізму гена ET-1 на артеріальний тиск залежно від рівня фізичної активності. Визначили збільшення ризику розвитку АГ в 1,93 раза у гетерозигот і у 2,17 раза – для носіїв Asn/Asn гомозиготного генотипу. В осіб із гіподинамією, які є носіями мінорного алеля, спостерігали більш високий ризик гіпертонії ( $P < 0,001$ ) [20].

### Висновки

1. В українській популяції поліморфізм Lys198Asn 5-го екзона гена ET-1 асоційований із розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту.

### Перспективи подальших досліджень

Полягають у продовженні вивчення зв'язків факторів ризику ІАТІ з різними варіантами генотипу за Lys198Asn поліморфізмом гена ET-1. При цьому повинен враховуватися вплив гене-

2. Ризик розвитку ІАТІ у пацієнтів з АГ, які є гетерозиготами за Lys198Asn поліморфізмом гена ET-1, майже вдвічі, а у носіїв Asn/Asn генотипу у 4,1 раза більший порівняно з гомозиготами за основним алелем.

тичних чинників на фактори, що збільшують ризик розвитку ішемічних інсультів (стать, порушення ліпопротеїнового складу плазми крові, зміни у системі гемостазу тощо).

### References (список літератури)

1. Коноплева Л. Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / Л. Ф. Коноплева // *Therapia*. – 2011. – № 3 (56). – С. 26–30.
2. Шишкин А. Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А. Н. Шишкин, М. Л. Лындина // *Артериальная гипертензия*. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 315–319.
3. Кузьминова Н. В. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью / Н. В. Кузьминова, В. К. Серкова // *Український терапевтичний журнал*. – 2008. – № 2. – С. 21–27.
4. The Vascular Endothelium and Human Diseases / P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel et al. // *Int. J. Biol. Sci.* – 2013. – Vol. 9 (10). – P. 1057–1069.
5. Regulation of Blood Pressure and Salt Homeostasis by Endothelin / D. E. Kohan, N. F. Rossi, E. W. Inscho and D. M. Pollock // *Physiol. Rev.* – 2011. – Vol. 91. – P. 1–77.
6. Böhm F. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease / F. Böhm, J. Pernow // *Cardiovascular Research*. – 2007. – Vol. 76. – P. 8–18.
7. Koyama Y. Endothelin systems in the brain: involvement in pathophysiological responses of damaged nerve tissues / Y. Koyama // *Bio-Molecular Concepts*. – 2013. – Vol. 4. – I. 4. – P. 335–347.
8. Genetics of Hypertension and Cardiovascular Disease and Their Interconnected Pathways: Lessons from Large Studies / A. T. Kraja, S. C. Hunt, D. C. Rao et al. // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2011. – Vol. 13 (1). – P. 46–54.
9. Butler M. G. Genetics of hypertension. Current status / M. G. Butler // *J. Med. Liban.* – 2010. – Vol. 58. – P. 175–178.
10. Blood Pressure and Hypertension Are Associated With 7 Loci in the Japanese Population / F. Takeuchi, M. Isono, T. Katsuya et al. // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 2302–2309.
11. Genome-Wide Association Study Identifies Eight Novel Loci Associated with Blood Pressure Responses to Interventions in Han Chinese / J. He, T. N. Kelly, Q. Zhao et al. // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2013. – Vol. 6 (6). – P. 598–607.
12. Franceschini N. Recent Findings in the Genetics of Blood Pressure and Hypertension Traits / N. Franceschini, A. P. Reiner and G. Heiss // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 24 (4). – P. 392–400.
13. Progress and Future Aspects in Genetics of Human Hypertension / Q. Zhao, T. N. Kelly, C.



- Li and J. He // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2013. – Vol. 15 (6). – P. 676–686.
14. Rafiq S. Genome-wide association studies of hypertension: have they been fruitful ? / S. Rafiq, S. Anand, R. J. Roberts // *Cardiovasc. Transl. Res.* – 2010. – Vol. 3 (3). – P. 189–196.
15. The impact of endothelin-1 genetic analysis and job strain on ambulatory blood pressure / S. W. Tobe, B. Baker, K. Hunter et al. // *J. Psychosom. Res.* – 2011. – Vol. 71 (2). – P. 97–101.
16. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H. P. Adams, B. H. Bendixen, L. J. Kappelle et al. // *Stroke.* – 1993. – Vol. 24. – P. 35–41.
17. Gallek M. J. Endothelin-1 polymorphisms and endothelin-1 cerebrospinal fluid protein expression and their relationships to cerebral vasospasm and long term outcomes in individuals following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: diss. ... Doctor of Philosophy / M. J. Gallek – Pittsburgh, 2008. – 104 p.
18. Joldasbecova A. U. Candidate-Genes of Cardiovascular Diseases in Kazakh Population / A. U. Joldasbecova // *Eur. Asian. Journal of BioMedicine.* – 2008. – Vol. 1. – № 3. – P. 28–30.
19. Association of Endothelin-1 Gene Variant With Hypertension / J. J. Jin, J. Nakura, Z. Wu et al. // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41. – P. 163–167.
20. Effect of Endothelin 1 Genotype on Blood Pressure Is Dependent on Physical Activity or Fitness Levels / T. Rankinen, T. Church, T. Rice et al. // *Hypertension.* – 2007. – V. 50. – P. 1120–1125.

*(received 12.11.2015, published online 28.12.2015)*

*(отримано 12.11.2015, опубліковано 28.12.2015)*

