

doi : 10.52485/19986173_2023_1_165

УДК 616.12-008.331.1-092

Михно В.А., Богомолова И.К.

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39А

Резюме: Эссенциальная артериальная гипертензия – это сложное заболевание, определяемое взаимодействием генетических и внешнесредовых факторов. В обзоре приведены краткие сведения об оксиде азота, синтазе оксида азота. Представлены современные данные о роли эндотелиальной синтазы оксида азота в развитии артериальной гипертензии.

Ключевые слова: оксид азота, синтаза оксида азота, эссенциальная артериальная гипертензия, первичная артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция.

Mikhno V.A., Bogomolova I.K.

THE ROLE OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE IN THE PATHOGENESIS OF ESSENTIAL HYPERTENSION

Chita State Medical Academy, 39A, Gorky str., Chita, Russia, 672000

Abstract: Essential hypertension is a complex disease determined by the interaction of genetic and environmental factors. This review provides information on the nitric oxide, nitric oxide synthase. Current data on the role of endothelial nitric oxide synthase in the development of arterial hypertension are presented.

Key words: nitric oxide, nitric oxide synthase, nitric oxide synthase, essential hypertension, primary hypertension, endothelial dysfunction.

Эндотелиальная дисфункция является локальной неспецифической реакцией сосудистой стенки, выражающейся дисбалансом биологически активных веществ (ассиметричный диметиларгинин, простагландин, оксид азота, фактор Виллебранда, адреномедулин, эндотелин-1, эндотелиальный фактор гиперполяризации, ангиотензин II и др.) вызывающих сужение или расширение сосудов, протромбогенных факторов [1-3]. Исследования установили ведущую роль эндотелиальной дисфункции в формировании различных васкулопатий [3, 4]. Проблеме эндотелиальной дисфункции при таких заболеваниях сердечно сосудистой системы, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия посвящены многие работы [4-10].

Одним из ключевых маркёров нарушения функции эндотелия является оксид азота (NO) – газ, растворимый в воде и жирах, что обеспечивает способность легкого проникновения в ткани [11]. NO стимулирует образование в мышечном слое сосудов цГМФ, что вызывает расслабление гладких мышц; угнетает пролиферацию клеток гладкомышечного слоя сосудов; снижает адгезию тромбоцитов и моноцитов к сосудистой стенке [12]. В здоровом организме непрерывное образование NO обеспечивается ферментом NO-синтазой (NOS), путем преобразования L-аргинина в L-цитрулин. Описано три формы NOS. NOS-1 – белок с молекулярной массой 130 кД, уровень которого зависит от концентрации в клетках ионов кальция. Образуется в нервной ткани, кардиомиоцитах, скелетных мышцах, эпителии бронхов и трахеи. NOS-1 участвует в формировании болевого раздражения, памяти [13]. NOS-2 – белок с молекулярной массой 135 кД, активация синтеза которого происходит под влиянием воспалительных цитокинов, компонентов клеточной стенки грамположительных бактерий, эндотоксинов, механическом повреждении сосудистой стенки. Может вырабатываться макрофагами, эндотелиоцитами, кардиомиоцитами, гладкомышечными клетками, гепатоцитами. Под влиянием NOS-2 усиливается кровоток в очагах воспаления [14]. NOS-3 –

белок с молекулярной массой 160 кД, его выработка также зависит от уровня ионов кальция. Этот фермент также называют эндотелиальной синтазой оксида азота (eNOS), так как в основном он синтезируется эндотелиальными клетками [12, 13, 14]. eNOS может экспресироваться почечным и легочным эпителием, тромбоцитами, кардиомиоцитами, пейсмекерными клетками и клетками гиппокампа. eNOS расслабляет гладкомышечные клетки и угнетает их рост, снижает способность тромбоцитов к агрегации [12, 13, 14]. eNOS кодируется геном NOS3, который находится в области 7q35-7q36 хромосомы 7 [15]. Пониженная экспрессия эндотелиальной синтазы оксида азота и последующее снижение выработки NO приводят к повышению риска развития эссенциальной гипертензии [15, 16], преэклампсии [17], диабетической нефропатии [18], ретинопатии [19], мигрени [20]. На животных моделях установлено, что дефицит эндотелиальной синтазы оксида азота вызывает резистентность к инсулину, гипертонию, гипертриглицеридемию и нарушение коронарной вазодилатирующей способности [21].

Первичная артериальная гипертензия – это многофакторное заболевание генетической и экологической природы, является значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Гипертония, как одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, является серьезной проблемой общества. Заболеваемость эссенциальной артериальной гипертензией имеет тенденцию к поступательному росту. В период с 1990 по 2019 гг. число людей в возрасте 30-79 лет с артериальной гипертензией удвоилось соответственно с 331 миллиона до 626 миллионов женщин и с 317 миллионов до 652 миллионов мужчин [22]. Согласно отчету Американской кардиологической ассоциации (АНА) уровень смертности (лиц старше 18 лет), связанный с высоким артериальным давлением, с 2009 по 2019 гг. увеличился на 34,2%, а фактическое число смертей, связанных с высоким АД, выросло на 65,3%, показатель смертности, обусловленный высоким артериальным давлением в 2019 году, составил 25,1 на 100000 человек. По данным АНА с 2015 по 2016 год 13,3% детей и подростков в возрасте от 8 до 17 лет имели повышенное артериальное давление (САД или ДАД на уровне 90-го перцентиля или выше) и 4,9% имели артериальную гипертензию (САД или ДАД на уровне 95-го перцентиля или выше) [23]. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики заболеваемость первичной артериальной гипертензией в Российской Федерации в 2019 году составила 1727 тысяч человек [24].

Учитывая вышесказанное, артериальная гипертензия в настоящее время признана одним из приоритетных направлений исследований в кардиологии [22, 23]. Так, проводится ряд исследований по изучению роли eNOS и полиморфизма, кодирующего ее гена в развитии первичной артериальной гипертензии. Например, Joanna Śladowska-Kozłowska вместе с коллегами изучали влияние полиморфизма G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота на формирование и течение первичной артериальной гипертензии. Идентифицировано несколько полиморфизмов гена eNOS, включая однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в промоторной области (T-789C), вариабельный tandemный повтор в интроне 4 и SNP Glu298Asp в интроне 7. Замена глутаминовой кислоты на аспарагиновую кислоту в аминокислотном положении 298 вызвана гуанином (G) к трансверсии тимина (T) в нуклеотиде 894 экзона 7. Вариант eNOS 894 T обладает более низкой активностью [25]. В исследовании участвовало 126 детей с впервые диагностированной первичной артериальной гипертензией и 83 здоровых ребенка. Установлено, что аллель T894 гена NOS-3 ассоциирована с ранним повреждением сосудов у детей с первичной артериальной гипертензией независимо от метаболических нарушений. Доказана связь относительного или абсолютного снижения активности eNOS, и, как следствие, снижение синтеза NO, с развитием различных сосудистых осложнений в ответ на гемодинамическую нагрузку при первичной артериальной гипертензии [25]. Другими исследователями высказано предположение, что однонуклеотидный полиморфизм 894T > G eNOS ответствен за развитие эссенциальной гипертензии, не только у европеоидов, но и населения Северной Африки [26]. Установлено, что аллель C для полиморфизма NOS3-786T > C, также снижает экспрессию eNOS. Пациенты с таким вариантом имеют повышенный риск развития артериальной гипертензии, преэклампсии [27],

диабетической нефропатии, ретинопатии и мигрени [15]. В Лиссабонском университете проводилось исследование случай-контроль в выборку вошли 243 человека с первичной артериальной гипертензией, контрольную группу составили 134 человека с нормальным артериальным давлением. Методом полимеразной цепной реакции осуществляли полиморфный анализ интрона 4 VNTR в гене eNOS и установили, что аллель 4a гена eNOS связан с артериальной гипертензией. При этом, в группе с артериальной гипертензией аллель 4a (eNOS) связана с более высокими уровнями HbA1c [28].

Jikang Shil с коллегами провёл метаанализ 60 статей, в общей сложности группа исследования и контрольная группа составили 14185 и 13407 человек соответственно. Установлено, что полиморфизм eNOS rs1799983 связан с повышенным риском артериальной гипертензии при любой генетической модели (Т или G) [29]. Метаанализ четырнадцати исследований "случай-контроль", проведенный Xiru Xu с соавторами, включал 3344 случая и контрольную группу из 3377 человек. Согласно результатам метаанализа локус интрона 4a/b eNOS связан с повышенным риском возникновения эссенциальной артериальной гипертензии в общей популяции [30].

Проведен ряд исследований по изучению влияния полиморфизма гена eNOS и чувствительности к воздействию различных химических, физических, биологических факторов [31-33]. Например, группа ученых из Хуачжонского университета науки и техники изучала связь полиморфизма гена eNOS и риск развития артериальной гипертензии при воздействии бисфенола А [31]. Бисфенол А является органическим соединением, которое используют для повышения качества пластмассы в производстве изделий повседневного использования, таких как линзы для оптики, емкости для питьевой воды, термобумага, внутренний слой консервных банок и другие. Одним из доказанных негативных эффектов бисфенола А является гипертензивный эффект и увеличение риска развития артериальной гипертензии [31]. В университете провели исследование «случай-контроль» с участием 439 пациентов с артериальной гипертензией и контрольной группой из 439 здоровых. Установлено, что у лиц с основным аллелем rs1799983 в eNOS выше риск развития артериальной гипертензии при воздействии бисфенола А [31]. Другими учеными показано, что С-реактивный белок, маркер воспаления, снижает экспрессию eNOS [32]. Также установлено, что тиреотропный гормон и ангиотензин II ингибируют выработку NO [3, 33]. Существуют данные, свидетельствующие, что физические упражнения увеличивают количество eNOS в коронарных артериях [15, 34, 35]. Под влиянием эстрогенов усиливается экспрессия eNOS и увеличивается высвобождение NO в эндотелиальных клетках коронарных артерий человека [15]. Кроме того, в генетических моделях крыс с артериальной гипертензией установлено, что витамин С улучшает функцию эндотелия путем восстановления изоформы eNOS [15]. Пероральные добавки L-аргинина и L-цитрулина могут снизить АД на 5,39/2,66 мм рт.ст. и 4,1/2,75 мм рт.ст. соответственно, что является эффектом, сопоставимым с изменениями в диете и выполнением физических упражнений [36, 37]. Подобный эффект, возможно, обусловлен ролью L-аргинина и L-цитрулина как потенциального субстрата для eNOS, увеличивающего производство NO. Но точный механизм, с помощью которого эти вещества оказывают свое действие, до конца не изучен. [36, 37].

Таким образом, исходя из данных литературы, можно предположить, что комбинированный клинический подход, включающий традиционные физиологические параметры вместе с генетическим анализом, будет более информативным при установлении профиля восприимчивости к такому многофакторному состоянию, как первичная артериальная гипертензия. Мы считаем, что дальнейшие исследования веществ, которые могут влиять на экспрессию, активность eNOS, и изучение патогенеза заболеваний, связанных с eNOS, является перспективным направлением в борьбе с артериальной гипертензией.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов.

Михно В.А. – 70% (разработка концепции, анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование, написание текста статьи).

Богомолова И.К. – 30% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Васькина Е.А. Артериальная гипертензия: окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция [диссертация ... док. мед. наук]. Новосибирская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2004.
2. Veresh Z., Racz A., Lotz G., Koller A. ADMA impairs nitric oxide-mediated arteriolar function due to increased superoxide production by angiotensin II-NAD(P)H oxidase pathway. *Hypertension*. 2008. 52(5). 960-966. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.116731.
3. Ding J., Yu M., Jiang J., Luo Y., Zhang Q., Wang S., Yang F., Wang A., Wang L., Zhuang M., Wu S., Zhang Q., Xia Y., Lu D. Angiotensin II Decreases Endothelial Nitric Oxide Synthase Phosphorylation via ATR Nox/ROS/PP2A Pathway. *Front Physiol*. 2020 Sep 11. a566410. DOI 10.3389/fphys.2020.566410.
4. Гзогян М.Н. Влияние длительных контролируемых велотренировок с α_1 -, β_1 -, β_2 -адреноблокадой и ингибцией АПФ на регресс сердечной недостаточности и эндотелиальной дисфункции у больных инфарктом миокарда [диссертация ... канд. мед. наук]. Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра СО РАМН. 2005.
5. Лермонтова Н.Ю. Клиническая и прогностическая ценность показателей эндотелиальной дисфункции и агрегации тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией [диссертация ... канд. мед. наук]. Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра СО РАМН. 2005.
6. Попова А.А. Ранние маркёры дисфункции эндотелия у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией [диссертация ... канд. мед. наук]. Новосибирская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2004.
7. Zhuo J.L., Mendelsohn F.A., Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT(1) receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease. *Hypertension*. 2002 Feb. 39(2). 634-638. DOI 10.1161/hy0202.103417.
8. Garcia V., Sessa W.C. Endothelial NOS: perspective and recent developments. *Br J Pharmacol*. 2019 Jan. 176(2). 189-196. DOI 10.1111/bph.14522.
9. Daiber A., Xia N., Steven S., Oelze M., Hanf A., Kröller-Schön S., Münzel T., Li H. New Therapeutic Implications of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Function/Dysfunction in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan. 20(1). 187. DOI 10.3390/ijms20010187.
10. Farah C., Michel L.Y.M., Balligand J.L. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018 May. 15(5). 292-316. DOI 10.1038/nrcardio.2017.224.
11. Suvorova T., Metry S., Pick S., Kojda G. Alterations in endothelial nitric oxide synthase activity and their relevance to blood pressure. *Biochem Pharmacol*. 2022 Nov. 205. 115256. DOI 10.1016/j.bcp.2022.115256.
12. Pautz A., Li H., Kleinert H. Regulation of NOS expression in vascular diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021 Apr. 26(5). 85-101. DOI 10.52586/4926.
13. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J*. 2001 Aug. 357(3). 593-615. DOI 10.1042/0264-6021:3570593.
14. Kourosh-Arami M., Hosseini N., Mohsenzadegan M., Komaki A., Joghataei M.T. Neurophysiologic implications of neuronal nitric oxide synthase. *Rev Neurosci*. 2020 Aug. 31(6). 617-636. DOI 10.1515/revneuro-2019-0111.
15. Tran N., Garcia T., Aniq M., Ali S., Ally A., Nauli S.M. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. *Am J Biomed Sci Res*. 2022. 15(2). 153-177. DOI 10.34297/AJBSR.2022.15.002087.

16. Ally A., Powell I., Ally M.M., Chaitoff K., Nauli S.M. Role of neuronal nitric oxide synthase on cardiovascular functions in physiological and pathophysiological states. *Nitric Oxide*. 2020 Sep. 102. 52-73. DOI 10.1016/j.niox.2020.06.004.
17. Zhang T., Guo D., Zheng W., Dai Q. Effects of S1PR2 antagonist on blood pressure and angiogenesis imbalance in preeclampsia rats. *Mol Med Rep*. 2021 Jun. 23(6). 456. DOI 10.3892/mmr.2021.12095.
18. Eid S.A., Hinder L.M., Zhang H., Eksi R., Nair V., Eddy S., Eichinger F., Park M., Saha J., Berthier C.C., Jagadish H.V., Guan Y., Pennathur S., Hur J., Kretzler M., Feldman E.L., Brosius F.C. Gene expression profiles of diabetic kidney disease and neuropathy in eNOS knockout mice: Predictors of pathology and RAS blockade effects. *FASEB J*. 2021 May. 35(5). e21467. DOI 10.1096/fj.202002387R.
19. Ninchoji T., Love D.T., Smith R.O., Hedlund M., Vestweber D., Sessa W.C., Claesson-Welsh L. eNOS-induced vascular barrier disruption in retinopathy by c-Src activation and tyrosine phosphorylation of VE-cadherin. *Elife*. 2021 Apr. 10. e64944. DOI 10.7554/eLife.64944.
20. García-Martín E., Navarro-Muñoz S., Rodríguez C., Serrador M., Alonso-Navarro H., Calleja M., Turpín-Fenoll L., Recio-Bermejo M., García-Ruiz R., Millán-Pascual J., Navacerrada F., Plaza-Nieto J.F., García-Albea E., Agúndez J.A.G., Jiménez-Jiménez F.J. Association between endothelial nitric oxide synthase (NOS3) rs2070744 and the risk for migraine. *Pharmacogenomics J*. 2020 Jun. 20(3). 426-432. DOI 10.1038/s41397-019-0133-x.
21. Modena M., Vecoli C., Caselli C., Todiere G., Poddighe R., Valente S., Bandini F., Natali A., Ghiadoni L., Clerico A., Vittorini S., Botto N., Andreassi M.G., Emdin M., Neglia D. Association of eNOS Glu298Asp polymorphism with cardiometabolic risk and inducible myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2022. 43(2). DOI 10.1093/eurheartj/ehac544.1112.
22. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021. 398(10304). 957-980. DOI 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
23. Tsao C.W., Aday A.W., Almarazooq Z.I., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022. 145(8). 153-639. DOI 10.1161/CIR.0000000000001052.
24. Заболеваемость населения по основным классам болезней в 2000 - 2021 гг. Федеральная служба государственной статистики Министерства экономического развития Российской Федерации. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>.
25. Śladowska-Kozłowska J., Litwin M., Niemirska A., Wierzbicka A., Roszczyńko M., Szperl M. Associations of the eNOS G894T gene polymorphism with target organ damage in children with newly diagnosed primary hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2015 Dec. 30(12). 2189-2197. DOI 10.1007/s00467-015-3164-9.
26. Nassereddine S., Hassani Idrissi H., Habbal R., Abouelfath R., Korch F., Haraka M., Karkar A., Nadifi S. The polymorphism G894 T of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene is associated with susceptibility to essential hypertension (EH) in Morocco. *BMC Med Genet*. 2018 Jul. 19(1). 127. DOI 10.1186/s12881-018-0638-1.
27. Abbasi H., Dastgheib S.A., Hadadan A., Karimi-Zarchi M., Javaheri A., Meibodi B., Zandbagh L., Tabatabaei R.S., Neamatzadeh H. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase 894G > T Polymorphism with Preeclampsia Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis based on 35 Studies. *Fetal Pediatr Pathol*. 2021 Oct. 40(5). 455-470. DOI 10.1080/15513815.2019.1710880.
28. Inácio A., Aguiar L., Bicho M., Freitas J., Faustino P., Matos A., Menezes Falcão L. Interplay between glycemia and the genetics of eNOS and ACE for the susceptibility to the onset and development of hypertension on the Portuguese population. *Gene Reports*. 2021. 22(1–2). DOI 10.1016/j.genrep.2020.100975.

29. Shi J., Liu S., Guo Y., Liu S., Xu J., Pan L., Hu Y., Liu Y., Cheng Y. Association between eNOS rs1799983 polymorphism and hypertension: a meta-analysis involving 14,185 cases and 13,407 controls. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Aug. 21(1). 385. DOI 10.1186/s12872-021-02192-2.
30. Xu X., Ye W., Chen H., Liu M., Jiang W., Fang Z. Association of endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b gene polymorphisms and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of International Medical Research.* 2021. 49(3). 1–14. DOI 10.1177/0300060520979230.
31. Jiang S., Yang G., Zhou S., Zhang X., Peng C., Lu Q. Bisphenol A, S, and F exposure, ESR1/2, CAT, and eNOS genetic polymorphisms, and the risk of hypertension. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021 Aug. 224:112684. DOI 10.1016/j.ecoenv.2021.112684.
32. Chenou F., Albuquerque D.M., Leonardo D.P., Domingos I.F., Bezerra M.A.C., Araújo A.S., Blotta M.H.S.L., Costa F.F., Sonati M.F., Paula E.V., Santos M.N.N.. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Gene Polymorphisms and Markers of Hemolysis, Inflammation and Endothelial Dysfunction in Brazilian Sick Cell Anemia Patients. *Biochem Genet.* 2020 Aug, 58(4). 580–594. DOI 10.1007/s10528-020-09959-w.
33. Chen J., Shi M., Wang N., Yi P., Sun L., Meng Q. TSH inhibits eNOS expression in HMEC-1 cells through the TSHR/PI3K/AKT signaling pathway. *Ann Endocrinol (Paris).* 2019 Nov. 80(5-6). 273-279. DOI 10.1016/j.ando.2019.06.007.
34. Couto G.K., Paula S.M., Gomes-Santos I.L., Negrão C.E., Rossoni L.V. Exercise training induces eNOS coupling and restores relaxation in coronary arteries of heart failure rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018 Apr. 314(4). H878-H887. DOI 10.1152/ajpheart.00624.2017.
35. Marino F., Scalise M., Cianflone E., Salerno L., Cappetta D., Salerno N., De Angelis A., Torella D., Urbanek K.. Physical Exercise and Cardiac Repair: The Potential Role of Nitric Oxide in Boosting Stem Cell Regenerative Biology. *Antioxidants (Basel).* 2021 Jun. 10(7). 1002. DOI 10.3390/antiox10071002.
36. Khalaf D., Krüger M., Wehland M., Infanger M., Grimm D. The Effects of Oral l-Arginine and l-Citrulline Supplementation on Blood Pressure. *Nutrients.* 2019 Jul. 11(7). 1679. DOI 10.3390/nu11071679.
37. Barkhidarian B., Khorshidi M., Shab-Bidar S., Hashemi B. Effects of L-citrulline supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Avicenna J Phytomed.* 2019 Jan-Feb. 9(1). 10-20.

References:

1. Vas'kina E.A. Arterial hypertension: oxidative stress and endothelial dysfunction [dissertation]. Novosibirsk. Novosibirsk State Medical University. 2004. in Russian.
2. Veresh Z., Racz A., Lotz G., Koller A. ADMA impairs nitric oxide-mediated arteriolar function due to increased superoxide production by angiotensin II-NAD(P)H oxidase pathway. *Hypertension.* 2008. 52(5). 960-966. DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.116731.
3. Ding J., Yu M., Jiang J., Luo Y., Zhang Q., Wang S., Yang F., Wang A., Wang L., Zhuang M., Wu S., Zhang Q., Xia Y., Lu D. Angiotensin II Decreases Endothelial Nitric Oxide Synthase Phosphorylation via ATR Nox/ROS/PP2A Pathway. *Front Physiol.* 2020 Sep 11. a566410. DOI 10.3389/fphys.2020.566410.
4. Gzogan M.N. The effect of long-term controlled cycling with $\alpha 1$ -, $\beta 1$ -, $\beta 2$ -adrenoblockade and ACE inhibition on the regression of heart failure and endothelial dysfunction in patients with myocardial infarction [dissertation]. Tomsk NRMC Cardiology research institute. 2005. in Russian.
5. Lermontova N.Ju. Clinical and prognostic value of indicators of endothelial dysfunction and aggregation of platelets in patients with acute ischemic disease of heart [dissertation]. Tomsk NRMC Cardiology research institute. 2005. in Russian.
6. Popova A.A. Early markers of endothelial dysfunction in young people with arterial hypertension [dissertation]. Novosibirsk. Novosibirsk State Medical University. 2004. in Russian.

7. Zhuo J.L., Mendelsohn F.A., Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT(1) receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease. *Hypertension*. 2002 Feb. 39(2). 634-638. DOI 10.1161/hy0202.103417.
8. Garcia V., Sessa W.C. Endothelial NOS: perspective and recent developments. *Br J Pharmacol*. 2019 Jan. 176(2). 189-196. DOI 10.1111/bph.14522.
9. Daiber A., Xia N., Steven S., Oelze M., Hanf A., Kröller-Schön S., Münzel T., Li H. New Therapeutic Implications of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Function/Dysfunction in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan. 20(1). 187. DOI 10.3390/ijms20010187.
10. Farah C., Michel L.Y.M., Balligand J.L. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018 May. 15(5). 292-316. DOI 10.1038/nrcardio.2017.224.
11. Suvorava T., Metry S., Pick S., Kojda G. Alterations in endothelial nitric oxide synthase activity and their relevance to blood pressure. *Biochem Pharmacol*. 2022 Nov. 205. 115256. DOI 10.1016/j.bcp.2022.115256.
12. Pautz A., Li H., Kleinert H. Regulation of NOS expression in vascular diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021 Apr. 26(5). 85-101. DOI 10.52586/4926.
13. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J*. 2001 Aug. 357(3). 593-615. DOI 10.1042/0264-6021:3570593.
14. Kourosh-Arami M., Hosseini N., Mohsenzadegan M., Komaki A., Joghataei M.T. Neurophysiologic implications of neuronal nitric oxide synthase. *Rev Neurosci*. 2020 Aug. 31(6). 617-636. DOI 10.1515/revneuro-2019-0111.
15. Tran N., Garcia T., Aniq M., Ali S., Ally A., Nauli S.M. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. *Am J Biomed Sci Res*. 2022. 15(2). 153-177. DOI 10.34297/AJBSR.2022.15.002087.
16. Ally A., Powell I., Ally M.M., Chaitoff K., Nauli S.M. Role of neuronal nitric oxide synthase on cardiovascular functions in physiological and pathophysiological states. *Nitric Oxide*. 2020 Sep. 102. 52-73. DOI 10.1016/j.niox.2020.06.004.
17. Zhang T., Guo D., Zheng W., Dai Q. Effects of S1PR2 antagonist on blood pressure and angiogenesis imbalance in preeclampsia rats. *Mol Med Rep*. 2021 Jun. 23(6). 456. DOI 10.3892/mmr.2021.12095.
18. Eid S.A., Hinder L.M., Zhang H., Eksi R., Nair V., Eddy S., Eichinger F., Park M., Saha J., Berthier C.C., Jagadish H.V., Guan Y., Pennathur S., Hur J., Kretzler M., Feldman E.L., Brosius F.C. Gene expression profiles of diabetic kidney disease and neuropathy in eNOS knockout mice: Predictors of pathology and RAS blockade effects. *FASEB J*. 2021 May. 35(5). e21467. DOI 10.1096/fj.202002387R.
19. Ninchoji T., Love D.T., Smith R.O., Hedlund M., Vestweber D., Sessa W.C., Claesson-Welsh L. eNOS-induced vascular barrier disruption in retinopathy by c-Src activation and tyrosine phosphorylation of VE-cadherin. *Elife*. 2021 Apr. 10. e64944. DOI 10.7554/eLife.64944.
20. García-Martín E., Navarro-Muñoz S., Rodríguez C., Serrador M., Alonso-Navarro H., Calleja M., Turpín-Fenoll L., Recio-Bermejo M., García-Ruiz R., Millán-Pascual J., Navacerrada F., Plaza-Nieto J.F., García-Albea E., Agúndez J.A.G., Jiménez-Jiménez F.J. Association between endothelial nitric oxide synthase (NOS3) rs2070744 and the risk for migraine. *Pharmacogenomics J*. 2020 Jun. 20(3). 426-432. DOI 10.1038/s41397-019-0133-x.
21. Modena M., Vecoli C., Caselli C., Todiere G., Poddighe R., Valente S., Bandini F., Natali A., Ghiadoni L., Clerico A., Vittorini S., Botto N., Andreassi M.G., Emdin M., Neglia D. Association of eNOS Glu298Asp polymorphism with cardiometabolic risk and inducible myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2022. 43(2). DOI 10.1093/eurheartj/ehac544.1112.
22. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021. 398(10304). 957-980. DOI 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.

23. Tsao C.W., Aday A.W., Almarzooq Z.I., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022. 145(8). 153-639. DOI 10.1161/CIR.0000000000001052.
24. Morbidity of the population by the main classes of diseases in 2000-2021. The Federal State Statistics Service of the Ministry of Economic Development of the Russian Federation. Available from: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>. in Russian.
25. Śladowska-Kozłowska J., Litwin M., Niemirska A., Wierzbicka A., Roszczyńko M., Szperl M. Associations of the eNOS G894T gene polymorphism with target organ damage in children with newly diagnosed primary hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2015 Dec. 30(12). 2189-2197. DOI 10.1007/s00467-015-3164-9.
26. Nassereddine S., Hassani Idrissi H., Habbal R., Abouelfath R., Korch F., Haraka M., Karkar A., Nadifi S. The polymorphism G894 T of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene is associated with susceptibility to essential hypertension (EH) in Morocco. *BMC Med Genet*. 2018 Jul. 19(1). 127. DOI 10.1186/s12881-018-0638-1.
27. Abbasi H., Dastgheib S.A., Hadadan A., Karimi-Zarchi M., Javaheri A., Meibodi B., Zandbagh L., Tabatabaei R.S., Neamatzadeh H. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase 894G > T Polymorphism with Preeclampsia Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis based on 35 Studies. *Fetal Pediatr Pathol*. 2021 Oct. 40(5). 455-470. DOI 10.1080/15513815.2019.1710880.
28. Inácio A., Aguiar L., Bicho M., Freitas J., Faustino P., Matos A., Menezes Falcão L. Interplay between glycemia and the genetics of eNOS and ACE for the susceptibility to the onset and development of hypertension on the Portuguese population. *Gene Reports*. 2021. 22(1–2). DOI 10.1016/j.genrep.2020.100975.
29. Shi J., Liu S., Guo Y., Liu S., Xu J., Pan L., Hu Y., Liu Y., Cheng Y. Association between eNOS rs1799983 polymorphism and hypertension: a meta-analysis involving 14,185 cases and 13,407 controls. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Aug. 21(1). 385. DOI 10.1186/s12872-021-02192-2.
30. Xu X., Ye W., Chen H., Liu M., Jiang W., Fang Z. Association of endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b gene polymorphisms and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of International Medical Research*. 2021. 49(3). 1–14. DOI 10.1177/0300060520979230.
31. Jiang S., Yang G., Zhou S., Zhang X., Peng C., Lu Q. Bisphenol A, S, and F exposure, ESR1/2, CAT, and eNOS genetic polymorphisms, and the risk of hypertension. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021 Aug. 224:112684. DOI 10.1016/j.ecoenv.2021.112684.
32. Chenou F., Albuquerque D.M., Leonardo D.P., Domingos I.F., Bezerra M.A.C., Araújo A.S., Blotta M.H.S.L., Costa F.F., Sonati M.F., Paula E.V., Santos M.N.N.. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Gene Polymorphisms and Markers of Hemolysis, Inflammation and Endothelial Dysfunction in Brazilian Sick Cell Anemia Patients. *Biochem Genet*. 2020 Aug, 58(4). 580-594. DOI 10.1007/s10528-020-09959-w.
33. Chen J., Shi M., Wang N., Yi P., Sun L., Meng Q. TSH inhibits eNOS expression in HMEC-1 cells through the TSHR/PI3K/AKT signaling pathway. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019 Nov. 80(5-6). 273-279. DOI 10.1016/j.ando.2019.06.007.
34. Couto G.K., Paula S.M., Gomes-Santos I.L., Negrão C.E., Rossoni L.V. Exercise training induces eNOS coupling and restores relaxation in coronary arteries of heart failure rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 Apr. 314(4). H878-H887. DOI 10.1152/ajpheart.00624.2017.
35. Marino F., Scalise M., Cianflone E., Salerno L., Cappetta D., Salerno N., De Angelis A., Torella D., Urbanek K.. Physical Exercise and Cardiac Repair: The Potential Role of Nitric Oxide in Boosting Stem Cell Regenerative Biology. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Jun. 10(7). 1002. DOI 10.3390/antiox10071002.
36. Khalaf D., Krüger M., Wehland M., Infanger M., Grimm D. The Effects of Oral L-Arginine and L-Citrulline Supplementation on Blood Pressure. *Nutrients*. 2019 Jul. 11(7). 1679. DOI 10.3390/nu11071679.
37. Barkhidarian B., Khorshidi M., Shab-Bidar S., Hashemi B. Effects of L-citrulline supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Avicenna J Phytomed*. 2019 Jan-Feb. 9(1). 10-20.