



УДК 616.12—005.4:575.113.2+577.152.1

Abstract

**Prystupa L.N.,
Pogorielova O.S.***

*Sumy State University,
2, Rymyskogo-Korsakova st.,
Sumy, 40007, Ukraine*

ASSOCIATION BETWEEN ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE POLIMORPHISMS AND RISK OF CORONARY ARTERY DISEASE (REVIEW)

The article analyzed Ukrainian and foreign research on the impact study T-786C, G894T, 4a /b polymorphisms of the eNOS gene on the risk of coronary artery disease (CAD) among representatives of different populations. The role of T-786C polymorphism of the eNOS gene was proven in the development of CAD among Japanese, Ukrainian, Italian population, and in the past it is associated with multivessel disease.

G894T polymorphism of the eNOS gene is associated with high risk of CAD, ischemic stroke in Italian, Turkish, Asian populations. In the Russian population this polymorphism associated with restenosis of stents. The 4a/4b polymorphism of the eNOS gene has significant influence on risk of CAD in Turkish, Japanese, Korean, African-American, Iranian and Russian populations. Japanese population has gender specificity of the association. Conflicting data obtained in separate studies of the influence of T-786C polymorphism of the eNOS gene in the Turkish population. There was no association 4a /4b polymorphism of the eNOS gene in men Slovenia's men and in Finland. Wasn't identify association of G894T polymorphism of the eNOS gene in Korean population. Wasn't detected association of genotypes 4a/4b, G894T, T-786S of the eNOS gene polymorphisms with risk of CAD in white Australians.

Due to the existence of common pathogenetic mechanisms, involving NO, polymorphism eNOS gene presence may increases the risk of developing COPD. So perspective is study of polymorphisms eNOS gene in patients with COPD and CAD of Ukrainian population. Investigate their role as candidate genes can help to predict and prevent the appearance of comorbid disorders.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism.

Corresponding author: * oksako77@mail.ru

Резюме

**Приступа Л. Н.,
Погорєлова О. С.***

*Сумський державний
університет,
вул. Римського-Корсакова, 2,
Суми, 40007, Україна*

АСОЦІАЦІЯ АЛЕЛЬНИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ З РОЗВИТКОМ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

Проведений аналіз вітчизняних та закордонних досліджень стосовно вивчення впливу T-786C, G894T, 4a/b поліморфізмів гену eNOS на ризик розвитку ІХС у представників різних популяцій. Доведена роль T-786 C поліморфізма гену eNOS у розвитку ІХС у представників японської, української, італійської популяції, причому в останніх він пов'язаний із багатосудинним ураженням. G894T поліморфізм гену eNOS пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ІХС, ішемічних інсультів в італійській, турецькій, азіат-

ській популяціях, а в російській — із рестенозами стентів. Доведений зв'язок 4a/4b поліморфізму гену eNOS із виникненням ІХС у турецькій, японській, корейській, афро-американській, іранській, російській популяціях, а в японській популяції — гендерна специфіка даної асоціації. В окремих дослідженнях отримані суперечливі дані щодо впливу T-786 C поліморфізму гену eNOS в турецькій популяції. Не виявлено асоціації 4a/4b поліморфізму гену eNOS у чоловіків Словенії, Фінляндії, G894T поліморфізму гену eNOS у корейській популяції, а у представників білої австралійської популяції не виявлено асоціації генотипів 4a/4b, G894T, T-786C поліморфізму гену eNOS із ризиком розвитку ІХС.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, поліморфізм гена ендотеліальної синтази оксиду азоту.

Резюме

Приступа Л. Н.,
Погорелова О. С.*

Сумський державний
університет,
ул. Римського-Корсакова, 2,
Сумы, 40007, Україна

АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕЛЬНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ С РАЗВИТИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

В статье проведен анализ отечественных и зарубежных исследований, посвященных изучению влияния T-786C, G894T, 4a/b полиморфизмов гена eNOS на риск развития ИБС у представителей различных популяций. Доказана роль T-786 C полиморфизма гена eNOS в развитии ИБС у представителей японской, украинской, итальянской популяции, причем у последних он связан с многососудистым поражением. G894T полиморфизм гена eNOS связан с повышенным риском развития ИХС, ишемических инсультов в итальянской, турецкой, азиатской популяциях, а в российской — с рестенозами стентов. Доказана связь 4a/4b полиморфизма гена eNOS с возникновением ИБС в турецкой, японской, корейской, афро-американской, иранской, российской популяциях, а в японской популяции — гендерная специфика данной асоциации. В отдельных исследованиях получены противоречивые данные о влиянии T-786 C полиморфизма гена eNOS в турецкой популяции. Не выявлено ассоциации 4a/4b полиморфизма гена eNOS у мужчин Словении, Финляндии, G894T полиморфизма гена eNOS в корейской популяции, а у представителей белой австралийской популяции не выявлено ассоциации генотипов 4a/4b, G894T, T-786C полиморфизму гену eNOS с риском развития ИБС.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота.

Автор, відповідальний за листування: * oksako77@mail.ru

Вступ

Порушення функції ендотелію є одним із універсальних механізмів формування багатьох захворювань, у тому числі атеросклерозу, ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ), хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), цукрового діабету, інсульту, гестозу та ін. Найбільш вивченим маркером ендотеліальної дисфункції є оксид азоту (NO), який був відкритий у 1987 р. Р. Ферчготт, Л. Дж. Ігнарро і Ф. Мураду. NO синтезується в

ендотелії, тромбоцитах, макрофагах, нейронах і гладеньких м'язах. NO приймає участь у підтримці тонуусу судинної стінки, має антипроліферативні та протизапальні властивості, пригнічує агрегацію тромбоцитів і утворення гранул, синтез альдостерону наднирниками, продукцію ендотеліну-1, зменшує адгезію лейкоцитів до ендотелію, підтримує нормальне функціонування нервової системи [32, 56, 57].

Утворення NO із аргініну, кисню та NADPH каталізує NO-синтаза (NOS) – фермент сімейс-



тва цитохром-Р-450-подібних гемопротейнів [15]. Розрізняють декілька ізоформ NOS із різною локалізацією, регулюванням і каталітичними властивостями. Основні відмінності між ізоформами полягають у кількості синтезованого NO, тривалості процесу синтезу, індукованості та тканинній специфічності [20]. Так 1 і 3-й типи NOS вважаються конституційними. 1-й тип — нейрональна NOS, її ген картований в хромосомі 12q24.2 - 12q24.3, має 29 екзонів, 28 інтронів. 3-й тип — ендотеліальна NOS (Туре III, NOS-3, eNOS), що бере участь у синтезі NO ендотелієм і регуляції судинного тону, а отже, і у реалізації вищеперерахованих ефектів. Її ген локалізований в хромосомі 7q35 - 36, має 26 екзонів, 25 інтронів і кодує білок з молекулярною масою 135 кДа, що складається з 1203 амінокислот [57]. 2-й тип — індуцибельна NO-синтаза, виробляється в кардіоміоцитах і гепатоцитах при патологічних процесах, ген її картований в хромосомі 17cen - q11.2, має 26 екзонів, 25 інтронів [5].

Ген, що кодує eNOS, вперше був клонований і секвестрований у 1993 р. [34]. Вивчені поліморфізми гену eNOS в 11 локусах, 8 з яких розглядали в якості можливих факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), але тільки менша половина з них підтвердила асоціацію із останніми [58, 25]. Проте досі не з'ясовано, яким чином поліморфізм гену впливає на його експресію та активність самого ферменту в клітинах. Припускають, що зниження продукції NO може бути зумовлено або утворенням недостатньої кількості білка, або зміною його активності (порушення транскрипції, стабільності матричної РНК, утворення каталітично дефектного білка), або прискореною деградацією ферменту [10, 15, 17, 22, 52].

Найбільш вивченими є Т-786С поліморфізм промотору гену eNOS, G894Т (Glu298Asp) поліморфізм 7-го екзону, 4a/b — 4-го інтрону eNOS [3, 9]. Точкова заміна гуаніну на тимін в 894-й позиції в 7-му екзоні гена eNOS призводить до зміни амінокислотної послідовності білка: глутамін в 298-й позиції заміщується на аргінін (Glu298Asp) та впливає на активність ферменту. Як було показано в ході різних досліджень, даний поліморфізм асоційований зі зниженням базального рівня продукції NO у хворих на ССЗ [4, 7, 8, 28, 66]. Точкова мутація гену eNOS: заміна тимідину на цитозин у 786-й позиції сприяє значному зменшенню промоторної активності гена eNOS [16].

4a/4b поліморфізм представлений двома алелями: b, в якому є 5 повторів довжиною 27 пн, і а — у якому тільки 4 таких повтори (GAAGTCTAGACCTGCTGC(A/G)GGGGTGAG) [1]. Два менш розповсюджені алелі 4c і 4*у (із 6 і 3 повторами відповідно), були визначені у Африканській та Колумбійській популяціях. Носії 4b/4b генотипу — гомозиготи за основним (диким) алелем, 4b/4a — гетерозиготи, носії 4a/4a генотипу — гомозиготи за мінорним алелем. Є передбачення, що 4a/4a варіант пов'язаний із порушенням експресії гену eNOS та зниженням синтезу NO. Але значення цього поліморфізму на сьогоднішній день лишається нез'ясованим і потребує подальшого вивчення [36, 46].

Досенко В.Є. та співавт. (2005) було встановлено, що у носіїв С/С генотипу за Т-786С поліморфізмом промотора гену eNOS активність щодо продукції NO в 2,1 рази менша, ніж у гомозигот за основним алелем, і в 2,9 рази нижча порівняно з гетерозиготами. Активність eNOS за наявністю 894Т/Т варіанту також менша, ніж у гомозигот за основним алелем. У носіїв 4a/4a генотипу поліморфізму 4-го інтрону активність eNOS була у 1,7 рази менша порівняно з гомозиготами за основним (диким) алелем і у 1,9 рази менша, ніж у гетерозигот. Отримані результати вказують на те, що Т-786С поліморфізм промотору гена eNOS найбільш суттєво впливає на його експресію та активність білка eNOS [16].

На сьогодні існують суперечливі дані щодо зв'язку різних поліморфізмів гену eNOS із розвитком ССЗ у представників різних популяцій (табл. 1).

Поліморфізм Т (-786) С

В експерименті встановлено, що наявність С алеля в 786-му положенні промотору гену eNOS призводить до зниження його активності на 52 %, а нестача eNOS, яка формується в результаті цього, є причиною зниження синтезу і вивільнення NO та дисфункції ендотелію [6, 47, 54, 57, 62]. У людей з патологічними С/С і Т/С генотипами промотору гену eNOS відзначають збільшення тону вінцевих артерій, підвищену схильність до коронаростазу і спотворення реакції вінцевих артерій на введення ацетилхоліну, що може сприяти розвитку ІХС та гострого коронарного синдрому (ГКС) [37, 64]. Множинний логістичний регресивний аналіз показав, що більш впливовим залежним фактором ризику коронарного спазму є асоціація Т-786 С мутації з палінням, АГ і Glu298Asp генотипом [40].



Таблиця 1

Виявлення асоціації поліморфізму гена eNOS із CC3 у представників різних популяцій

	Посилання	Популяція	Асоціація
T-786C поліморфізм			
1	Ghilardi G. et al., 2002; Colombo M. G. et al., 2003	Європейська популяція	Ризик розвитку ІХС достовірно вищий у С/С гомозигот, ніж у Т/Т гомозигот
2	Досенко В.Є. та співавт., 2005	Українська популяція	Гомозиготи з патологічним С/С генотипом у 2, 5 рази частіше зустрічаються серед хворих із ГКС
3	Yoshimura M. et al., 2000	201 пацієнт із коронарним спазмом і 345 добровольців	Даний поліморфізм - найбільш впливовий фактор ризику коронарного спазму.
4	Takagi S. et al., 2001	Японська популяція	Відсутність ролі цього поліморфізму в патогенезі ГІМ
5	Jeerooburkhan N. et al., 2001	3052 британських чоловіка, що не мали ІХС	Даний поліморфізм не впливає суттєво на вміст у плазмі NO і на ризик ІХС у популяції британських чоловіків середнього віку.
6	Rossi G.P. et al. , 2006	Білі пацієнти, GENICA study (1999-2001)	Даний поліморфізм гену eNOS пов'язаний із підвищенням ризику розвитку ІХС
7	Melchers I. et al., 2006	596 хворих на ревматоїдний артрит	Частота С/С генотипу даного поліморфізму була значно вищою у пацієнтів із ревматоїдним артритом, ніж у загальній популяції (19,1% порівняно з 12,1%)
8	Liu D. et al., 2014	6192 хворих на ІХС та 9281 здорова особа, яких поділили на підгрупи: європейці, азіати та інші	Доведена асоціація даного поліморфізму із ризиком розвитку ІХС
9	Tangurek B. et al., 2006	211 осіб (віком 27-85 років) турецької популяції	Носії С алелю були більш поширені серед хворих на ІХС. Даний поліморфізм є фактором ризику ІХС у турецькій популяції.
10	Rossi G.P. et al., 2003	1225 європейців всього, із них ІХС мали 1106 пацієнта, контрольну групу склали 119 особи	С алель пов'язаний із більш вищим ризиком багатосудиного ураження коронарних артерій у європейців хворих на ІХС
11	Ciftci C. et al., 2008	10 пацієнтів із ГКС, 20 – із хронічними формами ІХС, 31 – контрольна група турецької популяції	Вища частота С/С генотипу у пацієнтів із ГКС, ніж у контрольній групі. Т/Т генотип частіше зустрічається у пацієнтів із ІХС. С/С і С/Т генотипи частіше виявлялися у хворих із ремоделюванням ЛШ після ІМ.
12	Ghilardi G. et al., 2002	Італійська популяція 88 хворих, 133 контроль	Наявність С гомозиготного алелю є незалежним фактором ризику розвитку атеросклерозу сонних артерій.
13	Пархоменко А. Н. та співавт., 2008	249 пацієнтів із ГКС української популяції	С/С генотип виявляється частіше у хворих на ГКС, ніж у здоровій популяції жителів України того ж віку
14	Пархоменко А. Н. та співав., 2005	221 хворий із ГКС і 83 здорових індивідуума	С/С варіант збільшує вірогідність розвитку ГКС в українській популяції.
15	Nakayama M., et al., 2003	209 чоловіків і 238 жінок японської популяції	Куріння в комбінації із даним поліморфізмом підвищують ризик коронарного спазму.
16	Augeri A. L. et al., 2009	49 хворих на АГ І стадії	У носіїв С алелю виявлений більш сприятливий антигіпертензивний вплив аеробних вправ, ніж у носіїв Т алелю.
G894T поліморфізм			
17	Cam S. F. et al., 2005	115 хворих на ІХС і 83 здорові особи турецької популяції	Т/Т генотип пов'язаний із ризиком розвитку ІХС
18	Andrikopoulos G. K. et al., 2008	1602 пацієнта, що були включені у дослідження	Не знайдено асоціації із ризиком ГКС, ступенем ураження коронарних артерій, госпітальною смерт-



19	Li Y.Y., 2010	GEMIC, 727 осіб склали контрольну групу 11248 осіб китайської популяції	ністю при ГКС Наявність Т алелю пов'язана із ризиком розвитку АГ у китайській популяції
20	Xin Y. et al., 2009	1181 хворий на АГ із ГЛШ і 1341 пацієнт із АГ без ГЛШ (китайська популяція)	Гомозиготи за +G894Т поліморфізмом мають високий ризик розвитку ГЛШ за наявності АГ
21	Zhang K. et al., 2012	Мета-аналіз включав 2994 хворих і 3130 осіб групи контролю азійської популяції	Даний поліморфізм гену eNOS відіграє важливу роль у розвитку ІХС серед осіб азійської популяції
22	Paradossi U. et al., 2004	118 здорових осіб, що не палять, віком (30.1±/0.5)	Даний поліморфізм пов'язаний із раннім розвитком атеросклерозу
23	Тепляков А. Т. и соавт., 2010	165 пацієнтів (середній вік 56,7±5,3 років) із ІХС, ускладненою ХСН	Гомозиготи за Glu алелем мають більш виражені порушення ендотелізалежної вазодилатації порівняно із носіями 298Asp алелю. Доведений асоціативний зв'язок із ризиком розвитку ІХС і тяжкістю протікання ХСН.
24	Шувалова Ю. А. и соавт., 2011	101 пацієнт російської популяції	Є можливим фактором ризику розвитку рестенозу після стентування коронарних артерій непокритими стентами у російських чоловіків.
25	Markus H. S., et al., 1998	361 білих пацієнтів із ішемічним інсультом або ТІА	Пов'язаний із ішемічними цереброваскулярними захворюваннями
26	Балацкий А.В. и соавт., 2013	183 чоловіка російської популяції віком 26 -55 років, які мали ГІМ, у 56 з них ГІМ розвинувся на фоні клінічно та інструментально підтвердженої ІХС	G/G генотип, асоційований із вищим рівнем каталітичної активності eNOS у осіб, що перенесли ГІМ без попереднього коронарного анамнезу.
4a / 4b поліморфізм			
27	Yang Y, et al., 2014	Мета-аналіз включав 10617 хворих на ІХС і 8302 особи групи контролю	Може бути фактором ризику розвитку ІХС
28	Milutinović A. et al., 2005	403 словенських чоловіки, 215 з них страждали на ІХС	Не є генетичним маркером розвитку ІХС у словенських чоловіків
29	Полуніна О.С., та співавт., 2013	Російська популяція: 35 хворих на ІХС, 35 – на ХОЗЛ, 40 – із поєднанням ХОЗЛ та ІХС	4a/4b генотип переважає у хворих із асоціацією ХОЗЛ і ІХС, та у пацієнтів із ізольованою ІХС. Статистично значиме переважання 4b алелю в групі соматично здорових осіб і у хворих на ХОЗЛ. Доведена роль 4a алелю у розвитку ІХС (як при моно нозології, так і при асоціації із ХОЗЛ)
30	Ekmekci A., et al., 2013	35 пацієнтів із ГІМ та 50 здорових осіб турецької популяції	Виявлена асоціація даного поліморфізму з раннім розвитком атеросклерозу та ГІМ
31	Yujiao Yang, et al., 2014	Мета-аналіз, що включав 10617 хворих і 8302 здорові особи	Може бути фактором ризику розвитку ІХС, особливо у африканців
32	Salimi S., et al., 2006	Іранська популяція (141 хворих із ангиографічно підтвердженою ІХС, 159 – здорових осіб)	Цей поліморфізм не був незалежним фактором ризику розвитку ІХС в даній популяції
33	Tarja Kunnas, 2004	700 фінських чоловіків	Не виявлено значних відмінностей між генотипами і вираженістю атеросклеротичних уражень. Носії рідкого а алелю мали значно нижчий ризик ГІМ, ніж носії b/b генотипу
34	Munshi A, et al.,	640 осіб індійської популяції	Носії 4a алелю більш схильні до розвитку інсульту

2010	ці	Комбінація поліморфізмів	
35	Alp E., et al., 2009	Турецька популяція (146 хворих на ІХС та 122 здорові особи)	Не виявили ніяких істотних асоціації між С/Т, Glu298Asp, і -786Т/С поліморфізмами та ІХС
37	Colombo M. G. et al. (2003)	415 осіб італійської популяції, яким була проведена коронарографія	Glu298Asp і Т-786С поліморфізми гену eNOS асоціюються із наявністю і важкістю ангиографічно встановленої ІХС
38	Nidiane C. et al., 2012	Афро-бразильці	Хворі із систолічною дисфункцією, носії гаплотипу -786С/4b/Asp298 eNOS мали сприятливіший прогноз, ніж носії інших гаплотипів
39	Gomma A. H. et al., 2002	226 пацієнтів після успішного стентування КА (Велика Британія)	Носії С алелю за Т-786 С поліморфізмом і 298Asp алелю за G894 Т поліморфізмом гену eNOS показали більшу частоту рестенозів порівняно із 298Glu гомозиготами.
41	K-W Park et al., 2004	164 пацієнта із ГКС і 142 контрольних осіб корейської популяції	bb генотип 4a / 4b поліморфізму гена eNOS є захисним фактором щодо розвитку ГКС, що потенціюється наявністю G/G генотипу за Glu298Asp поліморфізмом eNOS.
42	Li J. et al., 2010	Мета-аналіз включав 56 досліджень (азіатських та неазіатських)	G894Т і Т-786С поліморфізми гену eNOS були асоційовані із ІХС серед азіатської та неазіатської популяції. Не встановлено зв'язку із 4b/a поліморфізмом.
43	Casas J. P. et al., 2004	9867 хворих на ІХС і 13 161 контрольних осіб	Гомозиготи за Asp298 поліморфізмом і 4a алелем інтрону eNOS мали помірний ризик розвитку ІХС. Не виявлено значимого зв'язку С алеля за Т-786С поліморфізмом гену eNOS із розвитком ІХС.
44	Fatini C. et al., 2004	477 італійців	Носії 4a4a/-786СС гаплотипу продемонстрували більшу схильність до розвитку ГКС. Наявність супутньої гіпергомоцистеїнемії підвищує вірогідність розвитку ГКС.
45	In Jai Kim et al., 2007	147 хворих на ІХС 222 здорових пацієнта	Поєднання -786Т>С і 4a/4b генотипів асоційоване із розвитком ІХС у корейців
46	Granath B. et al., 2001	573 білих австралійців старші 50 років, хворих на ІХС (підтверджену ангиографічно) і 624 здорові особи	Не виявлено асоціації G894Т поліморфізму із ІХС Не знайдено відмінностей у частоті, з якою зустрічається алелі 4b/4b, 894G/894Т, -786С/-786Т у хворих із ІХС та здорових осіб

В українській популяції у хворих на гострий інфаркт міокарду (ГІМ) у 2,7 рази частіше, ніж у здорових донорів виявляли гомозиготи з патологічним С/С генотипом промотору гену eNOS (відповідно 15,3 % і 6,0 %). Отримані дані дозволяють припустити патогенетичне значення даного поліморфізму в розвитку ГІМ [14, 43, 44].

В європейській популяції виявлення Т/Т, Т/С, С/С варіантів промотору в 786-му положенні змінюється в таких межах: 29,9–40,6 %; 41,3–52,3 % і 13,5–17,8 % відповідно. При цьому ризик розвитку ІХС достовірно вищий у С/С, ніж у Т/Т гомозигот, причому С/С генотип є незалежним чинником ризику розвитку коронарного атеросклерозу. Показано, що сам факт наявності патологічного С алеля є чинником

ризик розвитку ІХС порівняно з Т/Т генотипом, а серед осіб із ІХС носії патологічного алеля мали більш виражене атеросклеротичне ушкодження вінцевих артерій за даними коронароангіографії (КАГ) [13, 21].

Частота С алеля в японській популяції досить низька (20,2 % населення), а патологічних гомозигот (С/С) — близько 1% всього населення. У хворих на ГІМ поширеність різних варіантів промотору не відрізнялася від такої у загальній популяції, що дозволило зробити висновок про відсутність ролі цього поліморфізму в патогенезі ГІМ у японців [54]. Разом з тим, у дослідженнях М. Nakayama і співавт. (2000) Т-786С поліморфізм був асоційований із коронарним спазмом і частіше виявлявся у хворих з ГІМ, особливо без органічного стенозу вінцевих артерій



за даними КАГ [39]. Результати Yoshimura M. та співавт. (2000) переконливо показують, що С/С варіант Т-786С поліморфізму гену eNOS знижує синтез NO і сприяє виникненню коронарного спазму [63]. Крім того, Т-786С поліморфізм у поєднанні з курінням, збільшує ризик коронарного спазму в японських пацієнтів. Частота коронарного спазму під час проби з ацетилхоліном, в осіб, що не палять, з С/Т або С/С генотипами складала 61% для чоловіків і 78% для жінок, а у курців з С/Т генотипом коронарний спазм був виявлений у 91% чоловіків і 92% жінок [40, 64]. В іншому дослідженні Nakayama та співавт. (2000) виявили, що частота мутації Т-786С значно вища у хворих на ГІМ без стенозу судин (50%), ніж у осіб із стенозованими судинами ($p < 0,003$) [39]. Доведено, що мутація Т-786С збільшує ризик розвитку ГІМ, особливо за відсутності стенозу коронарних артерій.

У деяких дослідженнях носії Т/Т генотипу показали більш низьке виживання, вищий вміст мієлопероксидази плазми і нижчий вміст нітритозину порівняно з пацієнтами із С/С генотипом [28, 49]. Т-786 С поліморфізм у промоторі eNOS пов'язаний зі змінами маркерів окисного стресу у білих пацієнтів із високим ризиком розвитку ГКС, які були визначені під час КАГ.

Патологічний С/С генотип промотору гену eNOS відзначають у 6,0% здорових донорів в Україні, що достовірно більше, ніж у японській популяції, і менше, ніж у західних європейців [43]. Виявлено, що Т/Т генотип асоціюється із більш ефективним тромболізисом стрептокіназою і більш сприятливим перебігом госпітального періоду [15].

За даними Tangurek B. та співавт. (2006) розподіл Т/Т, Т/С і С/С генотипів за Т-786С поліморфізмом гену eNOS у осіб турецької популяції був наступним: 44,5%, 41,7%, 13,8% відповідно – у загальній популяції; у хворих на ІХС: 39,6%, 45,9%, 14,5%; і у здорових людей: 59,6%, 28,8%, 11,5% відповідно. Багатовимірний логістичний регресійний аналіз показав, що С-домінантні (С/С + Т/С) особи мали у 2,9 рази більшу ймовірність захворіти на ІХС. Автори прийшли до висновку, що Т-786 С поліморфізм гену eNOS може бути фактором ризику ІХС у турецького населення, оскільки носії С алелю (С/С + Т/С) превалювали серед хворих на ІХС [11, 55].

Проте інші автори не виявили в турецькій популяції істотних асоціацій між С/Т, Glu298Asp, і -786 Т/С поліморфізмами та вини-

кненням ІХС. Розподіл кожного гаплотипу також не відрізнявся між пацієнтами із ІХС і без такої [2].

Доведено зв'язок між Т-786С поліморфізмом eNOS і ризиком розвитку ІХС [31], більш високим ризиком багатосудинного ураження коронарних артерій [47], що може бути використано в якості раннього маркера виникнення даного захворювання та тяжкості його перебігу.

Частота С/С генотипу за Т-786С поліморфізмом гену eNOS була значно вищою у хворих на ревматоїдний артрит (РА), ніж у загальній популяції (19,1% порівняно з 12,1%). На думку Melchers I. (2007) це може бути пов'язано з нечутливістю С/С генотипу за Т-786С поліморфізмом eNOS до дії IL-10, який в нормі регулює експресію eNOS, що збільшує продукцію NO, а експресія прозапального IL-12 пригнічується недостатньо. Ендотеліальна дисфункція і системне запалення, що виникають при цьому, вважаються фактором ризику ССЗ [35].

Когортне дослідження GENICA виявило, що С алель пов'язаний із підвищеним ризиком багатосудинного ураження коронарних артерій у білих пацієнтів [3]. За даними того ж дослідження у групі пацієнтів із ІХС високого ризику, поліморфізм гену eNOS Т-786С в промоторі несе незалежну прогностичну інформацію разом із оксидативними маркерами стресу [48]. У мета-аналізі, що був виконаний на більш ніж 26 дослідженнях, продемонстрували відсутність впливу Т-786С варіанту на ризик розвитку ІХС [9].

Gomma A. H. та співавт. (2002) повідомили про те, що у носіїв С алеля за Т-786С поліморфізмом гену eNOS була вища частота рестенозу стенту [23]. В іншому дослідженні, гомозиготний С алель в -786-му положенні промотору eNOS був визначений як незалежний чинник ризику стенозу внутрішньої сонної артерії, особливо із виразковими ураженнями [21]. Встановлено, що даний генотип підвищує ризик розвитку резистентної АГ [26].

Поліморфізм G 894 T

Результати дослідження GEMIC (2008) показали, що у гомозигот із Asp298 варіантом G894T поліморфізму гену eNOS не знайдено асоціації із ризиком ГКС, ступенем ураження коронарних артерій, госпітальною смертністю при ГКС [4].

In Jai Kim та співавт. (2007) не виявили асоціації G894T поліморфізму із ІХС у корейців [27]. Мета-аналіз, проведений за участю майже 6000 осіб азіатської популяції у 2012 році, ви-



явив, що G894T поліморфізм eNOS може відігравати важливу роль у розвитку ІХС серед осіб азійської популяції [29, 66]. Т алель гену G894T був пов'язаний із підвищеним ризиком АГ в китайській популяції [30] та розвитком ГЛШ у пацієнтів з АГ [60].

При дослідженні Балацьким А.В. та співавт. (2013) російської популяції виявлено, що розповсюдженість G алелю гену eNOS у групі хворих на ГІМ склала 59,8%, а у пацієнтів із ГІМ без попереднього коронарного анамнезу — 75,6%. G/G генотип у пацієнтів із ГІМ на фоні ІХС зустрічався у 32,1% випадків, а у пацієнтів із ГІМ без попереднього коронарного анамнезу — в 54,3% випадків. G/T генотип зустрічався у 55,4 і 42,5% випадків, а T/T генотип — у 12,5 і 3,1% випадків. G/G генотип, відповідає найбільш високому рівню каталітичної активності eNOS, достовірно частіше в осіб, що перенесли ГІМ без попереднього коронарного анамнезу [7].

Шувалова Ю.А. та співавт. (2011) встановили, що серед хворих, які перенесли стентування і контрольну КАГ, через 6 місяців носії мінорного алелю (генотип G/T+T/T) поліморфізму G298T гену eNOS частіше зустрічалися в групі пацієнтів із рестенозом 54,5% проти 28% в групі без рестенозу. У носіїв мінорного алелю (генотип G/T+T/T) частота рестенозу у 1,8 рази вища, ніж у групі носіїв генотипу G/T [51].

G894T поліморфізм гену eNOS був пов'язаний із ішемічними цереброваскулярними захворюваннями [33], із раннім розвитком атеросклерозу, порушенням ендотеліозалежної вазодилатації [42].

Sam S.F. та співавт. (2005) виявили, що T/T генотип за Glu298Asp поліморфізмом eNOS пов'язаний із підвищенням у 15 разів ризику розвитку ІХС порівняно із контрольною групою. Не виявлено асоціації T/G генотипу eNOS із числом уражених артерій. У ході цього дослідження встановлено, що сімейний анамнез ССЗ, паління, діабет, ожиріння, дисліпідемія і T/T генотип за G894T поліморфізмом eNOS є незалежними факторами ризику ІХС [8].

Colombo M. G. та співавт. довели, що Glu298Asp і T-786C поліморфізми гену eNOS асоційовані із наявністю і важкістю ангиографічно встановленої ІХС в осіб італійської популяції [13].

Поліморфізм 4a/4b

Wang X. L. та співавт. (1996) вивчаючи асоціацію між 4a/b поліморфізмом eNOS та ІХС, виявили, що гомозиготи за а алелем мають ви-

сокий ризик розвитку ІХС, що залежить від куріння [59]. Вплив варіанту 4a пов'язаний із порушенням експресії гену eNOS, що призводить до зменшення продукції NO. Hooper W.C. та співавт. (1999) виявили, що 4a алель асоційований із ГІМ у афро-американців [24].

4a/4b генотип з однаковою частотою зустрічається у групі соматично здорових осіб російської популяції і у групі хворих на ХОЗЛ і становить 37%, генотип 4b/4b — 63%. У групі хворих на ІХС було виявлене переважання 4a/4b генотипу (77% пацієнтів), порівняно із 4b/4b генотипом (23% пацієнтів). У групі пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ та ІХС спостерігалось статистично значиме переважання 4a/4b генотипу — 80% хворих, а 4b/4b генотип виявлявся лише у 20% пацієнтів. Визначається переважання алелю 4b у соматично здорових осіб і хворих на ХОЗЛ. Збільшення частки 4a алелю може свідчити про ризик розвитку ІХС як мононозології, так і у поєднанні із ХОЗЛ [46].

Мета-аналіз, що включав 10617 хворих і 8302 здорових осіб, показав, що 4a/b поліморфізм може бути фактором ризику розвитку ІХС, особливо в африканців [65]. Salimi S. та співавт. (2006) при обстеженні 300 осіб іранської популяції виявили, що частота 4b/b, 4a/b та 4a/a генотипів за даним поліморфізмом eNOS в групі пацієнтів із ангиографічно підтвердженою ІХС і в групі контролю становить: 68,8, 29,1 і 2,1 %, і 81,0, 18,4 і 0,6 % відповідно. Вчені зробили висновки, що цей поліморфізм не є незалежним фактором розвитку ІХС в іранській популяції [50].

Екмексі А. та співавт. (2013) виявили асоціацію 4a/b поліморфізму гена eNOS із раннім розвитком атеросклерозу та ГІМ в турецькій популяції [18]. Вчені показали зв'язок 4a/4a генотипу із підвищеним ризиком ішемічного інсульту [38].

У фінській популяції носії 4a алелю мали нижчий ризик розвитку коронарного тромбозу [57]. Не було виявлено асоціації між генотипами за 4a/b поліморфізмом і ділянками атеросклеротичних уражень і ступенем коронарного стенозу. Аналогічні дані отримали Milutinović A. та співавт.: 4a/b поліморфізм eNOS не є генетичним маркером розвитку ІХС у словенських чоловіків [36]. Мета-аналіз, що включав 56 досліджень (азійських та неазійських пацієнтів), також продемонстрував відсутність зв'язку 4a/b поліморфізму із ІХС [29].

Комбінація поліморфізмів

Останнім часом актуальними є не тільки окремі поліморфізми eNOS, частота з якою вони зустрічаються в різних популяціях і при різних захворюваннях, але і їх поєднання. У дослідженні Xin Y. та співавт. (2009) вивчення зв'язку T-786C, 4a/b та +G894T поліморфізмів гену eNOS із ризиком розвитку ГЛШ у хворих на АГ, довело, що тільки T/T гомозиготи за G894T поліморфізмом гена NOS3 мають вищий ризик розвитку ГЛШ [60].

Nidiane C. та співавт. (2012) стверджують, що пацієнти з гаплотипом 786C/4b/Asp298 eNOS більш схильні до розвитку серцевої недостатності, а у афробразильців - носіїв гаплотипу 786C/4b/Asp298 він є незалежним генетичним предиктором виживання [41].

У ході дослідження показано, що розповсюдженість гетерозигот (-786T/C, 894G/T, і 4a/4b) та гомозигот -786C, 894T і 4a алелю поліморфізму гену eNOS серед корейців була значно нижча, ніж у європейців [27]. Виявлено асоціацію даних поліморфізмів із розвитком ІХС. Показано, що b/b генотип за 4a/4b поліморфізмом гену eNOS є захисним фактором щодо розвитку ГКС у корейців, що потенціюється наявністю G/G

генотипу за Glu298Asp поліморфізмом eNOS [45].

Yoshimura M та співавт. (2000) виявили, що 4a алель за 4a/4b поліморфізмом інтрону eNOS значно пов'язаний із T-786C мутацією, в той час зв'язку 4a інтрону із Glu298Asp варіантом та T-786C мутацією і Glu298Asp варіантом не виявлено. Автори показали, що мутація T-786C є найбільш впливовим фактором ризику коронарного спазму, а також зумовлює функціональні характеристики 4a алеля інтрону [64].

Італійськими дослідниками виявлено, що Glu298Asp і T-786C поліморфізми eNOS в італійській популяції асоційовані із наявністю і тяжкістю ураження коронарних судин: носії Asp/Asp генотипу за Glu298Asp поліморфізмом і C алелю за T-786C поліморфізмом гену eNOS мають вищий ризик розвитку ІХС, що не залежить від інших факторів ризику, і значно вище значення за шкалою Duke порівняно із носіями T/T генотипу і Glu алеля [13].

Представлені докази, що C/C генотип T-786C поліморфізму гену eNOS регулює сприйнятливність до ГКС у 4a/4a гомозигот за наявності гіпергомоцистеїнемії [19].

Висновки

Доведена роль T-786 C поліморфізма гену eNOS у розвитку ІХС у представників японської, української, італійської популяції, причому в останніх він пов'язаний із багатосудинним ураженням, а в окремих дослідженнях — із ризиком розвитку резистентної АГ, РА, ремоделювання ЛШ після ГІМ.

G894T поліморфізм гену eNOS пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ІХС, ішемічних інсультів в італійській, турецькій, азійській популяціях, а в російській — із рестенозами стентів.

Доведений зв'язок 4a/4b поліморфізму гену eNOS із виникненням ІХС у турецькій, японсь-

кій, корейській, афро-американській, іранській, російській популяціях, а в японській популяції — гендерна специфіка даної асоціації.

В окремих дослідженнях отримані суперечливі дані щодо впливу T-786 C поліморфізму гену eNOS в турецькій популяції. Не виявлено асоціації 4a/4b поліморфізму гену eNOS у чоловіків Словенії, Фінляндії, G894T поліморфізму гену eNOS у корейській популяції, а у представників білої австралійської популяції не виявлено асоціації генотипів 4a/4b, G894T, T-786C поліморфізму гену eNOS із ризиком розвитку ІХС.

Перспективи

На сьогодні вивчення поліморфізму гену eNOS є дуже актуальним у зв'язку із ростом серцево-судинної патології у всьому світі. Шкідливі звички, нездоровий спосіб життя, вплив несприятливих екологічних факторів, збільшення тривалості життя призводить до частішого виявлення коморбідної патології. Через наявність спільних патогенетичних механізмів, у

яких задіяний NO, наявність поліморфізмів гену eNOS підвищує ризик розвитку ХОЗЛ. Тому перспективним є вивчення поліморфізмів гену eNOS у представників української популяції хворих на ХОЗЛ та ІХС, вивчення їх ролі як генів-кандидатів, що допоможуть спрогнозувати та попередити виникнення коморбідної патології.



References (список літератури)

- Ahmineeva AN, Polunina OS, Voronina LP et al. [Funktionalnoe sostoyanie sosudistogo endoteliya pri ishemicheskoy bolezni serdtsa]. *Sovremennyye naukoemkie tehnologii*. 2013;4:106.
- Alp E, Menevse S, Tulmac M et al. Lack of association between matrix metalloproteinase-9 and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and coronary artery disease in Turkish population. *DNA Cell Biol*. 2009;28(7):343-350.
- Alvarez R, Gonzalez P, Batalla A et al. Association between the NOS3 (-786 T/C) and the ACE (I/D) DNA genotypes and early coronary artery disease. *NitricOxide*. 2001;5:343-348.
- Andrikopoulos GK, Grammatopoulos DK, Tzeis SE, Zervou SI Association of the 894G>T polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene with risk of acute myocardial infarction. *BMC Med. Genet*. 2008;21:39-43.
- Antsiferova EV, Nikulina SYu, Emelyanchik EYu [Osobennosti polimorfizma endogennoy NO- sintazyi u detey s idiopatcheskim sindromom slabosti sinusovogo uzla]. *Lechaschiy vrach*. 2013;10:55.
- Augeri AL, Tsongalis GJ, Van Heest JL et al. The endothelial nitric oxide synthase -786 T>C polymorphism and the exercise-induced blood pressure and nitric oxide responses among men with elevated blood pressure. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):e28-34.
- Balatskiy AV [Polimorfizm genov endotelialnoy NO-sintazyi i konneksina-37 kak faktor riska razvitiya infarkta miokarda u lits bez koronarnogo anamneza]. *Terapevticheskiy arhiv*. 2013;9:18-22.
- Cam SF, Sekuri C, Tengiz I et al. The G894T polymorphism on endothelial nitric oxide synthase gene is associated with premature coronary artery disease in a Turkish population. *Thromb. Res*. 2005;116(4):287-292.
- Casas JP, Bautista LE, Humphries SE, Hingorani AD Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: Meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation*. 2004;109:1359-1365.
- Cattaruzza M, Guzik TJ, Slodowski W et al. Shear stress intensitivity of endothelial nitric oxide synthase expression as genetic risk factor for coronary heart disease. *Circulat. Res*. 2004;95:841-847.
- Ciftci C, Melil S, Cebi Y et al. Association of endothelial nitric oxide synthase promoter region (T-786C) gene polymorphism with acute coronary syndrome and coronary heart disease. *Lipids in Health and Disease*. 2008;2:5-7.
- Cinzia F, Francesco S, Sticchi E Influence of endothelial nitricoxidesynthase gene polymorphisms (G894T, 4a4b, T-786C) and hyperhomocysteinemia on the predisposition to acute coronary syndromes. *American heart journal*. 2004; 147(3):516-521.
- Colombo MG, Paradossi U, Andreassi MG et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronaryarterydisease. *Clin. Chem*. 2003;49(3):389-395.
- Dosenko VE, Lutay YaM, Zagoriy VYu et al. [Chastota allelnogo polimorfizma gena endotelialnoy NO-sintazyi u bolnyih s ostrym koronarnym sindromom v ukrainskoy populyatsii]. *Tsitologiya i genetika*. 2005;39(2):49-54.
- Dosenko VE, ZagorIy VYu, Moybenko OO [Patoflzologichni aspekti genetichnogo polimorfizmu endotelialnoy NO-sintazyi]. *FlzIol. zhurn*. 2003;48(6):86-102.
- Dosenko VE, ZagorIy VYu, Haytovich NV [Alelniy polimorfizm genu endotelialnoy NO-sintazyi ta yogo funktsionalni proyavi]. *FlzIol. zhurn*. 2005;51(2):39-45.
- Dosenko VE [Rol alelnogo polimorfizmu genu endotelialnoy NO-sintazyi ta proteasomi v patogenezi sertsevo-sudinnih zahvoryuvan: molekulyarno-genetichni aspekti]. – Rukopis. Disertatsiya na zdobuttya naukovoogo stupenya doktora medichnih nauk za spetsialnistyu 14.03.04 – patologichna flzologiya. – Institut flzologii im. O.O.Bogomoltsya NAN UkraYini, Kiyiv, 2006.
- Ekmekçi A, Ozcan KS, Güngör B et al. The relationship between endothelial nitric oxide synthase 4a/4b gene polymorphism and premature coronary artery disease. *Acta Cardiol*. 2013;68(5):464-468.
- Fatini C, Sofi F, Sticchi E et al. Influence of endothelial nitric oxide gene polymorphisms (G894T, 4a4b, T-786C) and hyperhomocysteinemia on the predisposition to acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2004;147(3):516-521.
- Förstermann U, Boissel JP, Kleinert H Expressional control of the 'constitutive' isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *FASEB J*. 1998;12(10):773-90.
- Ghilardi G, Biondi ML, DeMonti M et al. Independent risk factor for moderate to severe internal carotid artery stenosis: T786C mutation of endothelial nitric oxide synthase gene. *Clin. Chem*. 2002;48(7):989-993.
- Golser R, Gorren ACF, Mayer B et al. Functional characteristic of Glu298Asp mutant human endothelial nitric oxide synthase purified from a yeast expression system. *Nitric Oxide*. 2003;8:7-14.



23. Gomma AH, Elrayess MA, Knight CJ et al. The endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp and -786T>C) gene polymorphisms are associated with coronary in-stent restenosis. *Eur Heart J.* 2002; 23:1955-1962.
24. Hooper WC, Lally C, Austin H et al. The relationship between polymorphism in the endothelial cell nitric oxide synthase gene and the platelet GPIIIa gene with myocardial infarction and venous thromboembolism on African Americans. *Chest.* 1999;116:880-6.
25. Hyndman ME, Parsons HG, Verma S et al. The T-786C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension. *Hypertension.* 2002;39(4): 919-922.
26. Cruz-González I, Corral E, Sánchez-Ledesma M et al. Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2009;4:29-35.
27. In Jai Kim, Jeehyeon B, Sang WL et al. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (-786T>C, 4a4b, 894G>T) in Korean patients with coronary artery disease. *Trombosis research.* 2007;119(5):579-585.
28. Jeerooburkhan N, Jones LC, Bujac S et al. Genetic and environmental determinants of plasma nitrogen oxides and risk of ischemic heart disease. *Hypertension.* 2001;38(5):1054-61.
29. Li J, Wu X, Li X et al. The endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary artery disease: a meta-analysis. *Cardiology.* 2010;116(4):271-8.
30. Li YY. Endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphism and essential hypertension in the Chinese population: a meta-analysis involving 11,248 subjects. *Intern. Med.* 2011;50(19):2099-2106.
31. Liu D, Jiang Z, Dai L et al. Association between the -786T>C 1 polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Gene.* 2014;545(1):175-83
32. Malahov VA, Zavgorodnyay N, Lyichko VS [Problema oksida azota v nevrologii] Monografiya. – Sumyi: izdatelstvo SumGPU im. A.S. Makarenko, 2009. – 242.
33. Markus HS, Ruigrok Y, Ali N, Powell JF. Endothelial nitric oxide synthase exon 7 polymorphism, ischemic cerebrovascular disease, and carotid atheroma. *Stroke.* 1998;29(9):1908-11.
34. Marsden PA, Schappert KT, Chen HS et al. Molecular cloning and characterization of human endothelial nitric oxide synthase. *FEBS Lett.* 1992;307:287-293.
35. Melchers I, Cattaruzza M. A gene defect in the promoter of the endothelial NO synthase as a risk factor for rheumatoid arthritis. *Z. Rheumatol.* 2007;66(4):326-327.
36. Milutinović A, Hruskovicova H. The eNOS gene polymorphism does not have a major impact on lipid parameters and premature coronary artery disease in Slovene men (Caucasians). *Folia Biol (Praha).* 2005;51(2):47-9.
37. Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K et al. Endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C. *Am. J. Physiol.* 1997;273(4 Pt 2): H1644-1650.
38. Munshi A, Rajeshwar K, Kaul S, Chandana E. VNTR polymorphism in intron 4 of the eNOS gene and the risk of ischemic stroke in a South Indian population. *Brain Res Bull.* 2010;82(5-6):247-50.
39. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M et al. T(-786)C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis. *Am. J. Cardiol.* 2000;86(6):628-634.
40. Nakayama M, Yoshimura M, Sakamoto T et al. Synergistic interaction of T-786->C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and smoking for an enhanced risk for coronary spasm. *Pharmacogenetics.* 2003;13(11):683-688.
41. Nidiane C, Martinelli, Kátia G. Santos, Andréia Biolo et al. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene in systolic heart failure: An haplotype analysis. *NitricOxide.* 2012;26(3):141-147.
42. Paradossi U, Ciofini E, Clerico A et al. Endothelial function and carotid intima-media thickness in young healthy subjects among endothelial nitric oxide synthase Glu298->Asp and T-786->C polymorphisms. *Stroke.* 2004;35(6):1305-1309.
43. Parhomenko AN, Kozhuhov SN, Lutay YaM, Moybenko AA [Polimorfizm T-786C promotora gena endotelialnoy NO-sintazy: svyazs effektivnosty u tromboliticheskoy terapii u patsientov s ostrym Infarktom mIokarda]. *Ukrainskiy medichniy chasopis.* 2008;4(66): VII-VIII.
44. Parhomenko AN, Moybenko AA, Dosenko VE [Chastota allelnogo palimorfisma gena endotelialnoy NO-sintazy u bolnich s ostrim coronarnim sindromom v ukrainskoy populatsii]. *Tsitologiya i genetika.* 2005;2:49-54
45. Park K-W, You K-H, Oh S et al. Association of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene polymorphism with acute coronary syndrome in Koreans. *Heart.* 2004; 90(3): 282-285.
46. Polunina OS, Ahmineeva AH, Voronina LP, Sevostyanova IV [Geneticheskie i biohimicheskie paralleli pri sochetanii hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih i ishemicheskoy



- bolezni serdtsa]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2013;5:54-56.
47. Rossi GP, Taddei S, Virdis A et al. The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41(6):938-945.
 48. Rossi GP, Cesari M, Zanchetta M et al. The T-786C endothelial nitric oxide synthase genotype is a novel risk factor for coronary artery disease in Caucasian patients of the GENICA study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;19;41(6):930-937.
 49. Rossi GP, Maiolino G, Zanchetta M et al. The T(-786)C endothelial nitric oxide synthase genotype predicts cardiovascular mortality in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(6):1166-74.
 50. Salimi S, Firoozrai M, Nourmohammadi I et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *Indian J Med Res.* 2006;124(6):683-688.
 51. Shuvalova YuA, Kaminnyiy AI, Meshkov AN et al [Polimorfizmyi genov eNOS i GPx-1 asotsirovaniya s riskom razvitiya restenoza posle stentirovaniya koronarnyih arteriy nepokrytyimi stentami]. *Mezhdunarodnyiy zhurnal interentsionnoy kardiologii.* 2011;25:47-53.
 52. Song J, Yoon Y, Park KU et al. Genotype-specific influence on nitric oxide synthase gene expression, protein concentration and enzyme activity in cultured human endothelial cells. *Clin. Chem.* 2003;49(6):847-852.
 53. Song J, Yoon Y, Park KU et al. Genotype-specific influence on nitric oxide synthase gene expression, protein concentrations, and enzyme activity in cultured human endothelial cells. *Clin. Chem.* 2003;49(6 Pt 1):847-852.
 54. Takagi S, Goto Y, Nonogi H et al. Genetic polymorphisms of angiotensin converting enzyme (I/D) and endothelial nitric oxide synthase (T(-788)C) genes in Japanese patients with myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 2001;86(5):1339-1340.
 55. Tangurek B, Ozer N, Sayar N et al. The relationship between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (T-786 C) and coronary artery disease in the Turkish population. *Heart Vessels.* 2006;21(5):285-90.
 56. Tanus-Santos JE, Desai M, Deak LR et al. Effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on platelet function, nitric oxide release, and interactions with estradiol. *Pharmacogenetics.* 2002;12(5):407-413.
 57. Tarja K Association of endothelial nitric oxide synthase and estrogen reseptor α -gene polimorphisms with coronary artery disease. Academic Dissertation. 2004. 82p.
 58. Wang J, Dudley D, Wang XL Haplotype-specific effects on endothelial NO synthase promoter efficiency: Modifiable by cigarette smoking. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:e1-4.
 59. Wang XL, Sim AS, Badenhop RF et al. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Nat Med.* 1996;2:41-45.
 60. Xin Y, Song X, Xue H et al. A common variant of the eNOS gene (E298D) is an independent risk factor for left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. *Clin.Sci (lond).*2009;15;117(2):67-73.
 61. Yang Y, Du K, Liu Z, Lu X Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 4b/a gene polymorphisms and coronary artery disease: evidence from a meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2014;7;15(5):7987-8003.
 62. Yoon Y, Song J, Hong SH, Kim JQ Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease. *Clin. Chem.* 2000;46(10):1626-1630.
 63. Yoshimura M, Nakayama M, Shimasaki Y et al. A T-786C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene and coronary arterial vasomotility. *Am. J. Cardiol.* 2000;85(6):710-714.
 64. Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M et al. Genetic risk factors for coronary artery spasm: significance of endothelial nitric oxide synthase gene T-786->C and missense Glu298Asp variants. *J Investiq. Med.* 2000;48(5):367-74.
 65. Yujiao Y, Kang D, Zhengxia L, Xiang L Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) 4b/a Gene Polymorphisms and Coronary Artery Disease: Evidence from a Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2014;15(5):7987-8003.
 66. Zhang K, Bai P, Shi S et al. The G894T polymorphism on endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased coronary heart disease among Asia population: evidence from a Meta analysis. *Thromb Res.* 2012;130:192-197.

(received 10.09.2015, published online 30.09.2015)

(отримано 10.09.2015, опубліковано 30.09.2015)

