

РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА C+70G ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЭНДОТЕЛИНА-A В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОГО АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

ROLE OF C+70G SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM OF ENDOTHELIN RECEPTOR A GENE IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC ATHEROTHROMBOTIC STROKE

Татьяна Б. Олешко, Ольга А. Обухова, Татьяна М. Олешко, Ольга И. Матлай, Дмитрий Д. Сотников, Виктория Ю. Гарбузова
СУМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ, СУМЫ, УКРАИНА

Tetiana B. Oleshko, Olha A. Obukhova, Tetiana M. Oleshko, Olha I. Matlai, Dmitriy D. Sotnikov, Viktoriia Yu. Harbuzova
SUMY STATE UNIVERSITY, SUMY, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Введение: Эндотелиальная дисфункция является основным патогенетическим механизмом развития ишемического атеротромботического инсульта (ИАТИ). Одной из причин изменения структуры и свойств эндотелина и его рецептора может быть генетический полиморфизм их генов.

Цель: Изучение ассоциации полиморфных вариантов C+70G гена рецептора эндотелина A (EDNRA) с развитием ИАТИ стало целью данного исследования.

Материалы и методы: Для исследования использована венозная кровь 170 пациентов с ИАТИ и 124 лиц без цереброваскулярной патологии. Группы не отличались по соотношению лиц разного пола ($P = 0,294$ по χ^2 -критерию), однако средний возраст первой ($76,7 \pm 0,93$ года) был существенно выше, чем второй ($P < 0,001$). Определение аллельных вариантов гена EDNRA по полиморфизму C+70G осуществляли методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов.

Результаты: В результате проведенного генотипирования выявлено, что соотношение гомозигот по основному аллелю (CC), гетерозигот (CG) и гомозигот по минорному аллелю (GG) достоверно не отличается у пациентов с ИАТИ и контрольной группе (24,1 %, 57,6 %, 8,2 % против 29,0 %, 50,0 %, 21,0 %; $P = 0,426$). Показано, что отсутствует ассоциация исследуемого генетического маркера с объемом повреждения головного мозга, локализацией атеротромботического процесса, тяжестью течения, повторяемостью и неврологическими проявлениями ишемического атеротромботического инсульта.

Выводы: Полиморфизм C+70G гена EDNRA не ассоциирован с развитием ишемического атеротромботического инсульта и его клиническими характеристиками.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемический инсульт, полиморфизм генов, эндотелин.

ABSTRACT

Introduction: Endothelial dysfunction is the basic pathogenic development mechanism of ischemic atherothrombotic stroke (IAS). One of the reasons for changes of endothelin structure and properties and its receptor can be genetic polymorphism of their genes.

Aim: Study of C+70G polymorphic variant associations of endothelin receptor A gene (EDNRA) with IAS development became the goal of research.

Material and methods: Venous blood of 170 patients with IAS and 124 persons without cerebrovascular pathology was used for the research. The groups did not differ in the ratio of two sexes ($P = 0,294$ for the χ^2 -test), but the average age of the first group ($76,7 \pm 0,93$ years) was significantly higher than that of the second one ($P < 0,001$). Determination of allelic variant of EDNRA gene by C+70G polymorphism was carried out using method of polymerase chain reaction with further analysis of restriction fragment length.

Results: As a result of the conducted genotyping, it has been discovered that homozygote correlation by the main allele (CC), heterozygotes (CG) and homozygotes by minor allele (GG) does not differ authentically in patients with IAS and control group (24.1 %, 57.6 %, 8.2 % against 29.0 %, 50.0 %, 21.0 %; $P = 0.426$). It is shown that association of the studied genetic marker with the scope of brain damage, localization of atherothrombotic process, course severity, recurrence and neurological manifestations of IAS.

Conclusions: There is no association between the C+70G polymorphism of the EDNRA gene and the development of IAS and its clinical characteristics.

KEY WORDS: ischemic stroke, gene polymorphism, endothelin.

Wiad Lek 2017, 71, 4, 725-730

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире регистрируют от 10 до 15 млн случаев первичного или повторного инсульта [1,2]. По данным международных мультицентровых исследований соот-

ношение ишемических и геморрагических инсультов составляет 80 – 90% к 20 – 10% соответственно [3,4,5]. Поэтому среди пациентов с последствиями нарушений мозгового кровообращения и выраженной степенью

инвалидности преобладают лица, перенесшие ишемический вариант инсульта [1,6,7]. В патогенезе ишемического поражения головного мозга важную роль играют нарушения функции эндотелия [8,9]. Дисфункция эндотелия является ранним патофизиологическим признаком и предиктором сосудистой патологии [10,11]. Развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД) в наибольшей степени способствует эндотелин-1 (биологически активный пептид эндотелиального происхождения) – один из важнейших регуляторов функционального состояния эндотелия и самых мощных эндогенных вазоконстрикторов, известных на сегодня [12,13,14]. Эндотелин-1 (ЭТ-1) реализует свои эффекты посредством взаимодействия со специфическим рецептором типа А (EDNRA), который ассоциирован с G-белком. На сегодня установлено, что на ранней стадии инсульта повышается уровень ЭТ-1, активируются EDNRA гладкомышечных клеток сосудов мозга, вследствие чего возникает спазм сосудов [15].

Суть аллельного полиморфизма C+70G (rs5335) заключается в трансверсии пиримидина цитозина (C) на пурин гуанин (G) в 211 положении восьмого экзона, что соответствует 3'-нетранслируемой области гена EDNRA [16,17]. Точечная замена нуклеотидов может изменять химическую структуру ДНК, однако ее значение остается не изученным. Существует предположение, что эффект данного полиморфного варианта является количественным, а не качественным: влияет на уровень экспрессии гена EDNRA в ответ на те или иные регуляторные влияния и не приводит к замене аминокислоты в структуре белка [17,18]. Генетическая изменчивость в 3'-нетранслируемом участке может оказать значительное влияние на стабильность мРНК и таким образом на общее количество функционирующих рецепторов [18].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования стало изучение связи C+70G полиморфных вариантов гена EDNRA с развитием ишемического атеротромботического инсульта (ИАТИ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования использовали венозную кровь 170 больных с ИАТИ (42,4% женщин и 57,6% мужчин) в возрасте от 40 до 85 лет (средний возраст - 64,7 ± 0,73 года), находящихся на диспансерном учете в поликлиническом отделении Сумской клинической больницы № 5 (табл. I).

Контрольная группа состояла из 124 пациентов без признаков сердечно-сосудистой патологии (36,3% женщин и 63,7% мужчин), средний возраст составил 76,7 ± 0,93 года. Группы не отличались по соотношению лиц разного пола (P = 0,294 по χ^2 -критерию), однако средний возраст первой (76,7 ± 0,93 года) был существенно выше, чем второй (P < 0,001). Патогенетический вариант инсульта определяли в соответствии с критериями TOAST [3,19,20] на основании анамнестических данных и особенностей клинического течения болезни, данных ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы, ЭКГ. Ишемичный характер инсульта устанавливался по данным анамнеза и клинической картины болезни, данных компьютерной томографии головного мозга. Определение C+70G (rs5335) полиморфизма гена EDNRA проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (PCR) с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов при выделении их путем электрофореза в агарозном геле. Для генотипирования

Таблица I. Характеристика пациентов с ИАТИ и контрольной группы

Показатель	Пациенты с ИАТИ (n = 170)	Контрольная группа (n = 124)	P
Возраст, годы	64,7±0,73	76,7±0,93	<0,001
Пол, ж/м	72/98	45/79	0,294*
Масса тела (ж), кг	77,6±1,42	69,8±1,8	0,001
Масса тела (м), кг	82,6±1,33	75,7±1,77	0,002
Рост (ж), см	163,6±0,65	156,1±1,26	<0,001
Рост (м), см	172,9±0,76	167,2±0,96	<0,001
ИМТ (ж), кг/м ²	29,0±0,54	28,7±0,77	0,744
ИМТ (м), кг/м ²	27,6±0,41	27,0±0,55	0,355
АД сист, мм рт. ст.	167±2,3	152,6±2,1	<0,001
АД диаст, мм рт. ст.	95,4±1,2	86,3±1,1	<0,001
Глюкоза крови, ммоль/л	5,92±0,12	5,29±0,06	<0,001

Примечание. n – количество пациентов; ж – женщины; м – мужчины; ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; P – статистическая значимость отличий; * – по χ^2 -критерию.

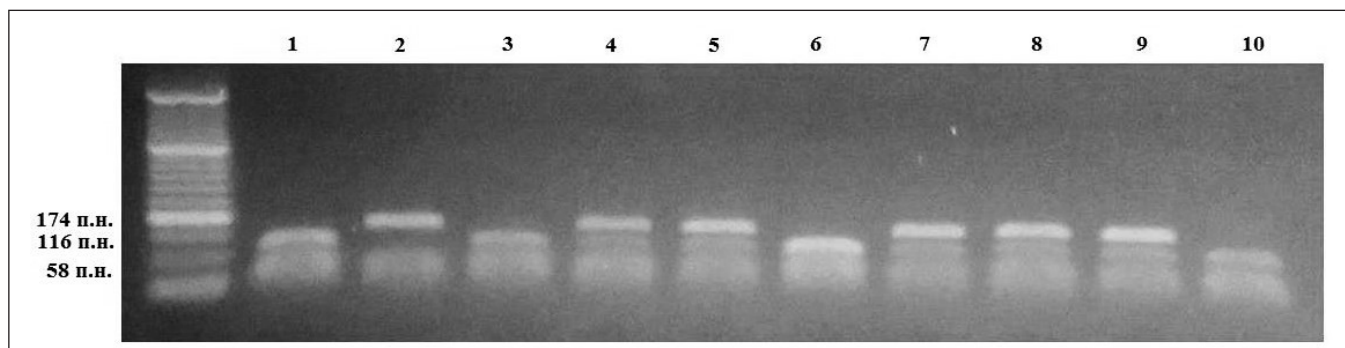


Рис. 1. Результаты рестрикционного анализа C+70G полиморфизма гена EDNRA: дорожки 1,3,6,10 соответствуют C/C генотипу; 4,5,7,8,9 – C/G генотипу; 2 – G/G генотипу.

венозную кровь набирали в стерильных условиях в моноветы объемом 2,7 мл с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты («Sarstedt», Германия), которая служила антикоагулянтом. Кровь замораживали и хранили при температуре - 20° С. ДНК из нее выделяли с использованием наборов «Изоген» (Россия). Амплификацию участка гена, содержащего сайт C+70G проводили с помощью пары специфических праймеров: прямого (sense) - 5' TAGAAGCACTCCTCGGTA CTCC 3' и обратного (antisense) - 5' TCGTAGATGTTGTGGGTGGATA 3' («Metabion», Германия). Для амплификации брали 50-100 нг ДНК и добавляли к смеси, содержащей 5 мкл 5-кратного PCR-буфера, 1,5 ммоль сульфата магния, 200 мкм смеси четырех нуклеотидтрифосфатов, по 15 рМ каждого из праймеров и 0,75 ЕД Taq-полимеразы («Ферментас», Литва), объем доводили до 25 мкл деионизированной водой. PCR проводили в термоциклере GeneAmp PCR System 2700 («Applied Biosystems», США). Амплификация фрагмента, содержащего исследуемый полиморфный участок, состояла из 35 циклов: денатурации - 94° С (50 с), гибридизации праймеров -60° С (40 с) и элонгации - 72° С (1 мин). Для рестрикции 6 мкл продукта амплификации инкубировали при 37° С в течение 20 часов с 3 ЕД рестриктазы *NtmiCl* («Thermo

Scientific», США) в буфере В такого состава: 10 мМ трис-НCl (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 0,1 мг/мл альбумина. Если в 211-й позиции 8-го экзона гена *EDNRA* находился цитозин, амплификат, который состоял из 174 пар нуклеотидов (п.н.), расщеплялся рестриктазой *NtmiCl* на два фрагмента - 116 и 58 п.н. В случае замены цитозина на гуанин сайт рестрикции для *NtmiCl* исчезал и образовывался один фрагмент размером 174 п.н. (рис. 1).

Амплификаты изученного фрагмента гена *EDNRA* после рестрикции разделяли в 2,5% агарозном геле, который содержал бромистый этидий. Горизонтальный электрофорез (0,1А; 140V) проводили в течение 25 мин. Визуализацию ДНК после электрофореза осуществляли с помощью трансиллюминатора («Биоком», Россия). Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS-17.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное генотипирование лиц контрольной группы по C+70G полиморфизму гена *EDNRA* позволило установить соотношение гомозигот по основному аллелю (C/C), гетерозигот (C/G) и гомозигот по минорному аллелю (G/G), которое составило 29,0 %; 50,0 % и 21,0 % соответственно (табл. II).

Таблица II. Частота аллельных вариантов и аллелей по C+70G полиморфизму гена EDNRA в контрольной группе и у пациентов с ИАТИ

	Контрольная группа, n (%)	Пациенты с ИАТИ, n (%)
Гомозиготы C/C	36 (29,0)	41 (24,1)
Гетерозиготы C/G	62 (50,0)	98 (57,6)
Гомозиготы G/G	26 (21,0)	31 (18,2)
C-аллель	0,54	0,53
G-аллель	0,46	0,47
χ^2		1,708
P		0,426

Примечание. n – количество пациентов; P – статистическая значимость различия показателей по χ^2 -критерию Пирсона

Таблица III. Влияние C+70G полиморфных вариантов гена EDNRA на основные характеристики ИАТИ

Характеристики ИАТИ	Генотип		
По объему поражения	C/C	C/G	G/G
Тотальный	19 (18,4 %)	60 (58,3 %)	24 (23,3 %)
Конечный	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)	0
Лакунарный	18 (31,6 %)	33 (57,9 %)	6 (10,5 %)
	$\chi^2 = 7,496; P = 0,112$		
По артериальному бассейну	C/C	C/G	G/G
<i>Передняя, средняя, задняя мозговые артерии</i>	30 (22,7 %)	77 (58,3 %)	25 (18,9 %)
<i>Вертебральная и базилярная артерии</i>	10 (41,7 %)	10 (41,7 %)	4 (16,7 %)
<i>Объединенные варианты</i>	1 (7,1 %)	11 (78,6 %)	2 (14,3 %)
	$\chi^2 = 7,168; P = 0,127$		
По тяжести клинического течения	C/C	C/G	G/G
Легкий	17 (30,9 %)	32 (58,2 %)	6 (10,9 %)
Средней тяжести	10 (15,2 %)	43 (65,2 %)	13 (19,7 %)
Тяжелый	14 (28,6 %)	23 (46,9 %)	12 (24,5 %)
	$\chi^2 = 8,024; P = 0,091$		
По повторности	C/C	C/G	G/G
Первичный	31 (29,5 %)	55 (52,4 %)	19 (18,1 %)
Повторный	10 (15,4 %)	43 (66,2 %)	12 (18,5 %)
	$\chi^2 = 4,652; P = 0,098$		
По клиническим проявлениям	C/C	C/G	G/G
<i>Двигательные нарушения</i>	1 (25,0 %)	1 (25,0 %)	2 (50,0 %)
<i>Сенсорные нарушения</i>	9 (32,1 %)	14 (50,0 %)	5 (17,9 %)
<i>Сенсорно-двигательные нарушения</i>	31 (22,5 %)	83 (60,1 %)	24 (17,4 %)
	$\chi^2 = 4,348; P = 0,361$		

Примечание. Приведена частота генотипов в абсолютных значениях и процентах.

P – статистическая значимость отличий по χ^2 -критерию.

«Патологический» G-аллель встречается в украинской популяции с частотой 0,46. Подобное исследование, выполненное в Турции выявило, что частота генотипов C/C, C/G и G/G составляет 31,9%, 45,4% и 22,7% соответственно [21], а минорный аллель встречается в турецкой популяции с частотой 0,45, что существенно не отличается от украинской популяции ($P > 0,05$). Распределение генотипов по C+70G полиморфному сайту гена EDNRA изучали также и среди населения Мехико. Buentello-Volante et al. в своей работе обнаружили, что распределение генотипов C/C, C/G и G/G в тестируемой группе составляет 28%; 46,0% и 26,0% соответственно [22]. Данное соотношение аллельных вариантов не имеет достоверных отличий от результатов, полученных для украинской популяции ($P > 0,05$). По результатам других исследований установлено, что среди населения Германии частота минорного G-аллеля составляет 0,37

[16], Японии - 0,49 [23], Португалии - 0,57 [24]. Группой исследователей во главе с Navasi V. было изучено популяционно-специфические отличия распределения генотипов по C+70G полиморфизму и установлено, что частота C-аллеля у испанцев составляет 0,43, а у жителей Турции - 0,52 [25]. Согласно данным Jin Xu et al. минорным в китайской популяции является G-аллель, частота которого равна 0,46, а основной C-аллель встречается в этой популяции с частотой 0,54 [26]. Однако совершенно противоположные данные были получены Ma et al., которые установили, что среди населения Китая частота «дикого» C-аллеля равна 0,43, а минорного G – 0,57 [27]. Результаты изучения подобного распределения, полученные Martínez-Barquero et al. свидетельствуют, что в Испании минорным также является C-аллель, частота которого составляет 0,499 [28]. У жителей Новой Зеландии частота минорного C-аллеля равна 0,43 [29].

Что касается соотношения генотипов в группе пациентов с ИАТИ, то оно выглядело следующим образом. Гомозиготы по основному аллелю CC – 24,1%, гетерозиготы – 57,6%, гомозиготы по минорному аллелю – 18,2%. Полученное распределение достоверно не отличалось от группы контроля ($P = 0,426$). Данных по ассоциации C+70G полиморфизма гена *EDNRA* с развитием ишемического инсульта в литературе мало. Так, Zhang et al. сообщают, что в китайской популяции существенной разницы в распределении генотипов по Lys198Asn полиморфизму гена эндотелина-1 (*EDN1*) и C+70G полиморфизму гена *EDNRA* между пациентами с ишемическим инсультом и контрольной группой не существует. Однако распределив исследуемые группы по полу были получены результаты, которые существенно отличались. У мужчин, являющихся носителями Asn-аллеля, риск развития инсульта больше в 1,49 раза ($P = 0,048$; OR = 1,49) по сравнению с носителями Lys/Lys генотипа. Относительно C+70G аллельного варианта, то обнаружено, что C-аллель имеет протективное значение - риск заболеть инсультом у мужчин с C/C-генотипом значительно ниже ($P = 0,016$; OR = 0,52), чем у носителей других генотипов. Женский пол в данном исследовании существенных корреляций между изученными полиморфизмом и риском возникновения ишемического инсульта не показал [30].

Изучение влияния C+70G полиморфизма на основные характеристики ИАТИ дало следующие результаты (табл. III).

По объему поражений головного мозга у больных с инсультом было выделено несколько его форм: тотальный, конечный и лакунарный. Было показано отсутствие ассоциации исследуемого генетического маркера с объемом поражений головного мозга у больных с ИАТИ. Такой вывод остается справедливым и при условии разделения пациентов на подгруппы с учетом факторов риска. Развитие ИАТИ может быть связан с поражениями: передней, средней и задней мозговой артерии или вертебральных и базилярной артерий, кроме того встречаются также сочетанные варианты, когда поражаются несколько артерий из приведенных групп. Полученные результаты свидетельствуют о том, что нет зависимости между генотипом пациентов по C+70G полиморфизму и участками артериального бассейна, атеротромботических изменения которых вызывают ИАТИ. По тяжести клинического течения было выделено ИАТИ легкой, средней и тяжелой степени. Проведенный анализ показал отсутствие ассоциации исследуемого нами генетического маркера с тяжестью течения ИАТИ. Изученный полиморфизм не влиял и на частоту повторных случаев инсульта. Пол и другие исследованные нами факторы риска не оказали существенного влияния на повторяемость ИАТИ. И наконец, нами было исследовано связь между генотипом больных по C+70G полиморфизму и неврологическими проявлениями ИАТИ. Из полученных данных следует, что исследованные аллельные варианты не имеют никакого отношения к неврологической картине ИАТИ.

Известно, что рецепторы к эндотелину типа A играют важную роль в физиологии сосудов головного мозга [31]. Поэтому интерес к изучению их роли в механизмах возникновения цереброваскулярных заболеваний понятен. Решение вопроса о значении полиморфизма генов эндотелина и его рецептора в патогенезе ишемического инсульта может иметь важное значение в диагностике и персонализированном лечении этой сложной цереброваскулярной патологии.

ВЫВОДЫ

Соотношение гомозигот по основному аллелю, гетерозигот и гомозигот по минорному аллелю достоверно не отличается у пациентов с ИАТИ и контрольной группе. Отсутствует ассоциация исследуемого генетического маркера с развитием ИАТИ, а также объемом повреждения головного мозга, локализацией атеротромботического процесса, тяжестью его течения, повторяемостью и неврологическими проявлениями ИАТИ.

ЛИТЕРАТУРА

- Zozulya I.S., Moshenska O.P. Gostriy period ishemichnogo insultu: suchasniy poglyad na problemu. *Ukrayinskiy medichniy chasopis*. 2009;4:67–73.
- Zozulya I.S., Tsimbalyuk V.I., Zozulya A.I. Insult: strategiya i taktika nadannya medichnoyi dopomogi. *Ukr. med. chasopis*. 2012;5(91):36–39.
- Kadojić D., Dikanović M., Bitunjac M., Vuletić V., Čengić L., Bijelić B.R. Epidemiology of stroke. *Periodicum Biologorum*. 2012;114(3):253–257.
- Rasulova K.A. Preliminary findings of Tashkent hospital based study of risk factors for different ischemic stroke subtypes. *EMHPJ*. 2014;7(2):26–33.
- Zhao Y., Yuan B., Chen J. et al. Endothelial Progenitor Cells: Therapeutic Perspective for Ischemic Stroke. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2013;19:67–75.
- Ershov V.I., Chepasov V.I. Geterogenost ishemicheskogo insulta s pozitsii matematicheskogo modelirovaniya. *Vestnik OGU*. 2011;1(120):152–156.
- Soler E.P., Ruiz V.C. Epidemiology and Risk Factors of Cerebral Ischemia and Ischemic Heart Diseases: Similarities and Differences. *Current Cardiology Reviews*. 2010;6:138–149.
- Blum A., Vaispapis V., Keinan-Boke L. et al. Endothelial dysfunction and procoagulant activity in acute ischemic stroke. *Journal of Vascular and Interventional Neurology*. 2012;4(1):33–39.
- Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *International Journal of Biological Sciences*. 2013;9(10):1057–1069.
- Golovchenko Yu.I., Treschinskaya M.A. Sovremennyye predstavleniya o fiziologii i patologii endoteliya sosudov glavnogo mozga. *Ukrayinskiy himioterapevtichniy zhurnal*. 2008;1-2(22):22–28.
- Mostbauer G.V. Sosudistoe starenie: mehanizmy razvitiya i modifikatsiya. *Therapia*. 2012;9(72):42–47.
- Kohan D.E., Rossi N.F., Inscho E.W., Pollock D.M. Regulation of Blood Pressure and Salt Homeostasis by Endothelin. *Physiol. Rev*. 2011;91:1–77.
- Mazzuca M.Q., Khalil R.A. Vascular endothelin receptor type B: structure, function and dysregulation in vascular disease. *Biochem. Pharmacol*. 2012;84(2):147–162.
- Verweij N., Mahmud H., Leach I. M. et al. Genome-Wide Association Study on Plasma Levels of Midregional-Proadrenomedullin and C-Terminal-Pro-Endothelin-1. *Hypertension*. 2013;61:602–608.

15. Koyama Y. Endothelin systems in the brain: involvement in pathophysiological responses of damaged nerve tissues. *BioMolecular Concepts*. 2013;4(4):335–347.
16. Buck D., Diefenbach K., Penzel T., Malzahn U., Roots I., Fietze I. Genetic polymorphisms in endothelin-receptor-subtype-a-gene as susceptibility factor for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine*. 2010;11:213–217.
17. Wróbel-Dudzińska D., Kosior-Jarecka E., Aukasik U. et al. Risk Factors in Normal-Tension Glaucoma and High-Tension Glaucoma in relation to Polymorphisms of Endothelin-1 Gene and Endothelin-1 Receptor Type A Gene. *Journal of Ophthalmology*. 2015; Article ID 368792.
18. Darrah R., McKone E., O'Connor C. et al. EDNRA variants associate with smooth muscle mRNA levels, cell proliferation rates, and cystic fibrosis pulmonary disease severity. *Physiol Genomics*. 2010;41:71–77.
19. Adams H.P., Bendixen, B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35–41.
20. Appelros P., Stegmayr B., Terént A. Sex Differences in Stroke Epidemiology. A Systematic Review *Stroke*. 2009;40:1082–1090.
21. Bingül I., Aydingöz I.E., Vural P. et al. The evaluation of endothelin-1 and endothelin receptor type a gene polymorphisms in patients with vitiligo. *Indian J Dermatol*. 2016;61:118.
22. Buentello-Volante B., Elizondo-Olascoaga C., Miranda-Duarte A. et al. Association study of multiple gene polymorphisms with the risk of adult-onset primary open-angle glaucoma in a Mexican population. *Experimental Eye Research*. 2013;107:59–64.
23. Ishikawa K., Funayama T., Ohtake Y. et al. Association between glaucoma and gene polymorphism of endothelin type A receptor. *Molecular Vision*. 2005;11:431–437.
24. Lemos C., Neto J.L., Pereira-Monteiro J. et al. A role for endothelin receptor type A in migraine without aura susceptibility? A study in Portuguese patients. *European Journal of Neurology*. 2011;18:649–655.
25. Havasi V., Rowe S.M., Kolettis P.N. et al. Association of cystic fibrosis genetic modifiers with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Fertility and Sterility*. 2010;94(6):2122–2127.
26. Xu J., Yang Y., Wang Z. et al. Association between genetic polymorphisms of EDNRA gene and high altitude polycythemia in Tibetans at the Qinghai-Tibetan Plateau. 2015;95(18):1382–1385.
27. Ma W., Liu R., Huang L. et al. Impact of polymorphisms in angiogenesis-related genes on clinical outcomes of radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017;44:539–548.
28. Martínez-Barquero V., de Marco G., Martínez-Hervas S. et al. Polymorphisms in Endothelin System Genes, Arsenic Levels and Obesity Risk. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0118471.
29. Ellis K.L., Pilbrow A.P., Potter H.C. et al. Association Between Endothelin Type A Receptor Haplotypes and Mortality in Coronary Heart Disease. *Personalized Medicine*. 2012;9(3):341–349.
30. Zhang L., Sui R. Effect of SNP Polymorphisms of EDN1, EDNRA, and EDNRB Gene on Ischemic Stroke. *Cell Biochem. Biophys*. 2014;70:233–239.
31. Yasuno K., Bakircioglu M., Low S. et al. Common variant near the endothelin receptor type A (EDNRA) gene is associated with intracranial aneurysm risk. *PNAS*. 2011;108(49):19707–19712.

Представленная работа выполнена в рамках темы научных исследований с госбюджетным финансированием «Связь аллельного полиморфизма «генов эктопической кальцификации» с развитием распространенных сердечно-сосудистых болезней и их осложнений», № гос. регистрации 0115U000688.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Татьяна Богдановна Олешко

ул. Санаторная 31/4, Сумы, Украина

тел. +380994008389

e-mail: t.oleshko@med.sumdu.edu.ua

Прислано: 11.05.2017

Утверждено: 15.08.2017