

А.Л. Хохлов¹, Н.О. Поздняков*¹, А.Е. Мирошников¹,
И.Н. Царева², С.О. Поздняков³

¹— Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль, Россия

²— НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД», г. Ярославль, Россия

³— Кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль, Россия

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ENOS И AGTR2 У ПАЦИЕНТОВ С ИБС

A.L. Khokhlov¹, N.O. Pozdnyakov*¹, A.E. Miroshnikov¹, I.N. Tzareva², S.O. Pozdnyakov³

¹— Department of Clinical Pharmacology of Yaroslavl medical state university, Yaroslavl, Russia

²— Railway clinical hospital, Yaroslavl, Russia

³— Department of nervous diseases with medical genetics and neurosurgery of Yaroslavl medical state university, Yaroslavl, Russia

FEATURES OF THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF POLYMORPHIC VARIANTS OF ENOS AND AGTR2 GENES IN PATIENTS WITH CAD

Резюме

Ишемическая болезнь сердца является одной из основных причин смертности населения. Морфологическим субстратом ИБС в большинстве случаев является атеросклероз, в основе которого могут лежать структурные полиморфизмы генов eNOS и AGTR2. Цель: Оценить влияние полиморфизмов 894G>T гена eNOS и 1675 G>A гена AGTR2 у пациентов с ИБС в разных формах стенокардии и инфаркта миокарда на возраст дебюта АГ, как фактора риска развития ИБС. В исследовании приняли участие 187 пациентов в возрасте от 36 до 86 лет (62,2±11,2) с разными формами ИБС: стабильная и нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, а также 45 человек без ИБС. Определение полиморфизмов генов производилось методом ПЦР в реальном времени на анализаторе нуклеиновых кислот IQ 5 Bio-Rad. Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 10.0. В результате исследования выявлено достоверное отличие частоты встречаемости гомозиготного аллельного варианта AA гена AGTR2 группы пациентов с инфарктом миокарда и группой сравнения; полиморфный вариант AA гена AGTR2 ассоциирован с более ранним началом ИБС; обнаружено, что у носителей полиморфного варианта GA гена AGTR2 начало ИБС происходило статистически достоверно позднее, чем у носителей аллелей GG и AA; возраст дебюта ИБС у носителей аллелей TT гена eNOS ассоциирован с более ранним началом заболевания и статистически достоверно отличается от возраста дебюта ИБС у носителей полиморфных вариантов аллелей GG и GT; выявлена положительная корреляционная связь полиморфного аллеля A гена AGTR2 с наличием артериальной гипертензии у пациентов с ИБС; определено, что носительство полиморфного аллеля T гена eNOS ассоциировано с более ранним дебютом АГ. Обнаружена ассоциация полиморфного аллеля A гена AGTR2 с необходимостью использования более высоких дозировок иАПФ — периндоприла

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, полиморфизм генов, eNOS, AGTR2

Abstract

Coronary heart disease (CHD) is a major cause of mortality. Morphological substrate of CHD in most cases is atherosclerosis, which is based on structural genes polymorphism eNOS and AGTR2. The aim of the study was to study the prevalence of eNOS and AGTR2 genes in patients with coronary artery disease and the association of these genes with coronary heart disease. The study involved 187 patients aged 36 to 86 years (62,2±11,2) with different forms of CHD: stable and unstable angina, myocardial infarction and 45 people without CHD. Determination of gene polymorphisms was performed by real-time PCR analyzer of nucleic acids IQ 5 Bio-Rad. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0. The study revealed a significant difference between the incidence of homozygous AA allelic variant gene AGTR2 group of patients with myocardial infarction and the comparison group; polymorphic variant AA AGTR2 gene is associated with earlier onset of coronary artery disease; it found that carriers of the polymorphic variant gene GA AGTR2 beginning statistically CHD occurred significantly later than in carriers of alleles GG and AA; age CHD debut TT allele carriers of the eNOS gene is associated with an earlier onset of the disease and statistically significantly different from the age of first CHD in carriers of alleles of polymorphic variants of GG and GT; revealed a positive correlation between the polymorphic allele AGTR2 gene

*Контакты. E-mail: pozdnyakov.niko@yandex.ru. Телефон: 8(4852) 46-09-35

with the presence of arterial hypertension in patients with coronary artery disease; It determined that the T allele carriers of the polymorphic gene eNOS is associated more early onset of hypertension, found the association of the polymorphic allele gene AGTR2 the need to use higher doses of ACE inhibitor — perindopril

Key words: coronary heart disease, gene polymorphism, eNOS, AGTR2

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-53-58

AGTR2 — рецептор ангиотензина II 2 типа, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза, ГМК — гладкомышечные клетки, ИБС — ишемическая болезнь сердца

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) долгое время является одной из основных причин смертности и инвалидизации населения во многих странах мира. Российская Федерация занимает лидирующее место в Европе по уровню смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Ведущей причиной развития ишемической болезни сердца является атеросклероз, в развитии которого большую роль играет эндотелий [4]. Согласно современным представлениям в атерогенезе основополагающим этапом является эндотелиальная дисфункция [4], в основе которой могут лежать структурные полиморфизмы генов, регулирующих функцию эндотелия. К ним можно отнести гены эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), рецептора ангиотензина II 2 типа (AGTR2), продукты кодирования которых являются одними из основных регуляторов тонуса сосудистой стенки.

Эндотелиальная NO-синтаза вырабатывает оксид азота, который обеспечивает вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие [3], а также модулирует высвобождение вазоактивных медиаторов, ингибирует адгезию лейкоцитов, участвует в регуляции ремоделирования сосудистой стенки, подавляет экспрессию провоспалительных генов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, ингибирует миграцию и пролиферацию ГМК [2].

Рецептор AT₂, впервые обнаруженный в эмбриональных тканях, является частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, участвующей в регуляции кровообращения и сосудистого тонуса [6], апоптоза [17], ремоделировании сердца и сосудов [9, 10], а также вазодилатации, с привлечением механизмов увеличения продукции оксида азота [5, 19].

Таким образом, экспрессия этих генов оказывает взаимозависимые эффекты, осуществляемые через синтез оксида азота, что, при их мутации, может значительно изменить эффекторный ответ.

На данный момент описано 5 полиморфных вариантов гена AGTR2 [15]. Аллель А полиморфного варианта С3123А связана с риском развития артериаль-

ной гипертензии [16]. У варианта G1675A выявлена связь с хронической сердечной недостаточностью [7], а также с эссенциальной гипертензией у мужчин, тогда как у полиморфного варианта G4599A обнаружена связь в развитии эссенциальной гипертензии у женщин [13].

В гене eNOS3 выявлено несколько полиморфных сайтов. Интерес представляют полиморфизм 4a/4b в пятом интроне, полиморфизм промоторной области гена — 786T>C и структурная замена в 7 экзоне 894G>T (Glu298Asp), приводящая к замене глутамата на аспартат в 298 положении в аминокислотной последовательности белка [11, 24].

Многочисленные исследования, посвященные полиморфизму 894G>T (rs1799983), выявили ассоциацию минорного аллеля T894 с инфарктом миокарда и гипертензией [18]. Распространенность аллеля T894 в смешанной североамериканской популяции составляет 24%. Однако ряд работ выявил, что гомозиготность по мутантному аллелю T894 (Asp/Asp) связана с повышенным риском развития таких сосудистых патологий, как инфаркт миокарда [20], ИБС [14], ишемическая болезнь мозга [20]. Однако в ряде других исследований такая связь не была найдена [12]. Вместе с тем, распространенность полиморфизмов 894 G>T в европейской популяции в сравнении с разными формами ИБС до сих пор не уточнена.

Таким образом, изучение полиморфизмов 894G>T гена eNOS и 1675 G>A гена AGTR2 у пациентов с ИБС является перспективным для получения данных о генетических предикторах заболеваний сосудов сердца.

Цель исследования

Оценить влияние полиморфизмов 894G>T гена eNOS и 1675 G>A гена AGTR2 у пациентов с ИБС в разных формах стенокардии и инфаркта миокарда на возраст дебюта АГ, как фактора риска развития ИБС.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Причем любые действия с пациентами и их ме-

дицинской документацией могли быть начаты только после подписания ими информированного согласия.

Включение пациентов производилось при наличии у них либо инфаркта миокарда, либо нестабильной или стабильной формы стенокардии.

В исследование не включались пациенты:

- Не подписавшие согласие на участие в исследовании
- Имеющие сахарный диабет
- Постоянные формы нарушения ритма сердца
- Заболевания щитовидной железы
- Онкологические заболевания
- Психические заболевания
- Пороки сердца

Определение полиморфизмов генов производилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на анализаторе нуклеиновых кислот IQ 5 Bio-Rad в генетической лаборатории НУЗ «ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД».

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 10.0. Расчет достоверности различий распространенности аллелей рассчитывали с помощью хи-квадрата, возраста дебюта ИБС — с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В исследование вошли 187 пациентов с различными формами ИБС: инфаркт миокарда (n=98 человек), стабильная и нестабильная формы стенокардии (n=43, n=46 человек, соответственно). В исследование было включено 45 добровольцев без ИБС по возрастным-половым характеристикам сопоставимым с изучаемыми группами, которые составили группу

сравнения. В общем, в исследовании приняли участие 232 человека, среди которых мужчин было 133 (57,3%), женщин — 99 (42,7%). Средний возраст составил $61,7 \pm 10,7$ лет.

Возрастно-половая характеристика пациентов представлена в таблице 1, а возрастные характеристики пациентов, в зависимости от заболевания — в таблице 2.

Полиморфизм гена eNOS представлен, в большей степени, гетерозиготными и нормальными гомозиготными вариантами, в то время как для гена AGTR2 характерно гомозиготное распределение аллелей во всех группах пациентов.

Частота встречаемости аллелей гена eNOS в подгруппе пациентов, с инфарктом миокарда составляет GG — 52,0%, GT — 43,9%, TT — 4,1%, со стабильной стенокардией GG — 41,8%, GT — 53,5%, TT — 34,7%, с нестабильной стенокардией GG — 60,1%, GT — 36,9%, TT — 2,0%, группа сравнения GG — 62,2%, GT — 33,3%, TT — 4,5%

Частота встречаемости аллелей гена AGTR2 в подгруппе пациентов с острым инфарктом миокарда составляет GG — 36,7%, GA — 20,4%, AA — 42,6%, со стабильной стенокардией GG — 34,9%, GA — 30,2%, AA — 34,9%, с нестабильной стенокардией GG — 34,9%, GA — 28,2%, AA — 36,9%, группа сравнения — GG — 53,5%, GA — 22,2%, AA — 24,5%.

Вышеперечисленные результаты исследования представлены в табл. 3.

Достоверное отличие частоты встречаемости полиморфизма гена AGTR2 выявлено по аллели AA между группами пациентов со инфарктом миокарда и пациентов из группы сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 1. Возрастно-половая характеристика пациентов

Возраст (лет)	Общая группа, n=232	Группа с ИМ, n=98	Группа с НС, n=46	Группа со стабильной стенокардией, n=43	Группа сравнения, n=45
Общий	61,7±10,7	60,6±11,4	59,1±9,9	69,1±8,9	60,3±8,4
Средний возраст женщин	66,4±9,3	66,9±11,7	61,6±7,2	69,2±8,1	65,6±7,2
Число, % женщин в группе	99 (42,7%)	29 (29,4%)	18 (39,1%)	32 (74,4%)	20 (44,4%)
Средний возраст мужчин	58,4±10,5	57,9±10,3	57,5±11,3	69,1±11,7	55,9±6,8
Число, % мужчин в группе	133 (57,3%)	69 (69,6%)	28 (60,1%)	11 (25,6%)	25 (55,6%)

Таблица 2. Возрастные характеристики пациентов, участвующих в исследовании

	Инфаркт миокарда (ОИМ+ПИКС)	Стабильная стенокардия	Нестабильная стенокардия
Средний возраст включения пациентов в исследование	60,6±11,4	69,1±8,9	59,1±9,9
Возраст начала ИБС	54,8±10,2	58,6±9,5	55,1±9,1

Необходимо отметить, что острые формы ИБС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) в большей степени представлены полиморфными вариантами гена AGTR2, в отличие от форм стабильной стенокардии или группы сравнения.

Проведенный анализ наличия полиморфного варианта гена и возраста начала ИБС выявил, что носители полиморфного гетерозиготного варианта GA имеет самый поздний дебют ишемической болезни сердца, в отличие от гомозиготных носителей GG и AA (табл. 4).

Возраст дебюта ИБС у носителей полиморфного варианта GA статистически достоверно отличается от возраста начала ишемической болезни сердца у носителей аллелей GG и AA.

Носители разных полиморфных вариантов гена eNOS также имеют различный возраст дебюта ИБС (табл. 5).

Возраст дебюта ИБС у носителей аллелей GG и GT достоверно отличается от носителей полиморфного варианта TT.

В лечение ИБС большая роль отводится иАПФ, которые реализуют свой эффект за счет блокирования образования вазоактивного пептида ангиотензина II, осуществляющего регуляцию сосудистого тонуса путем взаимодействия с рецепторами ангиотензина, в том числе 2 типа. Полиморфизм гена AGTR2, кодирующего рецептор 2 типа, может оказывать влияние на эффект от приема иАПФ и на дозировку препарата, необходимую для достижения эффекта.

В результате проведенного корреляционного анализа было обнаружено, что наличие полиморфного аллеля A гена AGTR2 ассоциировано (коэффициент корреляции 0,34 — умеренная корреляция) с более высокими дозировками иАПФ периндоприла, применяемого очень часто у пациентов с различными формами ИБС (табл. 6).

Одним из основных факторов, значительно повышающих риск развития ИБС, является артериальная гипертензия. Более раннее ее начало может негативно влиять на течение ИБС, приводит к более тяжелым формам. Вследствие этого, представляет интерес изучение влияния полиморфных вариантов генов, ответственных за функционирование

Таблица 3. Распространенность полиморфизмов генов eNOS и AGTR2

Ген	Аллели	инфаркт миокарда (ОИМ +ПИКС), n=98	СС, n=43	НС, n=46	Группа сравнения, n=45
eNOS rs1799983 G894T	Норма гомозигота (GG)	51 (52,0%)	18 (41,8%)	28 (60,1%)	28 (62,2%)
	Гетерозигота (GT)	43 (43,9%)	23 (53,5%)	17 (36,9%)	15 (33,3%)
	Мутация гомозигота (TT)	4(4,1%)	2 (4,7%)	1 (2,0%)	2 (4,5%)
AGTR2 rs1403543	Норма гомозигота (GG)	36 (36,7%)	15 (34,9%)	16 (34,9%)	24 (53,3%)
	Гетерозигота (GA)	20 (20,4%)	13 (30,2%)	13 (28,2%)	10 (22,2%)
	Мутация гомозигота (AA)	42 (42,6%)*	15 (34,9%)	17 (36,9%)	11* (24,5%)
Всего		100%	100%	100%	

Примечание: СС — стабильная стенокардия, НС — нестабильная стенокардия; *p<0,05. Статистическая обработка проведена методом хи-квадрата.

Таблица 4. Возраст дебюта ИБС: стабильная и нестабильная стенокардии, инфаркт миокарда в зависимости от полиморфизма гена AGTR2

Полиморфный вариант гена AGTR2	Средний возраст включения пациента в исследование, лет	Возраст дебюта ИБС, лет
GG	60,0±11,2	54,7±10,1
GA	65,3±10,7	59,2±9,2*
AA	62,2±10,8	54,6±9,4

Примечание: *p<0,05

Таблица 5. Возраст дебюта ИБС: стабильная и нестабильная стенокардии, инфаркт миокарда в зависимости от полиморфизма гена eNOS

Полиморфный вариант гена eNOS	Средний возраст включения пациента в исследование, лет	Возраст дебюта ИБС, лет
GG	62,3±10,9	56,4±9,7
GT	62,3±10,8	55,8±9,6
TT	59,4±10,8	47,0±9,2*

Примечание: *p<0,05.

Таблица 6. Корреляционная связь полиморфного вариант гена AGTR² с дозировкой периндоприла

Сравниваемые переменные	n	Коэффициент корреляции	ρ
Полиморфный вариант гена AGTR ² / дозировка периндоприла	62	0,34	0,006135

Таблица 7. Корреляционная связь полиморфного вариант гена AGTR² с развитием артериальной гипертензии

Сравниваемые переменные	n	Коэффициент корреляции	ρ
Полиморфный вариант гена AGTR ² / развитие артериальной гипертензии	232	0,14	0,037548

Таблица 8. Корреляционная связь полиморфного вариант гена eNOS с возрастом дебюта артериальной гипертензии

Сравниваемые переменные	n	Коэффициент корреляции	ρ
Полиморфный вариант гена eNOS / возраст дебюта артериальной гипертензии	216	-0,27	0,000054

эндотелия, на наличие самого заболевания и возраст начала проявления артериальной гипертензии у пациентов с ИБС.

В нашем исследовании выявлена корреляционная связь наличия артериальной гипертензии с носительством полиморфного аллеля А гена AGTR 2 (табл. 7).

Ген eNOS, также являющийся участником в регулировании функционирования эндотелия за счет регуляции синтеза оксида азота, имеет корреляционную связь с дебютом развития артериальной гипертензии (табл. 8).

Таким образом, в ходе работы выявлено, что у больных с инфарктом миокарда частота встречаемости аллеля выше, чем у пациентов из группы сравнения, а наличие гомозиготной аллели AA (статистически отличается) также встречается чаще у пациентов с ИМ. Кроме того, обнаружена ассоциация полиморфного аллеля А гена AGTR² с необходимостью использования более высоких дозировок иАПФ — периндоприла, что, вероятно, связано с особенностями ответа AT₂-рецептора 2 типа, кодированного полиморфным вариантом гена, на лекарственную терапию, а также данный аллельный вариант связан с развитием артериальной гипертензии, что тоже может быть обусловлено функционирование AT₂-рецептора 2 типа при наличии мутаций в кодирующем гене. При анализе гена eNOS, выяснено, что носительство полиморфного аллеля Т имеет связь с более ранним дебютом артериальной гипертензии, что может оказывать влияние на более раннее начало ИБС.

Подводя итог, можно сделать следующие выводы:

1. Выявлено достоверное отличие частоты встречаемости гомозиготного аллельного варианта AA гена AGTR² группы пациентов с инфарктом миокарда и группой сравнения (42,6% и 24,5% соответственно, $p < 0,05$).

2. У носителей полиморфного варианта GA гена AGTR² начало ИБС происходило статистически достоверно позднее, чем у носителей аллелей GG и AA (GG — 54,7±10,1лет, GA — 59,2±9,2*, AA — 54,6±9,4 лет).

3. Возраст дебюта ИБС у носителей аллелей TT гена eNOS ассоциирован с более ранним началом заболевания и статистически достоверно отличается от возраста дебюта ИБС у носителей полиморфных вариантов аллелей GG и GT (GG — 56,4±9,7 лет, GA — 55,8±9,6, AA — 47,0±9,2* лет).

4. Выявлена положительная корреляционная связь полиморфного аллеля А гена AGTR² с наличием артериальной гипертензии у пациентов с ИБС

5. Определено, что носительство полиморфного аллеля Т гена eNOS ассоциировано с более ранним дебютом АГ.

6. Обнаружена ассоциация полиморфного аллеля А гена AGTR² с необходимостью использования более высоких дозировок иАПФ — периндоприла.

Ⓐ

Список литературы:

1. Акимцева Е.А., Котовщикова Е.Ф. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития ретромбозов коронарных стентов. Медицинские науки. 2012; 8: 271-273.
2. Затейщиков Д.А., Манушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Полиморфизм генов NO-синтазы и рецептора ангиотензина II 1-го типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2000; 11(40): 28-32.
3. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. Укр. кардіол. журн. 2004; 1: 22-34.
4. Михин В.П., Дюмина Н.В., Колтунова Т.Ю., Шарова В.Г., Зуева О.Н. Дисфункция сосудистого эндотелия и методы ее коррекции цитопротекторами. Поликлиника. 2008; 5: 52-55.
5. Перепеч Н.Б. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в поисках «фармакологической ниши». Consilium Medicum, 2007; 5(9): 36-44.

6. Решетников Е.А., Акулова Л.Ю., Батлуцкая И.В. Молекулярно-генетические механизмы функционирования сердечно-сосудистой системы и роль ренин-ангиотензиновой системы в обеспечении сердечно-сосудистых реакций в организме. Научные ведомости. 2013; 11: 179-183.
7. Рыбачкова Ю.В. Фармакоэпидемиологические и генетические аспекты хронической сердечной недостаточности на фоне артериальной гипертензии. (Автореф.) 2013.
8. Сычев Д.А., Кулес В.Г. Отечественный опыт применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина: реальная возможность для российского врача. Consilium medicum. 2013; 10: 111-115.
9. Шуникова М.И., Хохлов А.Л., Соснин А.Ю. Обратимость ремоделирования сердца и сосудов у пожилых пациентов на фоне гипотензивной терапии. Клиническая геронтология. 2008; 3(14): 17-21.
10. Шуникова М.И., Хохлов А.Л., Соснин А.Ю. Сравнительная оценка органопротективных свойств фозиноприла, амлодипина и метопролола у больных артериальной гипертензией. Consilium Medicum. 2008; 11(10): 30-35.
11. Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic disease. Meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. Circulation. 2004; 109: 1359-1365.
12. Colombo M.G., Andreassi M.G. et al. Evidence for association of a common variant of the endothelial nitric oxide synthase gene (Glu298→Asp polymorphism) to the presence, extent, and severity of coronary artery disease. Heart. 2002; 87(6): 525-528.
13. Hayet Soualmia. Candidate Genes in Hypertension, Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension. Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension Edited by Prof. Madhu Khullar. 2012: 139-168.
14. Hingorani A.D., Liang C.F., Fatibene J., et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298→Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. Circulation. 1999; 100(14): 1515-1520.
15. Jin J.J., Nakura J., Wu Z. Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension. Hypertens. Res. 2003; 7(Pt26): 547-552.
16. Jones A. Genetic variants of angiotensin II receptors and cardiovascular risk in hypertension. Hypertension. 2003; 42(4): 500-506.
17. Gendron L., Payet M.D., Gallo-Payet N. The angiotensin type 2 receptor of angiotensin II and neuronal differentiation: from observations to mechanisms. Journal of Molecular Endocrinology. 2003; 31: 359-372.
18. Li J., Cun Y., Tang W.R. et al. Association of eNOS gene polymorphisms with essential hypertension in the Han population in southwestern China. Genet. Mol. Res. 2011; 10(3): 2202-2212.
19. Zhou M.S., Schulman I.H., Raji L. Nitric Oxide, Angiotensin II, and Hypertension. Seminars in Nephrology. 2004; 4 (Pt24): 366-378.
20. Markus H.S., Ruigrok Y., Ali N., Powell J.F. Endothelial nitric oxide synthase exon 7 polymorphism, ischemic cerebrovascular disease, and carotid atheroma. Stroke. 1998; 29(9): 1908-1911.
21. Naber C.K., Oldenburg O., Frey U. et al. Relevance of the T-786C and Glu298Asp variants in the endothelial nitric oxide synthase gene for cholinergic and adrenergic coronary vasomotor responses in man. Circulation. 2003; 106: 1042.
22. Shimasaki Y., Yasue H., Yoshimura M., et al. Association of the missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 31(7): 1506-1510.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Международный факультет РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Основан в июле 2013 года с целью создания механизма осуществления доступа к стандартам и новинкам Европейского образования, оперативной оценки этих данных и, при необходимости, интеграции их в систему Российского образования в самые кратчайшие сроки.

Обучение на факультете основано на принятой в ЕС концепции двухдипломного образования (Double Degree Curriculum Act, EU Reg Code # JX54007, 2005), полностью отвечает принципам Болонской системы, и не имеет аналогов в практике медицинского образования Российской Федерации.

Партнеры РНИМУ им. Н.И. Пирогова:

1. Университет Милана — договор о сотрудничестве по программе двух дипломов по специальности «Лечебное дело».
2. Университет Турина — договор о сотрудничестве по программе двух дипломов — бакалавриат «Биология».

В настоящее время на международном факультете РНИМУ реализуются следующие образовательные программы:

- специалитет «Лечебное дело»
- бакалавриат «Биология»

Особенности реализации образовательных программ:

1. Общие
 - Обучение проходит на английском языке;
 - Иностранный язык, изучаемый на факультете — итальянский;
 - Малые группы;
 - Бюджетная/договорная формы обучения
2. Специалитет «Лечебное дело» — квота двойных дипломов — 5 дипломов/учебный год. Общая продолжительность обучения 6 лет. В течение 2 лет (4-5 курс) обучаются в Университете Милана.
3. Бакалавриат «Биология» — квота двойных дипломов — 5 в год. Общая продолжительность обучения 4 года. В течение 1 семестра (3 курс) обучаются в Университете Турина.

Образовательные программы двух дипломов, реализуемые на международном факультете РНИМУ им. Н.И. Пирогова полностью соответствуют Образовательным Стандартам РФ и максимально гармонизированы с образовательными программами Университетов-Партнеров, что обеспечивает студентам, обучающимся по программе двух дипломов полную интеграцию в европейское образование без потери преимуществ российского образования.

Более подробную информацию можно получить на сайте РНИМУ им. Н.И. Пирогова — <http://rsmu.ru/ims.html>

Или

Тел.8 (495) 434-47-76 E-mail: ims@rsmu.ru