

Частота поліморфних варіантів G894T гена ендотеліальної NO-синтази у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла

В.С. Потаскалова, М.В. Хайтович, Л.В. Натрус, Ю.С. Осадчук
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Мета дослідження: встановлення поширеності поліморфізму G894T гена NOS3 серед пацієнтів з первинною артеріальною гіпертензією (АГ) і надмірною масою тіла, його вплив на перебіг захворювання.

Матеріали та методи. Обстежено 58 пацієнтів з АГ та індексом маси тіла (ІМТ) >25 кг/м²: 22 (38%) чоловіка і 38 (62%) жінок, середній вік яких становив $53,6 \pm 8,7$ року. У 3 (5%) пацієнтів відзначали порушення толерантності до вуглеводів, у 10 (17%) – цукровий діабет 2-го типу. У 48 пацієнтів діагностована АГ I стадії, у 5 – II стадії, у 5 хворих – III стадії.

Результати. «Дикий» гомозиготний генотип GG виявлено у 35 (60,3%) пацієнтів, гетерозиготний генотип GT – у 20 (34,5%) і «мутантний» гомозиготний генотип TT – у 3 (5,2%) осіб. Аallel G наявний у 94,8% обстежених, аallel T – у 39,7% хворих. Дебют АГ у середньому у пацієнтів з гомозиготним генотипом TT фіксується у 38,7 року, у пацієнтів з генотипом GT – у 47,5 року, у хворих з гомозиготним генотипом GG – у 43,6 року. Наявність алеля T у пацієнтів із первинною АГ, поєднаною із надмірною масою тіла, асоціюється із достовірно нижчим середнім рівнем середньодобового систолічного та діастолічного АТ (відповідно $122,6 \pm 22,1$ мм рт.ст. проти $132,3 \pm 16,5$ мм рт.ст.; $p < 0,05$ та $76,5 \pm 8,1$ мм рт.ст. проти $84,5 \pm 16,5$ мм рт.ст.; $p < 0,05$).

Заключення. У більшості (60,3%) пацієнтів із первинною артеріальною гіпертензією, поєднаною з надмірною масою тіла, відмічався GG генотип поліморфізму G894T NOS3, у 34,5% та 5,2% хворих – відповідно GT та TT генотипи, тоді як серед здорових осіб – 28,9%, 67,5% та 3,6% відповідно. У середньому пацієнти з генотипом GT захворіли на первинну артеріальну гіпертензію на 4,5 року раніше, ніж хворі з генотипом GG ($5,7 \pm 4,2$ року проти $10,2 \pm 6,0$ року; $p < 0,005$). Наявність алеля T даного гена у пацієнтів при застосуванні антигіпертензивної терапії асоціюється з кращим контролем систолічного та діастолічного артеріального тиску, ніж у пацієнтів групи порівняння ($122,6 \pm 22,1$ мм рт.ст. проти $132,3 \pm 16,5$ мм рт.ст.; $p < 0,05$ та $76,5 \pm 8,1$ мм рт.ст. проти $84,5 \pm 16,5$ мм рт.ст.; $p < 0,05$ відповідно).

Ключові слова: ендотеліальна NO-синтаза, поліморфізм, артеріальна гіпертензія, надмірна маса тіла.

Есенціальна артеріальна гіпертензія (АГ) – багатофакторне захворювання з тривалим безсимптомним перебігом та інвалідизуючими ускладненнями визнана пандемією у більшості країн світу, зокрема в Україні, де захворюваність серед дорослого населення становить 32,2% [1]. За даними проспективних досліджень встановлено, що АГ підвищує рівень смертності у чоловіків у 4,5 разу, у жінок – вдвічі, але цей показник зростає при наявності кількох додаткових факторів ризику [2].

Відомо, що фізіологічні процеси в організмі людини підпорядковуються складним взаємодіям молекулярно-генетичних факторів та впливу зовнішнього середовища [3].

До немодифікованих факторів ризику належить генетична схильність, при цьому зовнішні фактори значно впливають на розвиток захворювання [4]. Важливим фактором ризику розвитку АГ є надмірна маса тіла [5].

Порушення синтезу NO в ендотелії є однією з ключових ланок, що обумовлює вплив проатерогенних чинників. Високий артеріальний тиск (АТ) спричинює пошкодження ендотелію, тобто ендотелій також є органом-мішенню при АГ, що у подальшому погіршує перебіг захворювання [6], тому ендотеліальна дисфункція відіграє ключову роль у патогенезі АГ [7, 8, 9].

Дефіцит оксиду азоту може виникнути у результаті зростання рівня ендогенних інгібіторів NOS3 (диметиларгініну тощо), дефіциту L-аргініну, підвищення рівня супероксидних радикалів [6, 10], порушення синтезу кофакторів та зниження активності eNOS [11].

Доведено зв'язок поліморфізму різних ізоформ ферменту NO-синтази з розвитком захворювань серцево-судинної системи [11]. Зокрема, мутації гена NOS3 сприяють розвитку АГ, оскільки при цьому відзначається переважно знижений вміст оксиду азоту у крові та порушення судинної регуляції АТ [12]. Встановлено, що заміна гуаніну на тимін у 894 позиції у 7 екзоні гена NOS3 впливає на активність ферменту за рахунок змін амінокислотної послідовності: у 298 позиції глутамін заміщується на аргінін (Glu298Asp) [13, 14].

Мета дослідження: встановлення поширеності поліморфізму G894T гена NOS3 серед пацієнтів із первинною АГ і надмірною масою тіла, його вплив на перебіг захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено на базі Київської клінічної лікарні № 2 на залізничному транспорті 58 пацієнтів: 22 (38%) чоловіка та 38 (62%) жінок з АГ та надмірною масою тіла. Середній вік обстежених становив $53,6 \pm 8,7$ року, тривалість АГ – $8,8 \pm 6,1$ року. У більшості (48 пацієнтів) була АГ I стадії, у 5 – II стадії, у 5 (у 2 в анамнезі гострий інфаркт міокарда, у 3 – ішемічний мозковий інсульт) – III стадії. На момент обстеження усі пацієнти отримували антигіпертензивне лікування не менше ніж 3 міс. У всіх обстежених пацієнтів індекс маси тіла (ІМТ) перевищував $>25,0$ кг/м² (у середньому ІМТ $34,0 \pm 6,3$ кг/м²). У 3 (5%) пацієнтів виявлено порушення толерантності до вуглеводів, у 10 (17%) – цукровий діабет 2-го типу.

Проведено генотипування пацієнтів із АГ та підвищеним ІМТ за поліморфним варіантом G894T гена NOS3.

Особенности течения заболевания и клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией та надмірною масою тіла залежно від генотипу поліморфізму G894T гена NOS3

Параметри	GG, n=35	GT, n=20	TT, n=3	P
Вік, роки	53,8±9,0	53,2±9,1	53,7±3,8	P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05
Тривалість захворювання, роки	10,2±6,0	5,7±4,2	15,0±8,9	P ₁ <0,005 P ₂ >0,05 P ₃ <0,005;
ЧСС, за 1 хв	78,4±18,2	78,4±7,7	79,3±11,7	P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05
САТ, мм рт.ст.	145,3±19,2	149,0±27,3	160,0±34,6	P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05
ДАТ, мм рт.ст.	91,6±10,7	94,0±17,0	90,0±10,0	P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05
ІМТ, кг/м ²	33,4±5,4	35,2±7,8	32,8±5,5	P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05

Примітки: P₁ – вірогідність показників між пацієнтами з генотипом GG та GT; P₂ – вірогідність показників між пацієнтами з генотипом GG та TT; P₃ – вірогідність показників між пацієнтами з генотипом GT та TT.

Аналіз поліморфізму rs1799983 гена NOS3 (генна локалізація 7q36.1; 7:150999023) виконували за допомогою TaqMan assay (Thermo Fisher Scientific, США) методом ПЛР у режимі реального часу (Applied Biosystems, США) з використанням для детекції продуктів ампліфікації TaqMan зондів. Зразки геномної ДНК було виділено зі стабілізованої крові реагентом Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, США). Ці дослідження були виконані в лабораторії імунології та молекулярної біології Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця.

Для статистичного оброблення отриманих даних використовували програму Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Незалежні вибірки порівнювали із застосуванням критерію Mann-Whitney (U). У всіх випадках статистичного оцінювання значущість відмінностей враховували при значенні p<0,05.

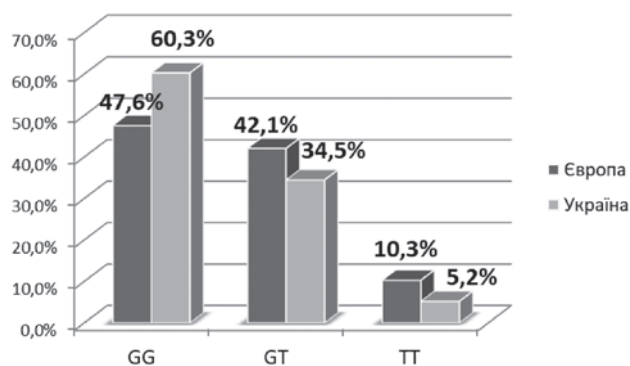
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що серед пацієнтів із первинною АГ, поєднаною з надмірною масою тіла, суттєво переважає гомозиготний генотип GG (60,3% проти 47,6% в європейській популяції), гомозиготний TT виявлено вдвічі рідше, ніж у пацієнтів з АГ в Європі (5,2% проти 10,3%) (табл. 1) [15, 16].

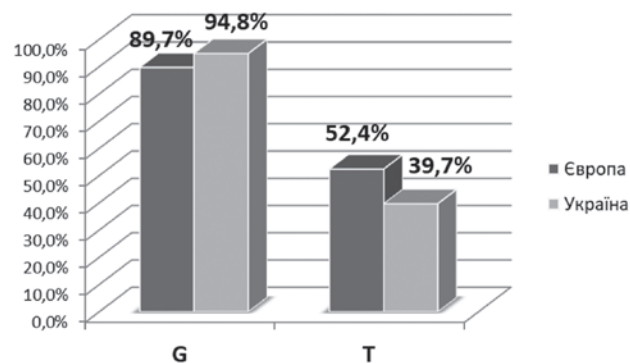
Серед обстежених пацієнтів із генотипом GG (n=35) було 13 (37%) чоловіків та 22 (63%) жінки, із генотипом GT (n=20) – 7 (35%) чоловіків та 13 (65%) жінок, із генотипом TT (n=3) – 2 (67%) чоловіка та 1 (33%) жінка; p>0,05.

У 94,8% обстежених пацієнтів виявлено алель G (проти 89,7% пацієнтів Європи) (мал. 2). Поліморфний алель T зустрічається серед обстежених нами пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла в 1,3 разу рідше, ніж у пацієнтів з АГ європейської популяції (39,7% проти 52,4%) [15, 16].

Результати аналізу клінічних показників у пацієнтів залежно від наявності поліморфізму G894T гена NOS3 представлено у табл. 1.



Мал. 1. Частота різних генотипів поліморфізму G894T гена NOS3 у пацієнтів з АГ у популяції Європі та серед обстежених пацієнтів



Мал. 2. Порівняльний аналіз частоти алелів поліморфізму G894T гена NOS3 у пацієнтів з АГ у популяції Європі та в обстежених пацієнтів

Порівняльний аналіз розподілу частоти генотипів та алелів поліморфізму G894T гена NOS3 у різних групах обстежених

Популяція	Частота зустрічання, %				
	GG	GT	TT	G	T
Єгипет, здорові	58,4	33,7	7,9	92,1	41,6
Китай, здорові	65,4	26,5	8,1	91,9	34,6
Білорусь, здорові	49,4	44,3	6,3	93,7	50,6
Бразилія, пацієнти з ХСН	40,0	48,3	11,7	88,3	60,0
Європа, пацієнти з АГ	47,6	42,1	10,3	89,7	52,4
Україна, пацієнти з ХСН	56,3	31,2	12,5	87,5	43,7
Україна, пацієнти з АГ	27,6	49,2	23,3	76,8	50,9
Україна, пацієнти з МС	12,6	41,2	46,2	53,8	67,7
Україна, пацієнти з АГ та ІМТ>25 кг/м ²	60,3	34,5	5,2	94,8	39,7

Примітка: ХСН – хронічна серцева недостатність, МС – метаболічний синдром.

Гетерозиготний GT поліморфізм G894T гена eNOS порівняно із гомозиготним генотипом GG асоціюється із більш раннім (у середньому на 4,5 року) дебютом захворювання (5,7±4,2 року проти 10,2±6,0 року при генотипі GG та 15,0±8,9 року при генотипі TT; $p<0,005$ відповідно).

Вірогідних відмінностей щодо рівня середньодобового систолічного та діастолічного АТ, частоти серцевих скорочень, ІМТ в обстежених пацієнтів не виявлено.

Зафіксовано (мал. 3), що наявність алеля Т у пацієнтів із первинною АГ, поєднаною з надмірною масою тіла, асоціюється із достовірно нижчим середнім рівнем середньодобового систолічного та діастолічного АТ (відповідно 122,6±22,1 мм рт.ст. проти 132,3±16,5 мм рт.ст.; $p<0,05$ та 76,5±8,1 мм рт.ст. проти 84,5±16,5 мм рт.ст.; $p<0,05$).

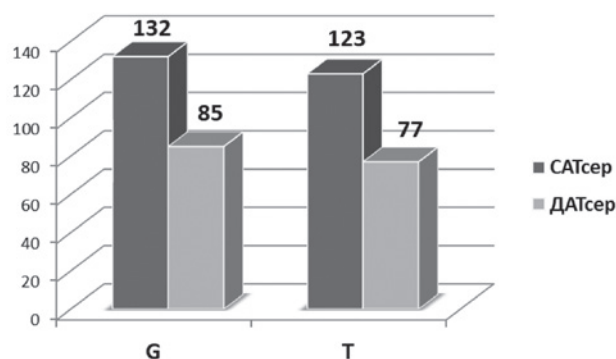
Отже, серед пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла частота генотипів GG, GT та TT поліморфізму G894T екзону 7 гена eNOS становила відповідно 60,3%, 34,5% та 5,2%, що суттєво відрізняється від показників серед здорових людей (відповідно 28,9%, 67,5% та 3,6%) [17]. Так, гетерозиготний GT поліморфізм більш поширений серед здорових осіб та за результатами даного дослідження сприяє більш пізньому дебюту захворювання у пацієнтів із надмірною масою тіла.

Під час порівняння отриманих даних та результатів обстеження здорових осіб у трьох різних країнах та пацієнтів із патологією серцево-судинної системи відзначено (табл. 2), що у більшості пацієнтів з первинною АГ та надмірною масою тіла переважає GT поліморфізм G894T гена eNOS (60,3%). Це відповідає поширеності даного генотипу серед пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) і в популяціях здорових осіб з Єгипту та Китаю (56,3%, 58,4% та 65,4% відповідно) і суттєво більше, ніж у пацієнтів з метаболічним синдромом, лише первинною АГ України й Європи та пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю Бразилії (12,6%, 27,6%, 47,6% та 40% відповідно).

Отримані результати співставні з результатами інших авторів (Л.Г. Воронков, 2012) щодо вивчення рівнів поліморфізму G894T гена ендотеліальної NO-синтази у пацієнтів із серцевою недостатністю в Україні [15, 25].

Серед здорових осіб в Єгипті алель G зустрічається у 92,1% обстежених, алель Т – у 41,6% [18]; у Китаї – у 91,9% та 34,6% випадків відповідно, у Білорусі – у 93,7% та 50,6% відповідно [20–22].

Серед пацієнтів з АГ в європейській популяції алель G виявлялась у 89,7% обстежених, в українській популяції – у 76,8%, проте за частотою алеля Т дані практично не різняться: 52,4% та 50,9% відповідно [16, 22].



Мал. 3. Рівні середньодобового середнього систолічного та середнього діастолічного артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла залежно від наявності алелю G або T поліморфізму G894T гена NOS3

У популяції здорових осіб в Україні поліморфний алель Т виявлено у 71,1% випадків, тоді як серед обстежених нами пацієнтів – у 2,1 разу рідше (у 39,7%).

В українській популяції частота алеля Т при поліморфізмі G894T гена NOS3 значно вища у пацієнтів з АГ при метаболічному синдромі (МС), ніж алеля G: у 67,7% та 53,8% обстежених відповідно [22, 23].

Наявність алеля Т у пацієнтів з АГ та високим ІМТ асоціюється з кращим контролем систолічного та діастолічного АТ при застосуванні антигіпертензивної терапії.

ВИСНОВКИ

1. У більшості (60,3%) пацієнтів із первинною артеріальною гіпертензією, поєднаною з надмірною масою тіла, відзначали GG генотип поліморфізму G894T NOS3, у 34,5% та 5,2% – відповідно GT та TT генотипи, тоді як серед здорових осіб – у 28,9%, 67,5% та 3,6% відповідно.

2. У середньому пацієнти з генотипом GT захворіли на первинну артеріальну гіпертензію на 4,5 року раніше, ніж із генотипом GG (5,7±4,2 року проти 10,2±6,0 року; $p<0,005$).

3. Наявність Т алеля даного гену у пацієнтів при застосуванні антигіпертензивної терапії асоціюється з кращим контролем систолічного та діастолічного артеріального тиску, ніж у пацієнтів групи порівняння (відповідно 122,6±22,1 мм рт.ст. проти 132,3±16,5 мм рт.ст.; $p<0,05$ та 76,5±8,1 мм рт.ст. проти 84,5±16,5 мм рт.ст.; $p<0,05$).

Частота полиморфных вариантов G894T гена эндотелиальной NO-синтазы у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела

В.С. Потаскалова, Н.В. Хайтович, Л.В. Натрус, Ю.С. Осадчук

Цель исследования: определение распространенности полиморфизма G894T гена NOS3 среди пациентов с первичной артериальной гипертензией (АГ) с избыточной массой тела и его влияние на течение заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 58 пациентов с АГ и индексом массы тела (ИМТ) <25 кг/м²: 22 (38%) мужчины и 38 (62%) женщин, средний возраст которых составил 53,6±8,7 года. У 3 (5%) пациентов отмечали нарушение толерантности к углеводам, у 10 (17%) больных – сахарный диабет 2-го типа. У 48 пациентов диагностирована АГ I стадии, у 5 – II стадии, у 5 – III стадии.

Результаты. «Дикий» гомозиготный генотип GG выявлено у 35 пациентов (60,3%), гетерозиготный генотип GT – у 20 (34,5%), «мутантный» гомозиготный генотип TT – у 3 (5,2%) пациентов. Аллель G имеют 94,8% обследованных, аллель T – 39,7% пациентов. Дебют АГ в среднем у пациентов с гомозиготным генотипом TT фиксируется в 38,7 года, у пациентов с генотипом GT – в 47,5 года и у пациентов с гомозиготным генотипом GG – в 43,6 года. Наличие аллеля T у пациентов с первичной АГ при избыточной массе тела ассоциируется с достоверно меньшим средним уровнем среднесуточного систолического и диастолического АД (соответственно 122,6±22,1 мм рт.ст. против 132,3±16,5 мм рт.ст.; p<0,05 и 76,5±8,1 мм рт.ст. против 84,5±16,5 мм рт.ст.; p<0,05).

Заключение. У большинства (60,3%) пациентов с первичной артериальной гипертензией при избыточной массе тела отмечали GG генотип полиморфизма G894T NOS3, у 34,5% и 5,2% – соответственно GT и TT генотипы, тогда как среди здоровых лиц – у 28,9%, 67,5% и 3,6% соответственно.

В среднем пациенты с генотипом GT заболели первичной артериальной гипертензией на 4,5 года раньше, чем пациенты с генотипом GG (5,7±4,2 года против 10,2±6,0 года; p<0,005).

Наличие аллеля T данного гена у пациентов при применении антигипертензивной терапии ассоциируется с лучшим контролем систолического и диастолического артериального давления, чем у пациентов группы сравнения (соответственно 122,6±22,1 мм рт.ст. против 132,3±16,5 мм рт.ст.; p<0,05 и 76,5±8,1 мм рт.ст. против 84,5±16,5 мм рт.ст.; p<0,05).

Ключевые слова: эндотелиальная NO-синтаза, полиморфизм, артериальная гипертензия, избыточная масса тела.

Frequency of polymorphic options G894T genotype of endothelial NO-synthase in patients with arterial hypertension and surface mass of the type

V.S. Potaskalova, M.V. Khaytovich, L.V. Natrus, Yu.S. Osadchuk

The objective: to establish the prevalence of the G894T polymorphism of the NOS3 gene among patients with primary arterial hypertension (AH) with overweight and its effect on the course of the disease.

Material and methods. 58 patients with AH and body mass index (BMI) of <25 kg/m² were examined: 22 (38%) men and 38 (62%) women; middle-aged: 53,6±8,7 years. 3 (5%) patients had impaired carbohydrate tolerance, 10 (17%) had type 2 diabetes. 48 patients with hypertension stage I, 5 – stage II and 5 – stage III.

Results. The «wild» homozygous genotype GG was detected in 35 (60,3%) patients, the heterozygous genotype GT – in 20 (34,5%) and the «mutant» homozygous TT genotype – in 3 (5,2%) patients. Allele G has 94,8% of those surveyed, allele T – 39,7% of patients. The debut of hypertension on average in patients with the homozygous TT genotype at 38,7 years old, in patients with the GT genotype at 47,5 years old and in patients with the homozygous GG genotype at 43,6 years old. The presence of the T allele in patients with AH with overweight is associated with a significantly lower average level of mean daily systolic and diastolic blood pressure (122,6±22,1 mm Hg vs 132,3±16,5 mm Hg vs; p<0,05 and 76,5±8,1 mm Hg vs. 84,5±16,5 mm Hg vs; p<0,05).

Conclusion. The majority (60,3%) of patients with AH and overweight had GG genotype of the G894T NOS3 polymorphism, 34,5% and 5,2% respectively had GT and TT genotypes, while among healthy individuals there were 28,9%, 67,5% and 3,6%.

Patients with the GT genotype fell ill with AH 4,5 years earlier than patients with the GG genotype (5,7±4,2 years vs. 10,2±6,0 years; p<0,005).

The presence of the T allele of this gene in patients receiving antihypertensive therapy is associated with better control of systolic and diastolic blood pressure than in patients of the comparison group (122,6±22,1 mm Hg vs., 132,3±16,5 mm Hg vs.; p<0,05 and 76,5±8,1 mm Hg vs. 84,5±16,5 mm Hg vs; p<0,05).

Key words: endothelial NO synthase, polymorphism, arterial hypertension, overweight.

Сведения об авторах

Потаскалова Виктория Сергеевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03049. г. Киев, Воздухофлотский проспект, 9; тел.: (095) 832-88-3. E-mail: doktor_vika@i.ua

Хайтович Николай Валентинович – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01034, г. Киев, ул. Владимирская, 43; тел.: (050) 352-17-86

Натрус Лариса Валентиновна – Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, 03065, г. Киев, проспект Победы, 34. E-mail: Lnatrus777@gmail.com

Осадчук Юлия Сергеевна – Кафедра гистологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03065, г. Киев, проспект Победы, 34. E-mail: citrusju88@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік): практичні рекомендації; проект / Робоча група з артеріальної гіпертензії. Українська асоціація кардіологів // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – № 1. – С. 96–152.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (ПРОЕКТ). // Журнал «Артеріальна гіпертензія». – 2016. – № 3. – С. 51–83.
3. Hillermann R. The glu29-to-asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with an increased risk for abruptio placentae in pre-eclampsia. / R. Hillermann, K. Carelse, G.S. Gebhardt. // J. Hum. Genet. – 2005. – № 50. – С. 415–419.
4. Малахова С.М. Клінічні аспекти поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази у професійних спортсменів / С.М. Малахова // Патологія. – 2016. – № 2. – С. 98–104.
5. Коренев М.М. Артеріальна гіпертензія та ожиріння в підлітків / М.М. Коренев, Л.Ф. Богмат, О.М. Носова // Український журнал дитячої ендокринології. – 2014. – № 2. – С. 79–80.
6. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, J.D. Catravas // Vascul. Pharmacol. – 2008. – № 49. – С. 134–140.
7. Thuiller C. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects / C. Thuiller, V. Richard // Journal of Human Hypertension. – 2005. – № 19. – С. 21–25.
8. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции / Н.Ш. Загидуллин, К.Ф. Валева, Н. Гассанов та ін. // Кардиология. – 2010. – № 5. – С. 54–59.
9. Tentolouris N. 163 Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome / N. Tentolouris, S. Liatis, T. Katsilambros // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1083. – P. 129–152.
10. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С.В. Билецкий, С.С. Билецкий // Внутр. мед. – 2008. – Т. 8, № 2. – С. 36–41.

11. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань / О.О. Мойбенко, В.Ф. Сагач, М.М. Ткаченко та ін. // Фізіол. журн. – 2004. – № 1. – С. 11–30.
12. Bautista L.E. Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence / Bautista // Journal of Human Hypertension. – 2003. – № 17. – P. 223–230.
13. Li Y.Y. Endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphism and essential hypertension in the Chinese population: a meta-analysis involving 11,248 subjects / Y.Y. Li // Intern. Med. – 2011. – № 50 (19). – P. 2099–2106.
14. Mahmoodi K. Association of Nitric Oxide Levels and Endothelial Nitric Oxide Synthase G894T Polymorphism with Coronary Artery Disease in the Iranian Population / K. Mahmoodi et al. // Vasc Specialist Int. – 2016. – Vol. 32, № 3. – P. 105–112.
15. Поліморфні варіанти T(–786)C і G894T гена ендотеліальної NO-синтази та стан вазодилатаційної функції ендотелію у хворих із хронічною серцевою недостатністю/ Л.Г. Воронков, Н.Г. Горюченко, І.Д. Мазур, І.А. Шкурат, Л.С. Мхітарян, Н.М. Орлова // Серце і судини. – 2012. – № 4. – С. 43–51.
16. Śladowska-Kozłowska J. Associations of the eNOS G894T gene polymorphism with target organ damage in children with newly diagnosed primary hypertension / J. Śladowska-Kozłowska // Pediatr Nephrol. – 2015. – № 12. – P. 2189–2197.
17. Allelic polymorphism in the promoter (T-786>C), but not in exon 7 (G894>T) or the variable number tandem repeat in intron 4, of the endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with acute coronary syndrome in the Ukrainian population / Dosenko V.E., Zagoriy V.Y., Lutay Y.M et al. // Exp. Clin. Cardiol. – 2006. – № 11. – P. 11–13.
18. Genetic polymorphism G894T and the prognosis of heart failure outpatients / O.M. Tardin et al. // Arq Bras Cardiol. – 2013. – Vol. 101, № 4. – P. 352–358.
19. Correlation between polymorphism of endothelial nitric oxide synthase and avascular necrosis of femoral head / G.P. Zhang et al. // Int J Clin Exp Med. – 2015. – Vol. 8, № 10. – P. 18849–18854.
20. Зинчук В.В. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов G894T и T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота у мужчин / В.В. Зинчук, Д.Д. Жадько, Т.Л. Степура, Н.В. Глуткина // Новости мед.-биол. наук. – 2016. – Т. 4, № 3. – С. 17–21.
21. Зинчук В.В. Частоты аллелей и генотипов полиморфизма G894T у здоровых лиц мужского пола / В.В. Зинчук, Д.Д. Жадько, Н.В. Глуткина // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы IX Международной научно-практической конференции, Витебск, 27 мая 2016 г. / Вит. гос. мед. ун-т; редкол.: С.С. Лазуко и др. – Витебск: ВГМУ, 2016. – С. 25–28.
22. Бондар В.М. Особливості розподілу поліморфізмів гена ендотеліальної синтетазы у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом / В.М. Бондар, К.С. Чернишова // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2015. – № 2 (40). – С. 60–65.
23. Асоціація поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази (NOS3-786T>C) з тяжкістю діастолічної дисфункції лівого шлуночка і легеневої гіпертензії в пацієнтів із серцевою недостатністю та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / К.М. Амосова, К.І. Черняєва, Ю.В. Руденко та ін.// Український кардіологічний журнал. – 2019. – Т. 26, № 1. – С. 51–60.

Статья поступила в редакцию 18.06.2019