

УДК 616.12-008.46-036.12-005.4-056.257-07:575.17

КАДИКОВА О.І., КРАВЧУН П.П.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ (Glu298Asp) ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ

Резюме. У статті оцінено наявність зв'язків між поліморфізмом гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) і розвитком та прогресуванням хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. Було проведено комплексне обстеження 222 хворих на ішемічну хворобу серця. Групу порівняння становили 115 хворих на ішемічну хворобу серця з нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Алель G і генотип G/G поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) були асоційовані з розвитком ішемічної хвороби серця. Наявність алелі G та генотипу G/G поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім ожирінням була пов'язана з розвитком хронічної серцевої недостатності, тоді як алель A була пов'язана зі зниженням ризику розвитку серцевої недостатності. Прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння асоціювалось з алеллю G поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp), а алель A мала захисні властивості.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ожиріння, поліморфізм гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, хронічна серцева недостатність.

Вступ

Зумовлюючи високий рівень смертності та частоти госпіталізації пацієнтів, хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається актуальною проблемою сучасної медицини (Воронков Л.Г., 2012).

Провідним етіологічним чинником ХСН є ішемічна хвороба серця (ІХС), яка за рахунок поєднання з ожирінням сприяє прогресуванню ХСН і погіршенню прогнозу в даній когорті хворих.

З позиції сучасних поглядів на патогенез ХСН на окрему увагу заслуговує ендотелійзалежна вазодилататорна відповідь, що у таких хворих є значно зниженою (Carolyn S.P. et al., 2012).

Продемонстровано, що в реалізації ендотелійзалежної вазодилататорної відповіді відіграє роль генетичний поліморфізм, зокрема поліморфізм гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) (Glu298Asp) (Salimi S. et al., 2010; Sharma D. et al., 2014; Yaghmaei M. et al., 2011).

Мета — визначити наявність зв'язків між поліморфізмом гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) і розвитком та прогресуванням хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння.

Матеріали та методи

З метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих з ІХС та ожирінням, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27», що є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Групу порівняння становили 115 хворих на ІХС з нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Групи були порівнянні за віком і статтю. У дослідження не включали хворих з тяжкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

Діагноз встановлювався відповідно до діючих наказів МОЗ України.

Адреса для листування з автором:

Кравчун Павло Павлович

E-mail: kravchun@list.ru

© Кадикова О.І., Кравчун П.П., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

Усім хворим проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження.

Дослідження алельного поліморфізму Glu298Asp гена eNOS проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-Експрес» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). Виділення ДНК з цільної крові виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді — Вайнберга ($p^2 + 2 p i p j + p j^2 = 1$). Згідно з Гельсінкською декларацією всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження й дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

Отримані результати подані у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm m$). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica 6.0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Тест на дотримання рівноваги Харді — Вайнберга частот генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена eNOS показав, що в групі хворих на ІХС у цілому та в контрольній групі є статистично значущі ($p = 0,002$ і $p = 0,0015$ відповідно) відмінності щодо виявлення частот генотипів та очікуваних, розрахованих відповідно до закону Харді — Вайнберга. У групі хворих з ІХС й ожирінням таких відмінностей не виявлено. Результати дослідження частоти виявлення алелей і генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена eNOS у цілому в групі контролю та в групах хворих на ХСН подані в табл. 1.

У контрольній групі мав місце такий розподіл частоти алелей і генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp): носіями алелі А були 13 осіб, що становило 37,14 %, алелі G — 22 особи (62,86 %); генотипи G/A, A/A і G/G мали 17 (48,57 %), 6 (17,14 %) і 12 (34,29 %) осіб відповідно.

Носіями алелі А були 31 хворий на ІХС, що дорівнювало 26,96 %, алелі G — 84 пацієнти (73,04 %). Генотипи G/A, A/A і G/G мали 46 (40,00 %), 12 (10,43 %) і 57 (49,57 %) хворих на ІХС відповідно.

У групі хворих із поєднаним перебігом ІХС та ожиріння носіями алелі А були 64 пацієнти (28,80 %), алелі G — 158 осіб (71,20 %); генотипів G/A, A/A і G/G — 91 (40,99 %), 22 (9,91 %) і 109 (49,10 %) відповідно.

Порівняння частоти виявлення алелей і генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) між групами показало наявність вірогідних відмінностей щодо алелей А, G і генотипу G/G. У хворих на ІХС частіше зустрічалися алель G (на 10,18 %) і генотип G/G (на 15,28 %), ніж у контрольній групі. Алель А на 10,18 % частіше зустрічалася в контрольній групі, ніж у хворих на ІХС. Так само й в групі хворих з ІХС й ожирінням: алель G і генотип G/G зустрічались на 8,34 і 14,81 % частіше, а алель А — на 8,34 % рідше, ніж у контрольній групі.

У даному дослідженні при проведенні порівняльного аналізу розподілу частот алелей і генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) між групами обстежених хворих статистично вірогідних відмінностей не встановлено, що, можливо, пов'язано з особливостями вибірки або підпорядкованістю дії цього поліморфного маркера іншим генетичним чинникам.

Отже, за результатами нашого дослідження, алель G і генотип G/G поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) були асоційовані з розвитком ІХС.

Частота розподілу генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp), за даними літератури, істотно відрізняється в досліджуваних популяціях, більше того, одна група дослідників пов'язує ризик виникнення ІХС (Тепляков А.Т. і соавт., 2010) та негативні впливи на її перебіг із наявністю алелі G (Кузнецова Т.Ю. і соавт., 2007), інша — з алеллю А (Dell'omo G. et al., 2007; Joshi M. et al., 2007).

Наявність алелі G та генотипу G/G поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ІХС із супутнім ожирінням була пов'язана з розвитком ХСН (співвідношення шансів (СШ) = 2,74, 95% довірчий інтервал (ДІ) [1,22–10,46], $\chi^2 = 8,2$; $p < 0,05$,

Таблиця 1. Частота виявлення алелей і генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) у групах хворих і в групі контролю, n (%)

Генетичні маркери	ІХС (n = 115)	ІХС + ожиріння (n = 222)	Контрольна група (n = 35)
Алель А	31 (26,96)*	64 (28,80)*	13 (37,14)
Алель G	84 (73,04)*	158 (71,20)*	22 (62,86)
Генотип G/A	46 (40,00)	91 (40,99)	17 (48,57)
Генотип A/A	12 (10,43)	22 (9,91)	6 (17,14)
Генотип G/G	57 (49,57)*	109 (49,10)*	12 (34,29)

Примітка: * — вірогідність відмінностей між групою порівняння та контрольною групою ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Значення алелей А, G і генотипу G/G поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) у розвитку ХСН у хворих на ІХС та ожиріння

Генетичні маркери	СШ (95% ДІ)
Алель А	0,33 (0,19–0,57)
	$\chi^2 = 15,7; p < 0,05$
Алель G	2,74 (1,22–10,46)
	$\chi^2 = 8,2; p < 0,05$
Генотип G/G	2,58 (1,46–9,95)
	$\chi^2 = 5,8; p < 0,05$

і СШ = 2,58, 95% ДІ = [1,46–9,95], $\chi_2 = 5,8; p < 0,05$ відповідно), тоді як алель А була пов'язана зі зниженням ризику розвитку ХСН (СШ = 0,33, 95% ДІ = [0,19–0,57], $\chi^2 = 15,7; p < 0,05$) (табл. 2).

Нами було проведено дослідження впливу поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) на прогресування ХСН у хворих на ІХС й ожиріння, результати якого подані в табл. 3.

У хворих на ІХС й ожиріння з ХСН I функціонального класу (ФК) алель А поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) зустрічалася в 15 хворих, що становило 30 %, алель G — у 35 хворих (70 %), а генотипи G/A, A/A і G/G — у 21 (42 %), 6 (12 %) і 23 (46 %) пацієнтів відповідно. У другій підгрупі носіями алелі А були 26 осіб, що дорівнювало 22,03 %, алелі G — 92 хворі (77,97 %), а генотипів G/A, A/A і G/G — 44 (37,28 %), 9 (7,63 %) і 65 (55,09 %) пацієнтів відповідно. У третій підгрупі частота виявлення алелей і генотипів була така: для алелі А — 11 (20,37 %), алелі G — 43 (79,63 %), генотипів G/A, A/A і G/G — 21 (38,89 %), 5 (9,26 %) і 28 (51,85 %) відповідно.

Проведення порівняльного аналізу виявило вірогідне збільшення частоти виявлення алелі G і зменшення алелі А поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) від I до III–IV ФК ХСН у хворих на ІХС й ожиріння. Так, алель А зустрічалася частіше на 7,97 і 9,63 % у хворих першої підгрупи, ніж у пацієнтів другої та третьої підгруп, а алель G, навпаки, рідше ($p < 0,05$).

Отже, прогресування ХСН у хворих на ІХС й

ожиріння асоціювалось з алеллю G поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp), а алель А мала захисні властивості.

У дослідженні M.W. Velloso і співавт. (2010) уперше було проведено оцінку зв'язку поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) із ХСН у населення Бразилії та отримано результати, що не суперечать нашим: частота виявлення алелі G у групі хворих була 72 %, а генотипу G/G — 49 %, що дозволило зробити науковцям висновок про взаємозв'язок алелі G і генотипу G/G із розвитком та прогресуванням ХСН. З іншого боку, канадське дослідження, у якому оцінювались кілька поліморфізмів, у тому числі T-786C і Glu298Asp, не продемонструвало ніяких зв'язків між цими поліморфізмами та ХСН (Zakrzewski-Jakubiak M. et al., 2008). Отже, клінічні докази свідчать про те, що поліморфізми гена eNOS (зокрема, Glu298Asp) можуть мати різні ефекти залежно від раси (McNamara D.M. et al., 2009; Tanus-Santos J.E., 2001).

Крім того, ми проаналізували частоту виявлення алелей і генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) залежно від фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на ІХС й ожиріння (табл. 4).

У хворих із систолічною дисфункцією ЛШ алель А зустрічалася у 27 пацієнтів, що становило 22,31 %, алель G — у 94 (77,69 %), генотипи G/A, A/A і G/G — у 48 (39,67 %), 10 (8,26 %) і 63 (52,07 %) відповідно. Розподіл частоти виявлення алелей і генотипів у хворих із ФВ > 45 % відбувався таким чином: носіями алелі А були 35 (34,65 %) хворих, алелі G — 66 (65,35 %), а генотипів G/A, A/A і G/G — 45 (44,55 %), 12 (11,88 %) і 44 (43,57 %) особи відповідно. Вірогідно частіше у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ зустрічались алель G і генотип G/G (на 12,34 і 8,5 % відповідно), ніж у пацієнтів першої підгрупи, що підтверджує попередні результати.

Деякі дослідники пов'язують поліморфізм Glu298Asp (rs1799983) гена eNOS із дозозалежним зниженням ферментативної активності eNOS і зниженням продукції NO (Casas J.P. et al., 2006). Зниження синтезу NO ендотеліальними клітинами судин є одним з патофізіологічних базисів розвитку та прогресування ХСН (Cooke J.P., 2000).

Таблиця 3. Частота виявлення алелей і генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) залежно від ФК ХСН у хворих на ІХС та ожиріння, n (%)

Генетичні маркери	1-ша підгрупа, I ФК ХСН (n = 50)	2-га підгрупа, II ФК ХСН (n = 118)	3-тя підгрупа, III–IV ФК ХСН (n = 54)
Алель А	15 (30)	26 (22,03)*	11 (20,37)*
Алель G	35 (70)	92 (77,97)*	43 (79,63)*
Генотип G/A	21 (42)	44 (37,28)	21 (38,89)
Генотип A/A	6 (12)	9 (7,63)	5 (9,26)
Генотип G/G	23 (46)	65 (55,09)*	28 (51,85)

Примітка: * — вірогідність відмінностей із 1-ю підгрупою ($p < 0,05$).

Таблиця 4. Частота виявлення алелей і генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) залежно від ФВ ЛШ у хворих на ІХС та ожиріння, n (%)

Генетичні маркери	1-ша підгрупа, ФВ > 45 % (n = 101)	2-га підгрупа, ФВ < 45 % (n = 121)
Алель А	35 (34,65)	27 (22,31)*
Алель G	66 (65,35)	94 (77,69)*
Генотип G/A	45 (44,55)	48 (39,67)
Генотип A/A	12 (11,88)	10 (8,26)
Генотип G/G	44 (43,57)	63 (52,07)*

Примітка: * – вірогідність відмінностей між підгрупами ($p < 0,05$).

Тобто, згідно з наведеними вище результатами, зв'язок алелі G і генотипу G/G поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) із систолічною дисфункцією ЛШ і прогресуванням ХСН у хворих на ІХС й ожиріння призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції за рахунок зменшення продукції NO клітинами ендотелію.

Висновки

1. Алель G і генотип G/G поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) було асоційовано з розвитком ІХС. Наявність алелі G та генотипу G/G поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ІХС із супутнім ожирінням була пов'язана з розвитком ХСН (СШ = 2,74, 95% ДІ = [1,22–10,46], $\chi^2 = 8,2$; $p < 0,05$, і СШ = 2,58, 95% ДІ = [1,46–9,95], $\chi^2 = 5,8$; $p < 0,05$ відповідно), тоді як алель А була пов'язана зі зниженням ризику розвитку ХСН (СШ = 0,33, 95% ДІ = [0,19–0,57], $\chi^2 = 15,7$; $p < 0,05$).

2. Прогресування ХСН у хворих на ІХС й ожиріння асоціювалось з алеллю G поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp), а алель А мала захисні властивості.

Список літератури

1. *Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review* / [J.P. Casas, G.L. Cavalleri, L.E. Bautista et al.] // *Amer. J. Hum. Gen. Epidemiol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 1-15.
2. *Cooke J.P. The endothelium: a new target for therapy* / J.P. Cooke // *Vase. Med.* — 2000. — Vol. 5. — P. 49-53.
3. *Lack of association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms, microalbuminuria and endothelial dysfunction in hypertensive men* / [G. Dell'Orto, G. Penno, L. Pucci et al.] // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25 (7). — P. 1389-1395.
4. *Biochemical consequences of the NOS3 Glu298Asp variation in human endothelium: altered caveolar localizacion and impaired response to shear* / [M. Joshi, C. Mineo, P. Shaul et al.] // *FASEB J.* — 2007. — Vol. 21 (11). — P. 2655-2663.
5. *Lam C.S. Brutsaert endothelial dysfunction a pathophysiologic factor in heart failure with preserved ejection fraction* / C.S. Lam, D.L. Brutsaert // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 60(18). — P. 1787-1789.
6. *Endothelial nitric oxide synthase (NOS3) polymorphisms in African Americans with heart failure: results from the*

A-HeFT trial / [D.M. McNamara, S.W. Tam, M.L. Sabolinski et al.] // *J. Card. Fail.* — 2009. — Vol. 15. — P. 191-198.

7. *Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism in patients with coronary artery disease* / [S. Salimi, A.B. Mohsen Firoozrai, Z.C. Hamid et al.] // *Ann. Saudi Med.* — 2010. — Vol. 30 (1). — P. 33-37.

8. *Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene Glu298Asp polymorphism and expression in North Indian preeclamptic women* / [D. Sharma, S.A. Hussainemail, N. Akhteremail et al.] // *Pregnancy Hypertension.* — 2014. — Vol. 4(1). — P. 65-69.

9. *Tanus-Santos J.E. Effects of ethnicity on the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide variants* / Tanus-Santos J.E., Desai M., Flockhart D.A. // *Pharmacogenetics.* — 2001. — Vol. 11. — P. 719-725.

10. *Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism in a multi-ethnic population with heart failure and controls* / [M.W. Velloso, S.B. Pereira, L. Gouveia et al.] // *Nitric Oxide.* — 2010. — Vol. 22(3). — P. 220-225.

11. *September Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism and risk of preeclampsia in South East of Iran* / [M. Yaghmaei, S. Salimi, M. Mokhtari et al.] // *Afr. J. of Biotechnol.* — 2011. — Vol. 10 (52). — P. 10712-10717.

12. *Ten renin-angiotensin system-related gene polymorphisms in maximally treated Canadian Caucasian patients with heart failure* / [M. Zakrzewski-Jakubiak, S. de Denus, M.P. Dube et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 65. — P. 742-751.

13. *Воронков Л.Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS* / Л.Г. Воронков // *Серцева недостатність.* — 2012. — № 1. — С. 8-13.

14. *Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с артериальной гипертензией и полиморфизмы Glu298Asp NO-синтазы и C24Tr22rhoх гена NADPH-оксидазы* / [Т.Ю. Кузнецова, И.П. Дуданов, Д.В. Гаврилов и др.] // *Сердечная недостаточность.* — 2007. — № 6 (44). — С. 274-277.

15. *Полиморфизм генов eNOS и iNOS при хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца* / [А.Т. Тепляков, С.Н. Шилов, Е.Н. Березикова и др.] // *Кардиол.* — 2010. — № 4. — С. 34-38.

Отримано 05.02.16 ■

Кадыкова О.И., Кравчун П.П.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА (Glu298Asp) С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ

Резюме. В статье оценено наличие связей между полиморфизмом гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp) и развитием и прогрессированием хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. Было проведено комплексное обследование 222 больных ишемической болезнью сердца. Группу сравнения составили 115 больных ишемической болезнью сердца с нормальной массой тела. В контрольную группу вошли 35 практически здоровых лиц. Аллель G и генотип G/G полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp) были ассоциированы с развитием ишемической болезни сердца. Наличие аллели G и генотипа G/G полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида

азота (Glu298Asp) у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим ожирением было связано с развитием хронической сердечной недостаточности, тогда как аллель A была связана со снижением риска развития сердечной недостаточности. Прогрессирование хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением ассоциировалось с аллелью G полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp), а аллель A имела защитные свойства.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ожирение, полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота, хроническая сердечная недостаточность.

Kadykova O.I., Kravchun P.P.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

ASSOCIATION BETWEEN POLYMORPHISM OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE (Glu298Asp) AND CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND OBESITY

Summary. The article reviewed the links between polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene (Glu298Asp) and the development and progression of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease and obesity. There has been a comprehensive survey of 222 patients with ischemic heart disease. Comparison group consisted of 115 patients with ischemic heart disease with normal body weight. The control group included 35 healthy individuals. G allele and genotype G/G polymorphism of the gene of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) was associated with the development of ischemic heart disease. The presence of allele G

and G/G genotype polymorphism of the gene of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) in patients with ischemic heart disease with concomitant obesity has been associated with the development of chronic heart failure, while the A allele was associated with decreased risk of heart failure. Progression of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease and obesity was associated with the G allele of polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene (Glu298Asp), and A allele has protective properties.

Key words: ischemic heart disease, obesity, polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene, chronic heart failure.