

УДК 616-005.4-037-085:615.33.03:611-018.74:575.191

Л.М. ЯКОВЛЕВА, к. мед. н.; В.Й. ЦЕЛУЙКО, д. мед. н., професор

/Харківська медична академія післядипломної освіти/

## Вплив поліморфізму T-786C гена ендотеліальної NO-синтази на прогноз та ефективність статинів у хворих з ішемічною хворобою серця при тривалому спостереженні

### Резюме

#### Влияние полиморфизма T-786C гена эндотелиальной NO-синтазы на прогноз и эффективность статинов у больных ишемической болезнью сердца при длительном наблюдении

Л.М. Яковлева, В.И. Целуйко

*Цель исследования* – изучить возможную связь полиморфизма T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) с течением заболевания и эффективностью статинов в отношении отдаленного прогноза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

*Материалы и методы.* Обследовано 120 больных с верифицированной ИБС, которым была назначена стандартная медикаментозная терапия. Период наблюдения продолжался (28,4±4,8) месяца. 32 пациента, у которых произошли события, соответствовавшие критериям конечных точек исследования (общая и сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, необходимость в реваскуляризации миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), составили I группу. 88 больных без негативных сердечно-сосудистых событий вошли во II группу. На втором этапе ретроспективно для анализа было отобрано 72 пациента, которые были привержены к лечению. Из них у 16 больных были зарегистрированы конечные точки исследования (I подгруппа), а у 56 – нет (II подгруппа). По группам медикаментозных препаратов, средним дозам розувастатина и аторвастатина, а также по показателям липидного профиля подгруппы обследованных больных были статистически сопоставимы. Исследование аллельного полиморфизма T-786C промотора гена eNOS проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

*Результаты.* Установлено, что в I группе больных частота встречаемости CC генотипа и аллеля C были выше, чем во II группе ( $\chi^2=7,35$ ,  $p=0,007$  и  $\chi^2=5,08$ ,  $p=0,02$ ). Обнаружено, что вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была выше при наличии мутантного аллеля C [OR 1,94; 95% CI 1,08–3,42] и у носителей CC генотипа [OR 3,41; 95% CI 1,37–8,48]. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма T-786C промотора гена eNOS в подгруппах больных с высокой приверженностью к терапии статинами статистически не отличался.

*Выводы.* Неблагоприятный прогноз у больных ИБС ассоциируется с наличием аллеля C и генотипа CC полиморфизма T-786C гена eNOS. Выполнение рекомендаций по приему статинов у больных ИБС позволяет снизить дополнительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, обусловленный наличием аллеля C полиморфизма T-786C гена eNOS.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, факторы риска, полиморфизм генов, эффективность статинов

### Summary

#### Impact of Endothelial NO-synthase T-786C Polymorphism on the Forecast and Statin Efficiency in Ischemic Heart Disease Patients over Long-Term Follow

Л.М. Яковлева, В.И. Целуйко

*The purpose of research* – to study a possible link of endothelial NO-synthase (eNOS) T-786C promoter polymorphism with the course of disease and statins effectiveness in respect of long-term prognosis in patients with ischemic heart disease (IHD).

*Materials and methods.* The study involved 120 patients with verified coronary artery disease whom standard medical therapy were prescribed. The observation period lasted (28.4±4.8) months. 32 patients in whom there were events that matched the research endpoint criteria (total and cardiovascular mortality, myocardial infarction, unstable angina, need for coronary revascularization, acute cerebrovascular accident) amounted I group. 88 patients without adverse cardiovascular events were included in group II. Retrospectively for the analysis second phase 72 adherent to treatment patients were selected. Of these, in 16 patients have been reported study endpoints (I subgroup), and at 56 – no (II subgroup). Patients subgroups were statistically comparable by groups of drugs, the average doses of rosuvastatin and atorvastatin, as well as indicators of the lipid profile. Study of T-786C eNOS gene promoter allelic polymorphism was performed by polymerase chain reaction.

*Results.* Found that in the I patients group the incidence of CC genotype and C allele were higher than in group II ( $\chi^2=7.35$ ,  $p=0.007$  and  $\chi^2=5.08$ ,  $p=0.02$ ). It was found that adverse cardiovascular events likelihood was higher in the presence of C mutant allele [OR 1.94; 95% CI 1.08–3.42], and for CC genotype carriers [OR 3.41; 95% CI 1.37–8.48]. The distribution of alleles and genotypes of eNOS gene promoter T-786C polymorphism in the subgroups of patients with high adherence to statin therapy was not statistically different.

*Conclusions:* Poor prognosis in patients with coronary artery disease is associated with the presence of allele C and CC genotype of T-786S eNOS gene polymorphism. Implementation of recommendations for receiving statins in patients with IHD can to reduce the adverse cardiovascular events additional risk due to the presence of T-786C eNOS gene polymorphism C allele.

**Key words:** ischemic heart disease, risk factors, genetic polymorphism, statins effectiveness

На сьогодні доведено, що на кожному з послідовних етапів розвитку атеросклерозу, який є морфологічною основою більшості серцево-судинних захворювань (ССЗ), одну з провідних ролей віді-

грає оксид азоту (NO) – потужний системний вазодилататор та інгібітор прилипання лейкоцитів, адгезії та агрегації тромбоцитів, що спричинює також проліферацію судинних гладеньком'язових клітин [7, 9].

Серед великої кількості «генів-кандидатів», пов'язаних з метаболізмом ендотеліального NO, центральне місце займає ген ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Поліморфізм T-786C в промоторній ділянці гена є найбільш важливим щодо регулювання експресії гена eNOS [3]. В експерименті було показано, що наявність алеля C в положенні -786 промотора гена eNOS призводить до зниження його експресії, а недостатня кількість eNOS, що при цьому утворюється, може бути чинником зниження синтезу і вивільнення оксиду азоту (NO) і як наслідок – порушень ендотеліальної функції [13].

Науковим підтвердженням гіпотези щодо тригерної ролі алеля C у розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС) є результати дослідження азійської популяції, у якому доведений зв'язок T-786C поліморфізму з розвитком ангіографічно підтвердженої ІХС [13]. В дослідженні GENICA також доведено, що алель C асоціюється з розвитком ІХС в європейській популяції [12]. Водночас свідчення про вплив означеного поліморфізму гена eNOS на варіанти клінічного перебігу та прогноз морфологічно пов'язаних з атеросклерозом захворювань є поодинокими та мають суперечливий характер, що потребує подальшого поглибленого вивчення.

За нашого часу з'являється все більше доказів того, що поліморфізм eNOS може не тільки зумовлювати схильність до розвитку ССЗ, але й впливати на чутливість до лікарських препаратів, зокрема модулювати відповідь на терапію статинами – ефекти щодо експресії eNOS та утворення ендогенного NO [2, 4, 5, 8].

**Мета дослідження:** дослідити можливий зв'язок поліморфізму T-786C промотора гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS) з перебігом захворювання та ефективністю статинів щодо віддаленого прогнозу у хворих на ІХС.

## Матеріали та методи дослідження

На першому етапі обстежено 120 хворих на ІХС. Верифікацію діагнозу проводили за наявності гемодинамічно значимих стенозів коронарних артерій (КА) за даними селективної коронарної ангіографії (СКАГ), перенесеного в анамнезі інфаркту міокарда (ІМ) та/або стабільної стенокардії напруження II–III функціонального класу (ФК) за класифікацією Канадського серцево-судинного товариства (1974).

Критеріями виключення з дослідження були хронічна серцева недостатність (ХСН) більш ніж ІІА стадії за класифікацією В.Х. Василенка та М.Д. Стражеска, тяжка супутня патологія (онкологічні захворювання, хронічна ниркова недостатність II стадії, тяжкий перебіг цукрового діабету [ЦД] 2-го типу тощо). До дослідження не включали осіб, вік яких був менше за 45 років.

Усім пацієнтам було призначено стандартну медикаментозну терапію, яка включала статини (розувастатин 10–40 мг або аторвастатин 20–40 мг), антитромботичні препарати (асетилсаліцилова кислота 75–100 мг та/або клопидогрель 75 мг), блокатори β-адренорецепторів (бісопролол 2,5–10 мг або карведілол 25–50 мг), інгібітори АПФ (периндоприл 2,5–10 мг або раміприл 2,5–10) або сартани (валсартан 80–320 мг). Клінічну характеристику обстежених хворих наведено в таблиці 1.

Період спостереження тривав (28,4±4,8) місяці. Обстеження хворих проводили при включенні у дослідження, через 6 місяців,

1 та 2 роки спостереження (у частини хворих після одного року проводили телефонне опитування).

Кінцевими точками дослідження були загальна та серцево-судинна смертність (ССС), інфаркт міокарда (ІМ), нестабільна стенокардія (НС), необхідність у реваскуляризації міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК). За означений період у 32 (26,7%) пацієнтів (I група) відбулися події, які відповідали критеріям кінцевих точок дослідження: ССС – у 6 (5,0%) пацієнтів, ІМ – у 8 (6,7%), НС – у 16 (13,3%), ГПМК – у 2 (1,7%), реваскуляризація – у 12 (10,0%). У 10 (8,3%) обстежених I групи зареєстровано 2 та більше кінцевих точок. 88 хворих, у яких не було зареєстровано негативних серцево-судинних подій, увійшли до II групи.

На другому етапі ретроспективно до аналізу було відібрано 72 пацієнти, прихильні до лікування. Прихильність визначали за допомогою модифікованої анкети Morisky (2006), відповіді на запитання якої дозволяють оцінити дотримання лікувальних рекомендацій у балах: за наявності 2 балів і більше прихильність до лікування вважали високою. Відповідно до поставленої мети обстежених хворих було розподілено на дві підгрупи. До I підгрупи увійшло 16 (22,2%) хворих, у яких були зареєстровані кінцеві точки дослідження, II підгрупу склали 56 (77,8%) пацієнтів без несприятливих серцево-судинних подій за означений період спостереження.

Групу контролю склали 35 осіб (середній вік (57,7±2,2) року), при обстеженні яких з різних причин результат навантажувально-

**Таблиця 1.** Характеристика обстежених хворих (n=120)

Показник	Значення	
	Абс.	%
Середній вік, роки	58,67±0,77	
Чоловіки	108	90
Артеріальна гіпертензія	95	79,2
Цукровий діабет 2-го типу	26	21,7
Ожиріння (ІМТ >30/м <sup>2</sup> )	48	40,0
Тютюнопаління	72	60
Зловживання алкоголем	20	16,7
Гіперліпідемія (ЗХС >5,2 ммоль/л, та/або ХС ЛПНГ >3 ммоль/л, та/або ТГ >1,7 ммоль/л)	98	81,7
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ (для чоловіків вік <55 років, для жінок <65 років)	72	60
Інфаркт міокарда в анамнезі	86	71,7
Повторний інфаркт міокарда в анамнезі	12	10
<b>Гемодинамічно значимий атеросклероз коронарних артерій за даними СКВГ</b>		
Односудинне ураження КА	21	17,5
Двосудинне ураження КА	39	32,5
Ураження трьох КА	60	50,0
<b>Функціональний клас стенокардії</b>		
II функціональний клас	38	31,6
III функціональний клас	82	68,3

**Примітки:** ІМТ – індекс маси тіла, ЗХС – загальний холестерин, ХС ЛПНГ – холестерин ліпопротеїдів низької густини, ТГ – тригліцериди, ССЗ – серцево-судинні захворювання, КА – коронарна артерія, СКВГ – селективна коронарорентрикулографія.

го тесту був негативним, при проведенні СКВГ не було виявлено атеросклеротичних та морфологічних змін КА.

Визначення показників ліпідного спектра крові: загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) здійснювали ферментативним методом на автоаналізаторі Stat Fax 1904 plus (США). Вміст холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) розраховували за формулою Friedwald.

Дослідження алельного поліморфізму Т-786С промотора гена eNOs проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПАР) з електрофоретичною схемою детекції результату з використанням наборів реактивів «SNP-ЭКСПРЕСС» виробництва ООО НПФ «Литех» (РФ). Виділення ДНК з букального епітелію виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес» виробництва ООО НПФ «Литех» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга ( $p^2 + 2prij + p_j^2 = 1$ ). Відповідно до Гельсінської декларації всі пацієнти були поінформовані щодо проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваних генів.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 8,0» (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel-2003. Кількісні ознаки були представлені у вигляді середнє значення  $\pm$  стандартна похибка середнього ( $M \pm m$ ), з метою порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стюдента. Для порівняння розподілу частот алелей та генотипів використовували критерії  $\chi^2$  Пірсона та точний критерій Фішера для невеликих вибірок. Наявність асоціації генотипу або алеля з розвитком несприятливих подій (кінцевих точок) оцінювали за відношенням шансів (OR, odds ratio) з довірчим інтервалом (CI) 95%. При OR=1 асоціації немає, OR >1 розглядали як позитивну асоціацію з алелем або генотипом, OR <1 – як негативну асоціацію. Для всіх видів аналізу статистично значимими вважали  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

При генотипуванні поліморфізму Т-786С промотора гена eNOs в контрольній групі встановлено таке співвідношення гомозигот ТТ, гетерозигот ТС і патологічних гомозигот СС: 45,7%; 48,6% та 5,7% відповідно, що суттєво не відрізняється від української популяції (В.Є. Досенко). Співвідношення ТТ, СТ та СС генотипів у I групі хворих, у яких відбулися кінцеві точки дослідження, становило 31,2%; 31,2% та 37,6%; у II групі – 40,9%; 44,3% та 14,8% відповідно (табл. 2). Таким чином, в обох групах обстежених хворих на ІХС гомозиготи за алелем С поліморфізму Т-786С промотора гена eNOs зустрічалися достовірно частіше, ніж у здорових волонтерів ( $p < 0,05$ ). Отримані результати узгоджуються з даними інших досліджень і вказують на можливий зв'язок патологічного алеля С з розвитком ІХС [3, 6, 13].

Аналіз поліморфізму Т-786С промотора гена eNOs виявив, що у I групі хворих з більшою частотою зустрічався патологічний СС генотип та алель С, ніж у II групі ( $\chi^2=7,35$ ,  $p=0,007$  та  $\chi^2=5,08$ ,  $p=0,02$ ).

З метою оцінки зв'язку алеля С та генотипа С поліморфізму Т-786С промотора гена eNOs з несприятливим прогнозом у хворих на ІХС, який визначався за кінцевими точками дослідження, було

**Таблиця 2.** Частоти алелей та генотипів поліморфізму Т-786С промотора гена eNOs у групах обстежених хворих

Показник	I група (n=32)		II група (n=88)		p	OR, CI
	Абс.	%	Абс.	%		
ТТ генотип	10	31,2	36	40,9	0,33	
СТ генотип	10	31,2	39	44,3	0,19	
СС генотип	12	37,6	13	14,8	0,007	3,46 [1,37–8,48]
Т-алель	30	46,9	111	63,1	0,02	
С-алель	34	53,1	65	36,9	0,02	1,94 [1,08–3,42]

**Таблиця 3.** Характеристика хворих обстежених підгруп

Показник	I підгрупа (n=16)		II підгрупа (n=56)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Вік середній, роки	57,2 $\pm$ 3,6		56,84 $\pm$ 2,8		0,96
Артеріальна гіпертензія	15	93,7	40	71,4	0,03
Цукровий діабет 2-го типу	7	43,7	9	16,1	0,02
Ожиріння (ІМТ >30/м <sup>2</sup> )	11	68,8	20	35,7	0,02
Тютюнопаління	10	62,5	30	53,6	0,53
Зловживання алкоголем	3	18,7	4	7,1	0,17
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ	11	68,7	25	44,6	0,09
Гіперліпідемія	14	87,5	42	75,0	0,29
Інфаркт міокарда в анамнезі	13	81,2	39	69,6	0,01
<b>Медикаментозна терапія, що проводилася</b>					
Блокатори $\beta$ -адренорецепторів	15	93,7	54	96,4	0,64
Інгібітори АПФ	12	75,0	46	82,1	0,52
Сартани	4	25,0	10	17,9	0,52
Антитромбоцитарні препарати	16	100,0	54	96,4	0,44
Середня доза розувастатину, мг	29 $\pm$ 8		28 $\pm$ 7		0,97
Середня доза аторвастатину, мг	37 $\pm$ 8		38 $\pm$ 9		0,93
<b>Показники ліпідного обміну (через 1 рік спостереження)</b>					
ЗХС, ммоль/л	4,3 $\pm$ 0,5		4,2 $\pm$ 0,7		0,86
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,2 $\pm$ 0,8		2,2 $\pm$ 0,2		0,96
ХС ЛПВГ, ммоль/л	0,94 $\pm$ 0,02		0,92 $\pm$ 0,02		0,48
ТГ, ммоль/л	1,7 $\pm$ 0,2		1,8 $\pm$ 0,2		0,89

**Примітки:** дані представлено у вигляді відносних та абсолютних частот або середнього значення та похибки середнього ( $M \pm m$ ); ІМТ – індекс маси тіла, ССЗ – серцево-судинні захворювання, ЗХС – загальний холестерин, ХС ЛПНГ – холестерин ліпопротеїдів низької густини, ХС ЛПВГ – холестерин ліпопротеїдів високої густини, ТГ – тригліцериди.

розраховано показник OR. Значення цього показника в обстеженій вибірці хворих на ІХС для алеля С становило 1,94 [95% CI 1,08–3,42], для СС генотипу – 3,41 [95% CI 1,37–8,48]. Отримані нами дані свідчать, що вірогідність розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІХС за наявності мутантного алеля С

підвищується в 1,94 разу ( $p < 0,05$ ), а у носіїв генотипу СС – в 3,41 разу ( $p < 0,05$ ).

У ході виконання багатьох рандомізованих клінічних досліджень переконливо доведено, що висока ефективність статинів щодо зниження ССС і дестабілізації перебігу ІХС та інших судинних захворювань пов'язана не тільки з позитивним впливом на показники ліпідного обміну, а й з наявністю їх численних плейотропних властивостей [11, 14]. Найбільш дослідженим є вплив статинів на функцію ендотелію, який складається з кількох механізмів. Передбачається, що гіперхолестеринемія відіграє самостійну роль щодо деградації NO внаслідок збільшення продукції вільних радикалів та зниження його синтезу через пригнічення експресії eNOS продуктами перекисного окислення ліпідів. Доведено, що зниження рівня ХС ЛПНГ під дією статинів сприяє поліпшенню функції ендотелію [10]. Проте позитивний вплив статинів на функцію ендотелію пов'язують не тільки з відновленням показників ліпідного обміну, а також з ліпід-незалежною транскрипційною активацією гена eNOS [8].

З огляду на теоретичні передумови та дані клінічних досліджень можна припустити, що у хворих на ІХС, які є носіями алеля С поліморфізму T-786C промотора гена eNOS, регулярний прийом статинів може позитивно вплинути на відновлення синтезу і доступності NO та як наслідок – на перебіг та прогноз захворювання. Третина хворих, які були включені до першого етапу нашого дослідження, не дотримувалися рекомендацій щодо прийому стандартної медикаментозної терапії, в тому числі не приймали статини взагалі або приймали їх нерегулярно, що могло негативно позначитися на прогнозі. Тому до другого етапу дослідження були відібрані тільки пацієнти з високою прихильністю до лікування (табл. 3).

У хворих I підгрупи, у яких було зареєстровано кінцеві точки дослідження, достовірно частіше, ніж у II підгрупі, зустрічалися фактори ризику, незалежний вплив яких на розвиток та несприятливий прогноз ССЗ доведено численними епідеміологічними та рандомізованими клінічними дослідженнями, а саме: АГ (15 [93,7%] проти 40 [71,4%],  $p < 0,05$ ), ЦД 2-го типу (7 [43,7%] проти 9 [16,1%],  $p < 0,05$ ) та ожиріння (11 [68,8%] проти 20 [35,7%],  $p < 0,05$ ). У хворих I підгрупи частіше в анамнезі був перенесений ІМ (13 [81,2%] проти 39 [69,6%],  $p < 0,05$ ). За групами медикаментозних препаратів, які отримували пацієнти, середніми дозами розувастатину та аторвастатину, а також за показниками ліпідного профілю підгрупи обстежених хворих були статистично порівняними.

При аналізі розподілу частот алелей і генотипів поліморфізму T-786C промотора гена eNOS статистично значимих відмінностей між підгрупами не встановлено (табл. 4).

Експерименти *in vitro* показали, що статини викликають більшу стимуляцію утворення мРНК eNOS в культурі ендотеліальних клітин з генотипом С/С поліморфного сайту T-786C, ніж в ендотеліальних клітинах з генотипом Т/Т [8]. Цей ефект зумовлений підвищенням транскрипційної активності та стабільності мРНК, а також зниженням експресії реплікаційного білка А1, який діє як репресор гена eNOS [8]. Ці результати були у подальшому підтверджені в клінічних дослідженнях: лікування низькими дозами аторвастатину підвищує доступність NO та чинить антиоксидантну дію у хворих з генотипом С-786С, але не з генотипом Т-786Т [5]. Більше того, аторвастатин у тій самій дозі має протизапальний ефект тільки у носіїв С/С

**Таблиця 4.** Частоти алелей та генотипів поліморфізму T-786C промотора гена eNOS у підгрупах обстежених хворих

Показник	I підгрупа (n=16)		II підгрупа (n=56)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
ТТ генотип	6	37,5	21	37,5	0,76
СТ генотип	4	25,0	25	44,6	0,16
СС генотип	6	37,5	10	17,8	0,1
Т-алель	16	50,0	67	59,8	0,32
С-алель	16	50,0	45	40,2	0,32

генотипу, про що свідчить суттєве зниження циркулюючих концентрацій прозапальних медіаторів (CD40L, VCAM-1, P-селектину і матричної металопротеїнази-9) [2].

Можливо, висока прихильність до прийому статинів у хворих на ІХС, окрім зниження рівнів ЗХС та ХС ЛПНГ, пов'язаних з несприятливим прогнозом, у носіїв алеля С поліморфізму T-786C промотора гена eNOS дозволяє також коригувати додатковий ризик розвитку несприятливих серцево-судинних подій, зумовлений наявністю цього алеля, що й пояснює відсутність статистично значущих відмінностей між підгрупами обстежених хворих.

## Висновки

1. Встановлено, що несприятливий прогноз у хворих на ІХС асоціюється з наявністю алеля С та генотипа СС поліморфізму T-786C промотора гена eNOS.
2. Виконання рекомендацій щодо прийому статинів у хворих на ІХС дозволяє знизити додатковий ризик розвитку несприятливих серцево-судинних подій, зумовлений наявністю алеля С поліморфізму T-786C промотора гена eNOS.

## Список використаної літератури

1. Алельний поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази та його функціональні прояви [Текст] / В. Є. Досенко, В. Ю. Загорій, Н. В. Хайтович // Фізіолог. журн. – 2005. – Т. 51, №2. – С. 39–45.
2. Anti-inflammatory effects of atorvastatin: modulation by the T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene [Text] / Souza-Costa D. C., Sandrim V. C., Lopes L. F. [et al.] // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 193. – P. 438–444.
3. Association of endothelial nitric oxide synthase promoter region (T-786C) gene polymorphism with acute coronary syndrome and coronary heart disease [Text] / Cifti C., Melii S., Cebi Y. [et al.] // Lipids Health Dis. – 2008. – Vol. 7. – P. 5–7.
4. eNOS T-786C polymorphism affects atorvastatin-induced changes in erythrocyte membrane fluidity [Text] / Nagasaki S., Herculano R. D. [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2009. – Vol. 65. – P. 385–392.
5. eNOS gene T-786C polymorphism modulates atorvastatin-induced increase in blood nitrite [Text] / Nagasaki S., Sertorio J. T., Metzger I. F. [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2006. – Vol. 41. – P. 1044–1049.
6. 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 [Text] / Colombo M. G., Andreassi M. G., Paradossi U. [et al.] // Heart. – 2002. – Vol. 87 (6). – P. 525–528.
7. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease [Text] / U. Forstermann // Pflugers Arch. – 2010. – Vol. 459. – P. 923–939.
8. Increase in the transcriptional activity of the endothelial nitric oxide synthase gene with fluvastatin: a relation with the -786T > C polymorphism [Text] / Abe K., Nakayama M., Yoshimura M. [et al.] // Pharmacogenet. Genomics. – 2005. – Vol. 15. – P. 329–336.
9. Pathophysiological relevance of NO signaling in the cardiovascular system: novel insight from mice lacking all NO synthases [Text] / M. Tsutsui, H. Shimokawa, Y. Otsuji, N. Yanagihara // Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol. 128. – P. 499–508.
10. Pedersen T. R. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering [Text] / T.R. Pedersen // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2010. – Vol. 10 (Suppl. 1). – P. 10–17.
11. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results [Text] / C. Y. Wang, P. Y. Liu, J. K. Liao // Trends Mol. Med. – 2008. – Vol. 14 (1). – P. 37–44.
12. The T-786C endothelial nitric oxide synthase genotype is a novel risk factor for coronary artery disease in Caucasian patients of the GENICA study [Text] / Rossi G. P., Cesari M., Zanchetta M. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41 (6). – P. 930–937.
13. T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population [Text] / Han Y., Xu W., Zhang W. [et al.] // Pharmacology. – 2010. – Vol. 85 (4). – P. 211–216.
14. Zhou Q. Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives [Text] / Q. Zhou, J. K. Liao // Circ. J. – 2010. – Vol. 74 (5). – P. 818–826.