

the dystrophic process in the retina. It has been suggested to administer a complete and permanent optical correction to patients with AMD and anisometropia.

Keywords: age-related maculodystrophy, hypermetropic anisometropia, anisoaccommodation

Рецензет: доц. Петруня О.М.

УДК 575.191:616-055.2-009.12(477)

ПОЛІМОРФНІ ВАРІАНТИ ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ У ЖІНОК З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ З УКРАЇНИ

Фіщук Л.Є.¹, Горовенко Н.Г.²

¹ - ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», відділ генетичної діагностики, м.Київ

² - Кафедра медичної та лабораторної генетики, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м.Київ, Україна

Резюме. У статті представлено результати дослідження впливу поліморфних варіантів гена *eNOS* на ризик розвитку гіпертонічної хвороби у жінок з України. Показано, що для різних вікових груп жінок результати відрізняються.

Ключові слова: поліморфізм, *eNOS*, гіпертонічна хвороба, жінки

Вступ. Дисфункція ендотелію (ДЕ) відіграє важливу роль в механізмах виникнення і розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ). ДЕ пов'язана з порушенням рівноваги медіаторів, які забезпечують судинний тонус, в першу чергу зі зниженням біодоступності оксиду азоту (NO). Існує декілька механізмів ДЕ, що в подальшому призводять до розвитку ГХ. Один з них – конкурентне пригнічення та зниження активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Інший механізм розвитку ДЕ – інактивація NO за рахунок збільшення радикалів кисню, таких як супероксид-аніони та гідроксирадикали [1].

Ендотеліальна NO-синтаза – фермент масою 135 кДа, який складається з 1203 амінокислотних залишків. Основними продуцентами ферменту є ендотеліоцити, тромбоцити, кардіоміоцити та нейрони [2]. В тканинах під дією eNOS проходить окиснення L-аргініну з подальшим утворенням NO та L-цитруліну.

Судинний NO має широкий спектр біологічних ефектів: стимулює синтез ендотеліального фактору росту, але уповільнює проліферацію і міграцію гладком'язових клітин (запобігаючи тим самим утворенню неінтими і гіпертрофії судин), пригнічує (в невеликих концентраціях) або активує (у великих концентраціях) апоптоз, інгібує синтез внутрішньоклітинного матриксу, підтримуючи тим самим нормальну структуру судинної стінки [3]. Також NO має антиоксидантні властивості – перешкоджає патогенному впливу ліпопротеїдів

низької щільності [4]. Крім того, він опосередковує ефекти ендотеліозалежних вазоділататорів (ацетилхоліну, брадикініну та ін.), уповільнює утворення ендотеліозалежного судинозвужуючого фактору ендотеліну-1 і вивільненню норадреналіну кінцями симпатичних нейронів, перешкоджає здійсненню надлишкових ефектів інших вазоконстрикторів (ангіотензину II, тромбоксана A2) [5]. Завдяки цьому NO приймає активну участь у регулюванні судинного тонусу та кровотоку, рівня артеріального тиску, системної та регіональної гемодинаміки. В фізіологічних умовах NO постійно залучається до адаптації судинної системи до підвищення метаболічних потреб та фізичних навантажень. Надлишок NO відповідає за збільшення периферійної вазодилатації при вазоплегічному шоці, а нестача NO може призводити до тяжких захворювань, до яких відносяться гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, атеросклероз та інші [6].

Ген, що кодує eNOS, знаходиться на хромосомі 7 (q35-36) і складається з 26 екзонів та 23 інтронів. Серед поліморфних варіантів гена *eNOS*, що кодує цей фермент, найбільш вивченими є поліморфізм 4a/b 4-го інтрону, поліморфізм G894T (що призводить до заміни глютаміну на аспарагін у 298 положенні білка) 7-го екзону та поліморфізм T-786C промотора гена *eNOS*.

Поліморфізм 4a/b обумовлений наявністю 5- або 4-кратних тандемних повторів 27 п.н. в інтроні 4. Нормальний

варіант містить 5 повторів (позначається як 4b), мутантний варіант містить 4 повтори (позначається як 4a). Відомо, що інтронні поліморфізми приймають участь в регуляції сплайсингу мРНК, ДНК-білкових взаємодій, експресії генів. У носіїв алельного варіанту 4a відмічають зменшення концентрації синтезованого ферменту у порівнянні з носіями алельного варіанту 4b [7, 8]. Також для гомозиготних носіїв алелю 4a гена *eNOS* виявлено достовірно більш низький вміст позаклітинної супероксиддисмутази (одного з ферментів антиоксидантного захисту) [9].

Трансверсія G-T в позиції 894 нуклеотидної послідовності гена *eNOS* (rs1799983) призводить до заміни GAG на GAT в 7-му екзоні а, отже, до заміни глютамінової кислоти на аспарагінову у білковій послідовності (Glu298Asp). Існує гіпотеза, що ця мутація викликає такі конформаційні зміни білка *eNOS*, що можуть впливати на його біодоступність. Так, група вчених на чолі з Y. Miyamoto провела комп'ютерний аналіз, який показав, що G894T мутація призводить до заміни конформації в білку *eNOS* з α -спіралі на β -лист [10]. Показано, що для носіїв гомозиготного варіанту T894T характерна більш низька активність *eNOS* у порівнянні з носіями варіанту G894G. Іншим можливим механізмом впливу цього поліморфізму на активність ферменту може бути його нерівноважне зчеплення з ще невстановленими варіантами гена *eNOS* [11].

Поліморфізм T-786C (rs2070744) в промоторній частині гена впливає на рівень експресії *eNOS*. При дослідженнях було показано, що наявність алелю C в положенні -786 промотора гена *eNOS* призводить до зниження активності промоторного регіону та експресії *eNOS* [12]. Інтенсивність експресії гена ендотеліальної NO-синтази на 35% менше при C-786C генотипі, ніж при T-786T варіанті, а активність продукції NO тромбоцитами людей з C-786C варіантом в 2,1 рази менша, ніж при T-786T генотипі [13].

Існують роботи по вивченню впливу поліморфних варіантів гена *eNOS* на ризик розвитку гіпертонічної хвороби для населення в цілому [14, 15, 16, 17] і окремо для групи чоловіків [18], але інформації щодо впливу досліджуваних поліморфізмів гена *eNOS* на ризик роз-

витку гіпертонічної хвороби у жінок, в тому числі серед українських досліджень, не знайдено.

Метою нашої роботи було дослідити вплив поліморфних варіантів 4a/4b, G894T, T-786C гена *eNOS* на ризик розвитку гіпертонічної хвороби у жінок з України.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом НДР «Молекулярно-генетичні механізми розвитку та перебігу судинної та онкологічної патології» (№ держреєстрації 0110U2199).

Матеріали і методи. У дослідженні приймали участь 131 жінка з встановленим діагнозом гіпертонічна хвороба II ступеня без цукрового діабету та серцево-судинних ускладнень. До контрольної групи увійшло 102 жінки без серцево-судинних та інших інвалідизуючих захворювань. Обидві групи жінок були співставні за віком.

Для молекулярно-генетичного дослідження використовували ДНК, екстраговану з лейкоцитів периферійної крові. Виділення ДНК здійснювали з використанням комерційного набору «ДНК-сорб-В» (ЦНДІ Епідеміології Міністерства охорони здоров'я РФ). Генотипування за поліморфними варіантами 4a/4b та T-786C гена *eNOS* проводили з використанням методу ПЛР, поліморфного варіанту G894T гена *eNOS* та – з використанням методу ПЛР-ПДРФ, згідно методик наведених в літературі [10, 19, 20].

Статистична обробка даних проводилась на персональному комп'ютері з використанням програмних пакетів Statistica 6.0 та MS Excel 2003. Для оцінки відповідності частот генотипів очікуваним значенням при рівновазі Харді-Вайнберга та порівняння частот генотипів та алелів між групами хворих та контролю використовували критерій χ^2 Пірсона та критерій χ^2 Пірсона з поправкою Йетса на безперервність (при кількості досліджень менше 10). Про асоціацію гаплотипів або генотипів зі схильністю до захворювання оцінювали за величиною відношення шансів (OR) [21]. Частоти гаплотипів гена *eNOS* розраховували з використанням програми EH (Rockefeller University, США, <http://linkage.rockefeller.edu/ott/eh.htm>). Для всіх видів аналізу статистично дос-

товірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Частоти генотипів всіх досліджуваних поліморфних варіантів гена *eNOS* відповідають розподіленню за законом Харді-Вайнберга. Отримані частоти достовірно не відрізнялися від теоретично очікуваних.

Розподіл частот генотипів та алелів гена *eNOS* серед групи жінок з гіперто-

нічною хворобою та групою контролю наведено в таблиці 1. Достовірної різниці між групами не знайдено. Дослідженнями Созма А. та ін. показано, що у жінок наявність С-786С генотипу пов'язана зі збільшенням швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ). Цей показник – потужний предиктор ризику розвитку серцево-судинних захворювань у жінок у порівнянні з чоловіками [22].

Таблиця 1

Аналіз розподілення генотипів в досліджуваних групах

При порівнянні частот поліморфних

Наступним завданням нашого дослі-

Поліморфізм	Генотип	Розподілення генотипів				Значення р
		Жінки з ГХ (n=131)		Контроль (n=102)		
		n	%	n	%	
4a/4b	4b/4b	85	64,89	66	64,71	$p > 0,05$
	4b/4a	43	32,82	31	30,39	$p > 0,05$
	4a/4a	3	2,29	5	4,90	$p > 0,05$
G894T	G894G	66	50,38	47	46,08	$p > 0,05$
	G894T	49	37,40	41	40,20	$p > 0,05$
	T894T	16	12,21	14	13,73	$p > 0,05$
T-786C	T-786T	46	35,11	36	35,29	$p > 0,05$
	T-786C	63	48,09	50	49,02	$p > 0,05$
	C-786C	22	16,79	16	15,69	$p > 0,05$

варіантів гена *eNOS* для жінок з ГХ та для практично здорових осіб з України, отримані Досенко В.Є [23], ми виявили, що варіанти Т894Т та С-786С підвищують ризик розвитку ГХ. Такі розбіжності можна пояснити тим, що група практично здорових осіб, яка вивчалась не поділена за статтю.

дження було проаналізувати сполучення генотипів поліморфних варіантів 4a/4b, G894T, T-786C гена *eNOS* у досліджуваних групах жінок. З 54 можливих варіантів наявність вірогідних відмінностей при аналізі частот сполучень генотипів були виявлені лише для трьох сполучень, які представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Асоціація сполучень генотипів поліморфних варіантів гена *eNOS* з ризиком розвитку ГХ у жінок

Сполучення поліморфних варіантів	Жінки з ГХ (n=131)		Контроль (n=102)		χ^2	p	OR
	n	%	n	%			
G1917T×T-786C	23	17,56	29	28,43	3,91	0,048	1,87 (1,00-3,48)*
4a/4b×G894G×T-786C	27	20,61	11	10,78	4,06	0,044	2,15 (1,01-4,57)
4a/4b×G1917T×T-786C	2	1,53	8	7,84	4,14	0,042	5,49 (1,14-26,44)*

Примітка:* - значення OR розраховано для визначення протективного ефекту даного сполучення

Для жінок-носіїв сполучення генотипів G894T×T-786C гена *eNOS* ризик захворювання на гіпертонічну хворобу знижений більше ніж у 1,5 рази. Для жінок наявність сполучень генотипів 4a/4b×G894G×T-786C гена *eNOS* збільшує ризик захворювання на гіпертонічну хворобу більше ніж у два рази, а наявність сполучення генотипів 4a/4b×G894T×T-786C гена *eNOS* знижує ризик майже у 5,5 разів.

За даними літератури частота виявлення гіпертонічної хвороби у жінок для різних вікових груп відрізняється. У зв'язку з цим групу жінок з встановленим діагнозом ГХ було поділено на три підгрупи: з дебютом захворювання від 18 до 35 років (жінки молодого віку, 18-35), від 36 до 54 років (жінки середнього віку, 36-54) та більше 54 років (жінки постменопаузального віку, >54). Контрольну групу жінок також було аналогі-

чно поділено на три підгрупи в залежності від віку і проведено оцінку впливу поліморфних варіантів 4a/4b, G894T, T-786C гена *eNOS* та сполучень їх генотипів на ризик розвитку ГХ в окремих вікових підгрупах.

Статистично достовірної різниці в частотах окремих досліджуваних поліморфних варіантів гена *eNOS* між групами контролю і хворих з різним віком маніфестації ГХ не виявлено. Проте є дослідження, в яких відмічено вплив поліморфного варіанту G894T на ризик розвитку ішемічної хвороби серця у жі-

нок постменопаузального віку [24]. Також відомо, що поліморфний варіант T-786C гена *eNOS* не впливає на підвищення артеріального тиску у жінок постменопаузального віку, проте для носіїв варіанту T-786T відмічено більшу чутливість до зниження артеріального тиску при наявності довготривалих регулярних фізичних навантажень [25, 26].

Результати аналізу впливу сполучень генотипів гена *eNOS* на ризик розвитку ГХ у жінок для трьох вікових підгруп наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Наявність вірогідних відмінностей при аналізі впливу сполучень генотипів гена *eNOS* на ризик розвитку ГХ у жінок трьох вікових підгруп

Група дослідження	n	%	χ^2	p	OR
4a/4b×G894G×T-786C					
18-35 ГХ (n=22)	7	31,82	4,66	0,0310	7,23 (1,34-39,12)
18-35 контроль (n=33)	2	6,06			
4b/4b×T-786T					
>54 ГХ (n=38)	17	44,74	4,06	0,0439	2,58 (1,01-6,54)
>54 контроль (n=46)	11	23,91			

Аналізуючи отримані результати можна зробити висновок, що сполучення генотипів 4a/4b×G894G×T-786C у 7 разів збільшує ризик розвитку ГХ для вікової підгрупи жінок від 18 до 35 років. Слід відзначити, що це група жінок репродуктивного віку і саме серед них набувають популярності гормональні контрацептиви (ГК). Одним із компонентів ГК, в більшості випадків, є прогестини, які здатні впливати на експресію гена *eNOS*, знижуючи при цьому рівень NO і збільшуючи ризик виникнення серцево-судинних захворювань [27]. Також саме для цієї вікової підгрупи жінок показано асоціацію поліморфних варіантів гена *eNOS* з гіпертензивними порушеннями у вагітних [28, 29, 30].

Для вікової підгрупи жінок старших за 54 роки нами було виявлено, що сполучення генотипів 4b/4b×T-786T призводить до модифікації ризику в сторону його підвищення у більше ніж 2,5 рази. Пояснити цей результат можливо спираючись на результати дослідження, що провели Dabla P.K. та ін., згідно яких, у жінок постменопаузального віку навіть при наявності «протективних» алейних варіантів генотипів (G894G та G894T) відмічено низькі рівні NO, що пояснюють зниженням рівню естрогенів [31], які здатні індукувати синтез NO [32].

Результати аналізу для загальних та розподілених за віком груп відрізняються, саме тому ми можемо говорити про те, що при проведенні подібних досліджень необхідно враховувати такий важливий параметр, як вік.

Багато авторів вказують на те, що при дослідженні ролі поліморфних варіантів гена *eNOS* у розвитку серцево-судинних захворювань необхідно вивчати саме гаплотипи даного гена [11, 33, 34]. При аналізі частот гаплотипів гена *eNOS* у досліджуваних групах жінок нами не було виявлено достовірних відмінностей.

Висновки. Таким чином, при дослідженні впливу поліморфних варіантів гена *eNOS*, їх сполучень генотипів та гаплотипів на ризик розвитку гіпертонічної хвороби у жінок було виявлено, що: 1) результати для загальних та розподілених за віком груп відрізняються; 2) сполучення генотипів 4a/4b×G1917G×T-786C гена *eNOS* підвищує ризик розвитку ГХ у віці від 18 до 35 років; 3) для вікової групи жінок після 54 років ризик розвитку ГХ підвищується більше ніж у 2,5 рази при наявності сполучення генотипів 4b/4b×T-786T гена *eNOS*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и структурно- функциональное состояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка / О.И. Яковлева, Н.В. Вахрамеева, В.И. Ларионо-

- ва [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т.11, №3. – С.195-200.
2. Абатуров А.Е. Роль монооксида азота в системе неспецифической защиты респираторного тракта / А.Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2009. – №1. – С.130-138.
 3. Марков Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х.М. Марков // Кардиология. – 2005. – 5, №12. – С.62-72.
 4. Rubbo H. Nitric oxide, peroxynitrite and lipoxygenase in atherogenesis: mechanistic insights / Rubbo H. // Toxicology. – 2005. – Is.2, Vol.228. – P.305-317.
 5. Парахонский А.П. Сосудистые эффекты липопротеинов и оксида азота / А.П. Парахонский // Фундаментальные исследования. – 2008. - №8. – С.120-122.
 6. Задюченко В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В.С. Задюченко, Т.В. Адашева, А.П. Сандомирская // Русский медицинский журнал. – 2002. – №10. – С.11-15.
 7. Shubhangi A. Nitric oxide and eNOS gene in essential hypertension / A. Shubhangi, D. Nibhriti, S. Kamna // International journal of collaborative research on internal medicine & public health. – 2009. – Vol.1, №2. – P.56-71.
 8. Senthil D. Genotype-dependent expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and its regulatory proteins in cultured endothelial cells / D. Senthil, M. Raveendran, Y.H. Shen, B. Utama // DNA and cell biology. – 2005. – Vol.24 – P.218-224.
 9. Adachi T. Association of extracellular-superoxide dismutase phenotype with the endothelial constitutive nitric oxide synthase polymorphism. / T. Adachi, X.L. Wang // FEBS Lett. – 1998. – Vol.433. – P.166-8.
 10. Miyamoto Y. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension / Y. Miyamoto, Y. Saito, N. Kajiyama, M. Yoshimura // Hypertension. – 1998. – Vol.32. P.3-8.
 11. Кравченко Н.А., Ярмыш Н.В. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункции сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Н.А. Кравченко, Н.В. Ярмыш // Цитология и генетика. – 2008. – №4. – С. 69-81.
 12. Negrao M.V. Exercise training improves muscle vasodilatation in individuals with T786C polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene / M.V. Negrao, C.R. Alves, G.B. Alves // Physiological Genomics. – 2010. – Vol.42A, №1. – P.71-77.
 13. Кузьміна Л. Алейний поліморфізм гену ендотеліальної NO-синтази (eNOS) у спортсменів, які займаються підводним плаванням у ластанх / Л. Кузьміна // Молода спортивна наука України. – 2009. – Т.3. – С. 93-98.
 14. Cruz-González I. Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study / I. Cruz-González, E. Corral, M. Sánchez-Ledesma [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. – 2009. – №9. – P. 35-41.
 15. Men C. eNOS G894T polymorphism is a risk factor for essential hypertension in China / C. Men, K. Tang, G. Lin [et al.] // Indian Journal of Biochemistry & Biophysics. – 2011. – №48. – P. 154-157.
 16. ACE I/D and eNOS E298D gene polymorphisms in Saudi subjects with hypertension / A. Ali, A. Alghasham, H. Ismail [et al.] // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2012. – №14. – P.23-31.
 17. Niu W. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension / W. Niu, Y. Qi // PLoS One. – 2011. – №6. – P.e24266.
 18. Тихонова С.А., Поліморфізм гену ендотеліальної NO-синтази у мужчин молодого віксту з різними рівнями артеріального тиску і наслідственным анамнезом по артеріальній гіпертензії / С. А. Тихонова, К. В. Литовкин // Український кардіологічний журнал. – 2008. – №5. – С.53-57.
 19. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran / S. Salimi, M. Firoozrai, I. Nourmohammadi [et al.] // The Indian Journal of Medical Research. – 2006. – Vol.124. – P.683-688.
 20. Nasreen S. T-786C polymorphism in endothelial NO synthase gene affects cerebral circulation in smokers: possible gene-environmental interaction / S. Nasreen, T. Nabika, H. Shibata // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2002. – Vol.22. – P.602-610.
 21. Бабич П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация / П.Н. Бабич, А.В. Чубенко, С.Н. Лапач // Український медичний часопис. – 2005. – №2. – С.138-144.
 22. Cozma A. The relationship between eNOS mutations and arterial stiffness – a matter of sex / A. Cozma, A.-V. Sitar-Taut, L. Procopciuc [et al.] // abstract poster presentation 80th EAS congress, 25-28 may, 2012. – Milan, Italy.
 23. Досенко В.Є. Роль алейного поліморфізму генів ендотеліальної NO-синтази та протеасоми в патогенезі серцево-судинних захворювань: молекулярно-генетичні аспекти: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / В.Є. Досенко. – К., 2006. – 310 с.
 24. Dabla P.K. Evaluation of endothelial and platelet functions with intergenotypic variation of eNOS Glu298Asp gene polymorphism in relation to postmenopausal women / P.K. Dabla, S. Arora, S.S. Trivedi [et al.] // International Journal of Biological and Medical Research. – 2010. – Vol.1 (4). – P.272-276.
 25. Women with TT genotype for eNOS gene are more responsive in lowering blood pressure in response to exercise / C.H. Sponton, T.M. Rezende, P.A. Mallagrino [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 2010. – Vol.1. – P.916-928.
 26. Effect of physical activity and t-786C polymorphism in blood pressure and blood flow in the elderly / A.S. Zago, E. Kokubun, N. Fenty-Stewart [et al.] // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2010. – Vol.95. – P.510-516.
 27. Progestins overcome inhibition of platelet aggregation by endothelial cells by down-regulating endothelial NO synthase via glucocorticoid receptors / M. Zerr-Fouineau, M. Chataigneau, C. Blot [et al.] // The FASEB Journal. – 2007. – Vol.21, №1. – P.265-273.
 28. eNOS haplotypes affect the responsiveness to antihypertensive therapy in preeclampsia but not in gestational hypertension / V.C. Sandrim, A.C. Palei, M.R. Luizon [et al.] // Pharmacogenomics journal. – 2010. – Vol.10. – P.40-45.
 29. The significance of -786T>C polymorphism of endothelial NO synthase (eNOS) gene in severe preeclampsia / A. Seremak-Mrozikiewicz, K. Drews, M. Barlik [et al.] // Journal of maternal-fetal and neonatal medicine. – 2011. – Vol.24. – P.432-436.
 30. Голубенко М.Ю. Фактори формування плацентарної дисфункції у жінок з пієлонефритом / М.Ю. Голубенко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. – Т.16, №1. – С.100-103.
 31. Evaluation of endothelial and platelet functions with intergenotypic variation of eNOS Glu298Asp gene polymorphism in relation to postmenopausal women / P.K. Dabla, S. Arora, S.S. Trivedi [et al.] // International Journal of Biological and Medical Research. – 2010. – Vol.1 (4). – P.272-276.
 32. Moreau K.L. The modulatory influence of estrogen on vascular endothelial function in women: Is it all about timing? / K.L. Moreau // Sexuality, reproduction & menopause. – 2011. – Vol.19, №1. – P.S8-S11.
 33. Кравчук П.Г. Сучасне уявлення про значення поліморфізму генів у патогенезі артеріальної гіпертензії у хворих на хронічну серцеву недостатність: конвент-аналіз / П.Г. Кравчук, Д.В. Ольховський, О.І. Кадикова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Т.11, №1. – С.186-190.
 34. Целуйко В.Й. Роль поліморфізму T-786C гену ендотеліальної NO-синтази у порушеннях метаболізму оксиду азоту та розвитку атеросклерозу / В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева, Т.М. Бондар // Український кардіологічний журнал. – 2012. – №4. – С.5-8.

Фишук Л.Е., Горovenko Н.Г. ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ИЗ УКРАИНЫ

Резюме. В статье представлено результаты исследования влияния полиморфных вариантов гена eNOS на риск развития гипертонической болезни у женщин из Украины. Показано, что для разных возрастных групп результаты отличаются.

Ключевые слова: полиморфизм, eNOS, гипертоническая болезнь, женщины

Fishchuk L.E., Gorovenko N.G. POLYMORPHIC VARIANTS OF THE GENE OF ENDOTHELIAL NO-SYNTHASE IN WOMEN WITH HYPERTENSION FROM UKRAINE

Summary. The article presents results research of influence of eNOS gene polymorphisms on the risk of hypertensive disease in women from Ukraine. It is shown that the results are different for different age groups.

Keywords: polymorphism, eNOS, hypertensive disease, women

Рецензет: проф. Бурмак Ю.Г.