

УДК 546.172.6-31:575.174.015.3

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ МОНООКСИДА АЗОТА

ЧАСТЬ 1. ПОЛИМОРФНЫЙ ВАРИАНТ G894T (GLU298ASP, RS1799983)

Жадько Д. Д. (zhadzko@mail.ru), Зинчук В. В. (zinchuk@grsmu.by)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Цель. Проанализировать собственные и литературные данные о полиморфизме гена эндотелиальной синтазы монооксида G894T, распределение частот аллелей и генотипов.

Результаты. Обсуждается физиологическое и патогенетическое значение полиморфного варианта гена эндотелиальной синтазы монооксида азота, а также роль в обеспечении аэробных процессов.

Выводы. Полиморфный вариант G894T ассоциирован с развитием целого ряда патологий, что обуславливает необходимость изучения распределения его частот аллелей и генотипов у населения Республики Беларусь с целью превентивной диагностики заболеваний. Молекулярно-генетические исследования, направленные на изучение особенностей данного полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота, важны для понимания формирования кислородзависимых процессов в организме.

Ключевые слова: эндотелиальная синтаза монооксида азота, генетический полиморфизм.

Введение

В настоящее время накоплен значительный материал о механизмах, регулирующих протекание физиологических процессов в организме, все более представляет интерес исследование молекулярно-генетических факторов, определяющих функционирование органов и систем организма. Развитие и проявление физических качеств человека подчинено сложной цепи взаимодействия генетических механизмов и внешнего влияния окружающей среды, при этом по мере углубления знаний об организации генома человека появляется все больше данных о механизмах работы генов, ответственных за проявление физиологических и метаболических функций [6]. Аэробные возможности организма определяются функциональными возможностями разных механизмов, обеспечивающих перенос O₂ к тканям. Доставка кислорода является результатом тесной интеграции кислородсвязывающих свойств крови и кровообращения, деятельность которых координируется большим числом генов, вовлеченных в адаптацию организма к физическим нагрузкам [3]. Индивидуальные генетические особенности, обуславливающие адаптацию к гипоксическим воздействиям, могут в таком случае влиять и на уровень максимального потребления кислорода [2]. В этой связи представляет интерес изучение молекулярно-генетических структур, ответственных за метаболизм монооксида азота – сигнальной молекулы, обеспечивающий в организме нормальное протекание значительного количества биологических процессов.

Оксид азота (NO) – бесцветный газ молекулярной массой 30,01 г/моль, имеющий растворимость в воде 74 см³/дм³, показатель преломления – 1,0002697, температуру плавления – 163,6 °С, температуру кипения – 151,7 °С, образующийся в организме путем трансформации гуанидинового фермента полузаменимой

аминокислоты L-аргинина под воздействием ферментов семейства цитохром- P-450-подобных гемопротеидов – NO-синтаз с участием никотинамидадениндинуклеотида. Монооксид азота выполняет в организме ряд важнейших физиологических функций: вазодилататорную, нейромедиаторную, антиагрегантную, является фактором регуляции гемостаза, внутри- и межклеточным вторичным мессенджером, паракринным регулятором, регулирует деятельность сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, нервной системы и других физиологических систем, обладает свободнорадикальными и антиоксидантными свойствами, комплексы оксида азота (с тиолами, белками, углеводами, ионами металлов, гемами протеинов) непрерывно циркулируют в кровотоке, выполняя гуморальную регуляцию разных функций организма [41].

Образование оксида азота осуществляется группой ферментов (рис. 1): NO-синтаза I типа (нейрональная, конститутивная, nNOS) наиболее активна в нейронах мозжечка и в астроглии – представляет собой гомодимер, состоящий из двух одинаковых субъединиц с молекулярной массой 160 кДа. Синтаза монооксида азота II типа (макрофагальная, индуцибельная, iNOS) представляет собой гомодимер с молекулярной массой 130 кДа, а NO-синтаза III типа (эндотелиальная, конститутивная, eNOS) с молекулярной массой 133 кДа. Последние годы обращается внимание на образование данной изоформы в эн-

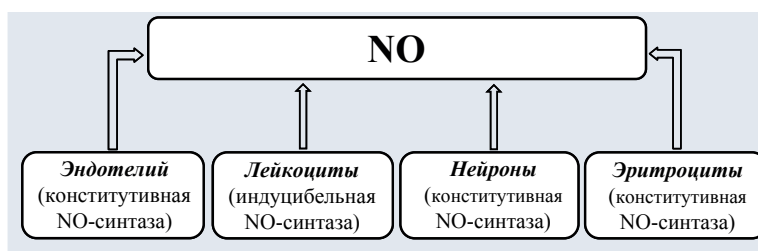


Рисунок 1. – Основные источники образования монооксида азота в организме

дотелии. Ген NO-синтазы I типа человека занимает регион 12q24.2-12q24.31 в хромосоме 12, ген II типа – 17q11 в хромосоме 17, ген III типа – 7q35-7q36 регион (рис 2. [29]) в хромосоме 7 [8].

Одним из перспективных молекулярно-генетических маркеров процессов транспорта кислорода в крови является полиморфизм гена эндотелиальной изоформы NO-синтазы. Регуляция активности гена эндотелиальной изоформы синтазы оксида азота представляет собой сложный процесс, в результате которого конечная концентрация этого фермента является следствием действия многих факторов, включая активность промоторного ответа, действие факторов, обеспечивающих разный период полужизни мРНК в ответ на различные физиологические стимулы [7]. Общее количество, образуемого в сутки NO, судя по уровню NO₃⁻, колеблется от 150 до 1000 мкмоль [39]. Образование NO эндотелием *in situ* или в культуре равно примерно 4 пмоль/кг белка/мин, что в пересчете на общую массу эндотелия 1,5 кг для организма человека составляет 1728 мкмоль/сут [18]. Оценка образования NO в организме (методом вдыхания стабильного изотопа кислорода 18O₂) показала, что скорость его образования составляет 0,38±0,06 мкмоль/кг/час, а общее суточное количество – 600-700 мкмоль [37].

В экзонах и интронах гена эндотелиальной синтазы оксида азота выявлен ряд полиморфных участков (таблица). Некоторые полиморфные локусы обуславливают разное проявление человеком физических качеств [1] и оказывают влияние на развитие ряда патологий [31]. Интерес представляет полиморфизм G894T (Glu298Asp, rs1799983), обуславливающий в 894 позиции в экзоне 7 замену гуанина тиминном, что ведет к замене в 298 позиции фермента NO-синтазы глутамина аспарагином и, соответственно, снижение базальной продукции оксида азота [26].

В связи с этим важным является изучение распределения частот аллелей и генотипов, а также физиологических и патогенетических особенностей полиморфизма G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота.

Характеристика полиморфного варианта G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота

Изучение распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма G894T проводится на разных популяционных выборках. Так, Sladowska-Kozłowska J. et al. [38] отмечает, что из 126 обследованных европейцев с первичной

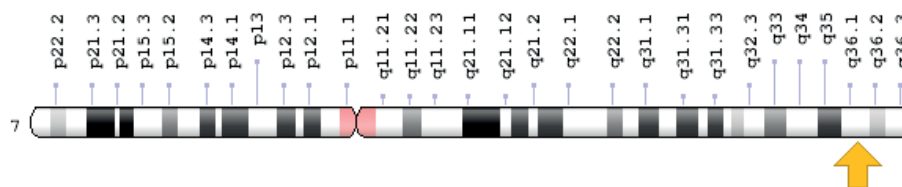


Рисунок 2. – Локализация гена эндотелиальной синтазы оксида азота в хромосоме 7 [29]

Таблица 1. – Наиболее известные полиморфные варианты гена эндотелиальной синтазы монооксида азота [30]

№	Полиморфизм	Позиция в хромосоме	Аллели	Генотипы	Частота минорного аллеля
1	rs11771443	150990599	C/T	CC; CT; TT	0,2319
2	rs1541861	151000245	A/C	AA; AC; CC	-
3	rs1799983	150999023	G/T	GG; GT; TT	0,197
4	rs1800779	150992855	A/G	AA; AG; GG	0,2502
5	rs1800780	151001791	A/G	AA; AG; GG	0,41
6	rs1800783	150992309	A/T	AA; AT; TT	0,332
7	rs1808593	151011214	G/T	GG; GT; TT	-
8	rs2070744	150992991	C/T	CC; CT; TT	0,2571
9	rs2853792	151002789	A/G	AA; AG; GG	-
10	rs2853796	151006827	G/T	GG; TT; TT	-
11	rs3918181	151004695	A/G	AA; AG; GG	0,2994
12	rs3918188	151005693	A/C	AA; AC; CC	0,2998
13	rs3918226	150993088	C/T	CC; CT; TT	0,04316
14	rs3918227	151003858	A/C	AA; AC; CC	0,05877
15	rs4496877	150983418	G/T	GG; GT; TT	0,2199
16	rs743507	151010400	A/G	AA; AG; GG	0,2443
17	rs753482	151009295	G/T	GG; GT; TT	0,1947
18	rs7830	151012483	A/C	AA; AC; CC	0,3632
19	rs891512	151011001	A/G	AA; AG; GG	0,1244

гипертензией генотип GG, GT и TT имеют 60, 53 и 13 чел., соответственно, при этом частота встречаемости аллеля T в данной исследуемой группе составляет 52,4%. В исследовании Zhang, G. P. et al. [44] при оценке распределения частот аллелей полиморфизма G894T у жителей Китая встречаемость генотипов GG, GT и TT составила 65,4, 26,5 и 8,1% в контрольной группе (n=262) и 46,2, 37,8 и 16,0% в группе лиц с аваскулярным некрозом головки бедренной кости (n=260). Частота встречаемости генотипов полиморфизма G894T у жителей Бразилии, имеющих диагноз «систолическая сердечная недостаточность», в исследовании Tardin O. M. et al. [40] составила 40, 48,3 и 11,7% для генотипов GG, GT и TT, соответственно, при этом распределение частот аллелей G и T было установлено как 64,1 к 35,8%.

Изучение распределения генотипов полиморфизма Glu298Asp у населения Египта (101 здоровый испытуемый и 104 человека с острым инфарктом миокарда) показало, что генотип GG встречается у 58,42% данной популяции, генотипы GT и TT – у 33,66 и 7,92%, соответственно, в то время как частоты аллелей данного полиморфного варианта составили 75,25 и 24,75% для G и T аллеля, при этом не обнаружено существенных взаимосвязей между уровнем NO в плазме крови и изучаемыми генотипами [13]. В исследовании

довании Gu Z. et al. [15] у жителей провинции Сычуань (Китай), страдающих остеопорозом (n=350), частота распределения генотипов GG, GT и TT составила 78,3, 19,1 и 2,6%, соответственно; для контрольной группы (n=350) данные параметры были определены как 90,6, 9,1 и 0,3%, а из результатов исследования следует, что генотип TT ассоциирован с повышенным риском развития остеопороза (ОШ=2,60, p<0,05).

Нами обследованы 79 здоровых молодых мужчин 18-24 лет на предмет распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта G894T [4; 5]. Распределение генотипов в исследуемой выборке не отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга. При изучении частот аллелей полиморфизма G894T установлено, что из 79 испытуемых у 93,7% в генотипе присутствует аллель G, в то время как аллель T встречается у 50,6% добровольцев. При оценке встречаемости генотипов полиморфизма G894T у обследуемых лиц нами было установлено, что гомозиготный доминантный генотип (GG) имеется у 49,4% выборки. Гетерозиготный генотип изучаемого полиморфизма был определен у 44,3% тестируемых лиц. Частота встречаемости рецессивного гомозиготного генотипа (TT) у данного контингента составляет всего 6,3%. Результаты свидетельствуют, что в данной выборке генотип TT встречается в 7,8 раза реже, чем генотип GG, и в 7,0 раза реже, чем генотип GT. При этом при сравнении наличия генотипов GG, GT, содержащих доминантный аллель G, с испытуемыми, имеющими гомозиготный рецессивный генотип TT, очевидно, что частота его встречаемости в 14,8 раза ниже, чем генотипов, имеющих доминантный аллель G. В свою очередь количество лиц, имеющих в генотипе рецессивный аллель T, практически равно числу добровольцев, обладающих доминантным гомозиготным генотипом GG. Таким образом, наши собственные результаты в целом сопоставимы с данными исследований, проводимых на других популяционных выборках. Интерес также представляет влияние разных сочетаний аллелей данного полиморфного локуса на протекание физиологических процессов, состояние здоровья и развитие ряда заболеваний у человека.

В литературе представлены противоречивые сведения о взаимосвязи аллелей полиморфизма G894T и содержанием NO в крови. Так, по данным Dias R.G. et al. [12], генотип TT полиморфизма G894T обуславливает увеличение протеолитической активности в эндотелиальных клетках, что ведет к снижению уровня функциональной eNOS и уменьшению уровня оксида азота, а в работе Sakar M. N. et al. [36] показано, что лица с TT-генотипом имеют статистически значимо более низкий уровень NO по сравнению с субъектами с GG- или GT-генотипами (p<0,05). В то же время в исследовании Maskawu A. M. et al. [25] установлено, что аллель T полиморфизма G894T ассоциирован с повышенным уровнем нитратов в плазме крови: содержание нитратов в плазме у лиц с генотипами GG, GT и TT составило 9,92±1,65, 12,11±1,04, 14,55±2,18

ммоль/мл, соответственно. В связи с этим необходимы дополнительные исследования со значительным количеством испытуемых для выяснения данного вопроса.

Многочисленные публикации последних лет свидетельствуют о том, что полиморфизм G894T ассоциирован с развитием ряда заболеваний и патологических состояний. В частности, установлена связь между данным полиморфным вариантом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Так, установлено, что полиморфизм G894T связан с повышенной толщиной комплекса интима-медиа каротидных артерий в правой сонной артерии [27]. Выявлена ассоциация генотипа TT со стенокардией (отношение шансов (ОШ) = 10,2; 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,51-68,8; p=0,025), в свою очередь установлена наиболее высокая встречаемость генотипа GT у лиц, имеющих в семье родственников с заболеваниями коронарных артерий [14]. Анализ литературных источников по базам данных Medline, Embase и Wangfang по состоянию на 1 января 2013 г. с участием 8547 пациентов и 9117 лиц контрольной группы показал, что генотип TT полиморфизма G894T в высокой степени связан с риском развития ишемического инсульта в сравнении с генотипами, имеющими аллель G (ОШ=1,25, 95% ДИ=1,09-1,42, p<0,001), что актуально в большей степени для азиатской расы, чем для европеоидной [16].

Мета-регрессионный анализ, посвященный установлению ассоциаций между эссенциальной гипертензией (ЭГ) и полиморфным вариантом G894T у этнической группы Хань (Китай), показал наличие положительной связи (ОШ=1,32, p<0,001), вместе с тем были выявлены географические различия во взаимосвязях между G894T и предрасположенностью к данному заболеванию. Так, у жителей южных регионов Китая указанный полиморфизм может быть связан с ЭГ (ОШ=1,59, p<0,001), а в северных регионах такой ассоциации не наблюдалось (ОШ=1,16, p=0,12) [21]. Мета-анализ по поиску взаимосвязей между G894T полиморфизмом и инфарктом миокарда, включивший 8229 случаев и 12839 лиц контроля, показал, что данный полиморфный вариант ассоциирован с возникновением указанной патологии сердца, в частности в гомозиготной модели (TT в сравнении с GG) ОШ=1,41, 95% ДИ=1,08-1,84, p=0,012, рецессивной модели (TT в сравнении с GT/GG) ОШ=1,35, 95% ДИ=1,06-1,70, p=0,014, доминантной модели (TT/GT в сравнении с GG) ОШ=1,18, 95% ДИ=1,04-1,34, p=0,009, при этом положительная статистически значимая связь (p<0,05) обнаружена у лиц, принадлежащих к азиатской популяции [24].

Анализ литературы, приведенный в исследовании Wang M. et al. [42], выявил, что аллель T полиморфизма G894T ассоциирован с развитием ишемического инсульта, в частности в доминантной (TT+GT в сравнении с GG; ОШ=1,256, 95% ДИ=1,066-1,480), кодоминантной (T в сравнении с G; ОШ=1,237, 95% ДИ=1,084-1,412) и рецессивной модели (TT в сравнении с GG+GT;

ОШ=1,257, 95% ДИ=1,094-1,446), при этом риск развития инсульта более выражен в доминантной и кодоминантной моделях, чем в рецессивной, в свою очередь при учете расовой принадлежности для азиатской популяции связь аллеля Т и инсульта была установлена в доминантной (ОШ=1,304, 95% ДИ=1,146-1,485) и кодоминантной (ОШ=1,326, 95% ДИ=1,175-1,496) моделях, также для жителей европейского региона данная ассоциация выявлена в доминантной (ОШ=1,206; 95% ДИ=1,074-1,354) и кодоминантной (ОШ=1,155; 95% ДИ=1,058-1,260) моделях. В исследовании Saini V. et al. [35] частота аллеля Т полиморфизма Glu298Asp была выше у лиц с ишемической болезнью сердца (14,0%) в сравнении с группой пациентов с сахарным диабетом в сочетании с ишемической болезнью сердца (5,4%) и контролем (6,0%), при этом уровень NO для данных групп составил 10,25, 13,89 и 16,78 ммоль/л, соответственно. В проведенном Zhang K. et al. [45] мета-анализе, включавшем 2994 случая ишемической болезни сердца и 3130 человек контрольной группы в азиатской популяции, выявлено, что аллель Т полиморфизма G894T ассоциирован с развитием ишемической болезни сердца (ОШ=1,52, 95% ДИ=1,37-1,69), в частности повышенный риск наблюдался как в восточном (ОШ=1,54, 95%, 1,35-1,76), так и в западном регионе (ОШ=1,48, 95% ДИ=1,24-1,77).

Установлена ассоциация полиморфизма G894T и заболеваний мочеполовой системы. Так, в исследовании Polat F. et al. [32] распределение генотипов GT и TT полиморфизма G894T гена eNOS у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, статистически значимо отличалось от такового в контрольной группе (генотип GT – ОШ: 0,185, ДИ: 0,078-0,439, $p=0,0001$; генотип TT – ОШ: 0,324, ДИ: 0,106-0,990, $p=0,026$), кроме того, частота Т аллеля была значительно выше у пациентов с раком мочевого пузыря (51%), чем в контрольной группе (40%), что свидетельствует об участии данного полиморфного варианта в развитии означенной патологии. Установлена ассоциация между полиморфизмом G894T и развитием эректильной дисфункции, в частности у уроженцев европейского (GG+GT в сравнении с TT: ОШ=0,92, 95% ДИ=0,86-0,97) и азиатского (GG+GT в сравнении с TT: ОШ=0,24, 95% ДИ=0,07-0,85) региона [11]. Обнаружена связь аллеля Т полиморфизма G894T с развитием метаболического синдрома (ОШ=1,64, 95% ДИ=1,05-2,56, $p=0,02$) и эректильной дисфункции (ОШ=1,76, 95% ДИ=1,11-2,80, $p=0,01$), кроме того, лица-носители аллеля Т имеют более низкие баллы по анкете МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции) и больше компонентов метаболического синдрома в сравнении с носителями аллеля G ($p<0,01$) [20]. Логистическая регрессия, проведенная Safarinejad M. R. et al. [33], показала взаимосвязь между эректильной дисфункцией аллелем Т (ОШ=3,87, 95% ДИ=2,53-4,87; $p=0,001$), а также более высокую распространенность генотипов GT (ОШ=1,72, 95% ДИ=1,24-2,83; $p=0,037$) и TT (ОШ=3,42, 95% ДИ=2,42-4,26; $p=0,001$) у лиц

с данной патологией в сравнении с контрольной группой. Исследование Safarinejad M. R. et al. [34] установило, что генотип TT преобладает у мужчин с бесплодием (0,131) в сравнении со здоровыми лицами (0,006) (ОШ=3,62, 95% ДИ=2,68-4,87, $p=0,001$).

Выявлена связь между полиморфизмом G894T и сахарным диабетом. В работе Atay A. E. et al. [10] показано, что у пациентов, имеющих аллель Т в генотипе (GT, TT), концентрация NO ниже, чем в группе лиц, имеющих гомозиготный доминантный генотип GG (10,56 и 12,73, соответственно, $p<0,021$). В исследовании Angeline T. et al. [9] представлены данные об ассоциации полиморфизма G894T и сахарного диабета у жителей южных регионов Индии: наличие мутантного генотипа (GT/TT) встречалось в 7,2 раза чаще у лиц с указанной патологией, чем в контрольной группе (95% ДИ=4,09-12,71), при этом у пациентов ($n=100$) и в группе контроля ($n=160$) встречаемость генотипа GG составила 25,0 и 71,6%, генотипа GT – 55,0 и 29,4%, генотипа TT – 20 и 0%, соответственно, а частота распределения аллелей G/T у всего контингента испытуемых составила 0,73/0,27.

Выявлены также взаимосвязи между полиморфизмом G894T и рядом других заболеваний. Так, проведенный Liu S. et al. [23] мета-анализ показывает связь полиморфизма G894T с риском развития болезни Альцгеймера в сверхдоминантной модели сравнения (GG+TT в сравнении с GT (отношение шансов (ОШ)=1,18; 95% доверительный интервал (ДИ)=1,04-1,35; $p=0,010$). У лиц, страдающих избыточной массой тела, Т аллель полиморфизма G894T гена NOS3 повышает риск развития гипертонии [43]. Установлен повышенный риск развития ожирения при наличии генотипа TT G894T (ОШ=2,62, $p=0,04$), при этом гендерный анализ показывает, что у мужчин, страдающих избыточной массой тела, данный генотип встречается значительно чаще в сравнении с контрольной группой (9,9% против 2,9%, $p=0,01$) [28].

В исследовании Koskela S. et al. [19] установлено, что гомозиготный генотип по мутантному гену (TT) был связан с тяжестью развития острого поражения почек у лиц, инфицированных вирусом Пуумала, при этом данные субъекты имели более высокий уровень креатинина в плазме в сравнении с GT- и GG-носителями (на 66,3 и 158,7%, соответственно), более высокий гематокрит (у носителей TT на 11,4% выше, чем у GG и GT), повышенное содержание лейкоцитов (на 30,3% у лиц с генотипом TT против GG и GT), а также более длительный период выздоровления (на 33,3%). В работе Iordanidou M. et al. [17] отмечено, что у детей с бронхиальной астмой носители генотипа TT (G894T) имели более высокие изменения объема форсированного выдоха при применении кортикостероидов и бета-адреностимуляторов по сравнению с носителями генотипа GG (соответственно, $21,9\pm 3,8$ и $1,6\pm 1,9\%$, $p<0,001$). Результаты исследования Liu L. et al. [22] свидетельствуют о том, что генотип GG ассоциирован с высоким риском возник-

новения внутричерепных аневризм (в сравнении с GT+TT: ОШ=1,897, 95% ДИ=1,023-3,519, $p=0,04$).

Выводы

1. Полиморфный вариант G894T ассоциирован с развитием целого ряда патологий, что обуславливает необходимость изучения распре-

деления его частот аллелей и генотипов у населения Республики Беларусь с целью превентивной диагностики заболеваний.

2. Молекулярно-генетические исследования, направленные на изучение особенностей данного полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота, важны для понимания формирования кислородзависимых процессов в организме.

Литература

1. Ахметов, И. И. Молекулярная генетика спорта / И. И. Ахметов. – М. : Советский спорт, 2009. – 268 с.

2. Бондарева, Э. А. Поиск ассоциаций G/A – полиморфизма гена EPAS1 с уровнем максимального потребления кислорода у российских спортсменов / Э. А. Бондарева, А. Н. Блеер, Е. З. Година // Физиология человека. – 2016. – Т. 42, № 3. – С. 120-124.

3. Глазачев, О. С. Особенности реактивности сосудов микроциркуляторного русла практически здоровых людей при моделировании острой умеренной гипоксии и гипероксии / О. С. Глазачев, Е. И. Дудник // Физиология человека. – 2013. – Т. 39, № 4. – С. 74-81.

4. 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.

5. 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.

6. Ильютик, А. В. Алгоритм определения спортивной специализации конькобежцев на основе результатов анализа полиморфизма генов ACE, NOS3, BDKRB2, ACTN3, PPARC, CYP17A1 / А. В. Ильютик [и др.] // Мир спорта. – 2015. – № 4. – С. 49-55.

7. Кравченко, Н. А. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Н. А. Кравченко, Н. В. Ярьмыш // Цитология и генетика. – 2008. – Т. 42, № 4. – С. 69-80.

8. Сайфутдинов, Р. Г. Роль оксида азота при заболеваниях внутренних органов (обзор литературы) / Р. Г. Сайфутдинов // Вестн. соврем. клин. мед. – 2009. – Т. 2, № 3. – С. 48-53.

9. Angeline, T. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (G894T) and diabetes mellitus (type II) among South Indians [Electronic resource] / T. Angeline [et al.] // Oxid Med Cell Longev. – 2011. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3216347/>. – Access date : 31.03.2016.

10. Atay, A. E. The association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and serum nitric oxide concentration with microalbuminuria in patients with gestational diabetes / A. E. Atay [et al.] // Clin Nephrol. – 2014. – Vol. 81. – P. 105-111.

11. Dai, F. An Updated Meta-Analysis of the Effects of the Endothelial Nitric Oxide synthase Gene G894T Polymorphism and Erectile Dysfunction Risk / F. Dai [et al.] // Cell Biochem Biophys. – 2016. – Vol. 72, № 3. – P. 821-828.

12. Dias, R. G. Genetics and cardiovascular system : influence of human genetic variants on vascular function

References

1. Ahmetov, I. I. Molekulyarnaya genetika sporta / I. I. Ahmetov. – M. : Sovetskiy sport, 2009. – 268 s.

2. Bondareva, E. A. Poisk assotsiatsiy G/A – polimorfizma gena EPAS1 s urovnem maksimalnogo potrebleniya kisloroda u rossiyskih sportsmenov / E. A. Bondareva, A. N. Bleer, E. Z. Godina // Fiziologiya cheloveka. – 2016. – T. 42, № 3. – S. 120-124.

3. Glazachev, O. S. Osobennosti reaktivnosti sudov mikrotsirkulyatornogo rusla prakticheski zdorovykh lyudey pri modelirovaniy ostroy umerennoy gipoksii i giperoksii / O. S. Glazachev, E. I. Dudnik // Fiziologiya cheloveka. – 2013. – T. 39. – S. 74-81.

4. Zinchuk, V. V. Raspredeleniye chastot alleley i genotipov polimorfnykh variantov G894T i T786C gena endotelialnoy sintazy oksida azota u muzhchin / V. V. Zinchuk, D. D. Zhadko, T. L. Stepuro, N. V. Glutkina // Novosti med.-biol. nauk. – 2016. – T. 4, № 3. – S. 17-21.

5. Zinchuk, V. V. Chastoty alleley i genotipov polimorfizma G894T u zdorovykh lits muzhskogo pola / V. V. Zinchuk, D. D. Zhadko, N. V. Glutkina // Disfunktsiya endoteliya : eksperimentalnyye i klinicheskiye issledovaniya : materialy IX Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Vitebsk, 27 maya 2016 g. / Vit. gos. med. un-t ; redkol. : S. S. Lazuko [i dr.]. – Vitebsk : VGMU, 2016. – S. 25-28.

6. Ilyutik, A. V. Algoritm opredeleniya sportivnoy spetsializatsii konkobezhcev na osnove rezultatov analiza polimorfizma genov ACE, NOS3, BDKRB2, ACTN3, PPARC, CYP17A1 / A. V. Ilyutik [i dr.] // Mir sporta. – 2015. – № 4. – S. 49-55.

7. Kravchenko, N. A. Regulyatsiya ekspressii endotelialnoy NO-sintazy i disfunktsiya sosudistogo endoteliya pri serdechno-sosudistoy patologii / N. A. Kravchenko, N. V. Yarmysh // Tsitologiya i genetika. – 2008. – T. 42, № 4. – S. 69-80.

8. Sayfutdinov, R. G. Rol oksida azota pri zabolevaniyakh vnutrennih organov (obzor literatury) / R. G. Sayfutdinov // Vestn. sovrem. klin. med. – 2009. – T. 2, № 3. – S. 48-53.

9. Angeline, T. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (G894T) and diabetes mellitus (type II) among South Indians [Electronic resource] / T. Angeline [et al.] // Oxid Med Cell Longev. – 2011. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3216347/>. – Access date : 31.03.2016.

10. Atay, A. E. The association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and serum nitric oxide concentration with microalbuminuria in patients with gestational diabetes / A. E. Atay [et al.] // Clin Nephrol. – 2014. – Vol. 81. – P. 105-111.

11. Dai, F. An Updated Meta-Analysis of the Effects of the Endothelial Nitric Oxide synthase Gene G894T Polymorphism and Erectile Dysfunction Risk / F. Dai [et al.] // Cell Biochem Biophys. – 2016. – Vol. 72, № 3. – P. 821-828.

12. Dias, R. G. Genetics and cardiovascular system: influence of human genetic variants on vascular function / R. G. Dias, M. M. Gowdak, A. C. Pereira // Genes Nutr 2011.

- / R. G. Dias, M.M. Gowdak, A.C. Pereira // *Genes Nutr.* – 2011. – Vol. 6. – P. 55-62.
13. Gad, M. Z. Endothelial nitric oxide synthase (G894T) gene polymorphism in a random sample of the Egyptian population : comparison with myocardial infarction patients / M. Z. Gad [et al.] // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2012. – Vol. 16 – P. 695-700.
14. García-González, I. G894T (NOS3) and G1958A (MTHFD1) gene polymorphisms and risk of ischemic heart disease in Yucatan, Mexico / I. García-González [et al.] // *Clin Investig Arterioscler.* – 2015. – Vol. 27, № 2. – P. 64-73.
15. Gu, Z. Promoter polymorphism T-786C, 894G→T at exon 7 of endothelial nitric oxide synthase gene are associated with risk of osteoporosis in Sichuan region male residents / Z. Gu, Y. Zhang, G. Qiu // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2015. – Vol. 8, № 11. – P. 15270-15274.
16. Guo, X. Endothelial nitric oxide (eNOS) gene G894T and VNTR polymorphisms are closely associated with the risk of ischemic stroke development for Asians : meta-analysis / X. Guo // *Mol Biol Rep.* – 2014. – Vol. 41, № 4. – P. 2571-2583.
17. Iordanidou, M. G894T polymorphism of eNOS gene is a predictor of response to combination of inhaled corticosteroids with long-lasting β 2-agonists in asthmatic children / M. Iordanidou [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2012. – Vol. 13, № 12. – P. 1363-1372.
18. Kelm, M. Nitric oxide metabolism and breakdown / M. Kelm // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 1999. – № 1411. – P. 273-289.
19. Koskela, S. Endothelial Nitric Oxide Synthase G894T Polymorphism Associates with Disease Severity in Puumala Hantavirus Infection / S. Koskela [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 11. – e0142872. – doi: 10.1371/journal.pone.0142872.
20. Lee, Y.C. The association of G894T polymorphism with metabolic syndrome and erectile dysfunction / Y.C. Lee [et al.] // *J Sex Med.* – 2012. – Vol. 9. – P. 837-843.
21. Liu, J. The association between endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and hypertension in Han Chinese : a case-control study and an updated meta-analysis / J. Liu [et al.] // *Ann Hum Biol.* – 2015. – Vol. 42, № 2. – P. 184-194.
22. Liu, L. Association of G-894T and T-786C polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene with sporadic intracranial aneurysms / L. Liu [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2013. – Vol. 33, № 12. – P. 1733-1737.
23. Liu, S. The nitric oxide synthase 3 G894T polymorphism associated with Alzheimer's disease risk : a meta-analysis [Electronic resource] / S. Liu [et al.] // *Sci Rep.* – 2015. – Vol. 5. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4559797/>. – Access date : 21.10.2016.
24. Luo, J. Q. Endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and myocardial infarction : a meta-analysis of 34 studies involving 21068 subjects / J. Q. Luo [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 1. – e: 87196. – doi: 10.1371/journal.pone.0087196.
25. Mackawy, A. M. Association of the endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism with the risk of nephropathy in Qassim region, Saudi Arabia – A pilot study / A. M. Mackawy, A. A. Khan, M. S. Badawy // *Meta Gene.* – 2014. – Vol. 2. – P. 392-402.
26. 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.
27. Martínez-Godínez, Á. Carotid and brachial intima- – Vol. 6. – P. 55-62.
13. Gad, M. Z. Endothelial nitric oxide synthase (G894T) gene polymorphism in a random sample of the Egyptian population : comparison with myocardial infarction patients / M. Z. Gad [et al.] // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2012. – Vol. 16. – P. 695-700.
14. García-González, I. G894T (NOS3) and G1958A (MTHFD1) gene polymorphisms and risk of ischemic heart disease in Yucatan, Mexico / I. García-González [et al.] // *Clin Investig Arterioscler.* – 2015. – Vol. 27, № 2. – P. 64-73.
15. Gu, Z. Promoter polymorphism T-786C, 894G→T at exon 7 of endothelial nitric oxide synthase gene are associated with risk of osteoporosis in Sichuan region male residents / Z. Gu, Y. Zhang, G. Qiu // *Int J Exp Pathol.* – 2015. – Vol. 8. – P. 15270-15274.
16. Guo, X. Endothelial nitric oxide (eNOS) gene G894T and VNTR polymorphisms are closely associated with the risk of ischemic stroke development for Asians: meta-analysis of epidemiological studies / X. Guo // *Mol Biol Rep.* – 2014. – Vol. 41, № 4. – P. 2571-2583.
17. Iordanidou, M. G894T polymorphism of eNOS gene is a predictor of response to combination of inhaled corticosteroids with long-lasting β 2-agonists in asthmatic children / M. Iordanidou [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2012. – Vol. 13. – P. 1363-1372.
18. Kelm, M. Nitric oxide metabolism and breakdown / M. Kelm // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 1999. – № 1411. – P. 273-289.
19. Koskela, S. Endothelial Nitric Oxide Synthase G894T Polymorphism Associates with Disease Severity in Puumala Hantavirus Infection / S. Koskela [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 11. – e0142872. – doi: 10.1371/journal.pone.0142872.
20. Lee, Y. C. The association of eNOS G894T polymorphism with metabolic syndrome and erectile dysfunction / Y. C. Lee [et al.] // *J Sex Med.* – 2012. – Vol. 9, № 3. – P. 837-843.
21. Liu, J. The association between endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and hypertension in Han Chinese : a case-control study and an updated meta-analysis / J. Liu [et al.] // *Ann Hum Biol.* – 2015. – Vol. 42, № 2. – P. 184-194.
22. Liu, L. Association of G-894T and T-786C polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene with sporadic intracranial aneurysms / L. Liu [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2013. – Vol. 33, № 12. – P. 1733-1737.
23. Liu, S. The nitric oxide synthase 3 G894T polymorphism associated with Alzheimer's disease risk : a meta-analysis [Electronic resource] / S. Liu [et al.] // *Sci Rep.* – 2015. – Vol. 5. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4559797/>. – Access date : 21.10.2016.
24. Luo, J. Q. Endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and myocardial infarction: a meta-analysis of 34 studies involving 21,068 subjects / J. Q. Luo [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 1. – e: 87196. – doi: 10.1371/journal.pone.0087196.
25. Mackawy, A. M. Association of the endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism with the risk of diabetic nephropathy in Qassim region, Saudi Arabia – A pilot study / A. M. Mackawy, A. A. Khan, M. S. Badawy // *Meta Gene.* – 2014. – Vol. 2. – P. 392-402.
26. 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.
27. Martínez-Godínez, Á. Carotid and brachial intima-

27. Martínez-Godínez, Á. Carotid and brachial intima-media thickness of the allelic variants G894T and T-789C of eNOS in systemic sclerosis patients / Á. Martínez-Godínez [et al.] // *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* – 2015. – Vol. 53, №1. – P. 46-52.
28. Nasr, H. B. Functional G894T (rs1799983) polymorphism and intron-4 VNTR variant of nitric oxide synthase (NOS3) gene are susceptibility biomarkers of obesity among Tunisians / H. B. Nasr // *Obes Res Clin Pract.* – 2015. – Vol. 15. – P. 62-69.
29. NOS3 cytogenetic location [Electronic resource] / U. S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Library of Medicine; Genetics Home Reference – 2016. – Mode of access : <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/NOS3#location>. – Access date: 24.10.2016.
30. NOS3 polymorphisms [Electronic resource] // SHPedia – 2016. – Mode of access : <https://www.snpedia.com/index.php/NOS3>. – Access date: 24.10.2016.
31. Oliveira-Paula, G. H. Endothelial nitric oxide synthase : From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms / G. H. Oliveira-Paula, R. Lacchini, J. E. Tanus-Santos // *Gene.* – 2016. – Vol. 575, № 2. – P. 584-599.
32. Polat, F. T-786C, G894T, and intron 4 VNTR (4a/b) polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene in bladder cancer cases / F. Polat [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 16, № 6. – P. 2199-2202.
33. Safarinejad, M. R. Association of the T-786C, G894T and 4a/4b polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene with vasculogenic erectile dysfunction in Iranian subjects / M. R. Safarinejad [et al.] // *BJU Int.* – 2011. – Vol. 107. – P. 1994-2001.
34. Safarinejad, M. R. The role of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) T-786C, G894T, and 4a/b gene polymorphisms in the risk of idiopathic male infertility / M. R. Safarinejad, N. Shafiei, S. Safarinejad // *Mol Reprod Dev.* – 2010. – Vol. 77. – P. 720-727.
35. Saini, V. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp (G894T) gene polymorphism in coronary artery disease patients with type 2 diabetes mellitus / V. Saini, M. K. Bhatnagar, J. Bhattacharjee // *Diabetes Metab Syndr.* – Vol. 6, № 2. – P. 106-109.
36. Sakar, M.N. Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and serum nitric oxide levels in patients with preeclampsia and gestational hypertension / M. N. Sakar [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28, № 16. – P. 1907-1911.
37. Sakinis, A. An 18 oxygen inhalation method for determination of total body formation of nitric oxide in humans / A. Sakinis, L. Jungersten, A. Wennmalm // *Clin. Physiol.* – 1999. – Vol. 19, № 6. – P. 504-509.
38. Śladowska-Kozłowska, J. Associations of the eNOS G894T gene polymorphism with target organ damage in children with newly diagnosed primary hypertension / J. Śladowska-Kozłowska [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2015. – Vol. 30, № 12. – P. 2189-2197.
39. Tannenbaum, S. Nitrate and nitrite : origin in humans / S. Tannenbaum // *Science.* – 1994. – № 205. – P. 1333-1335.
40. Tardin, O. M. 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.
41. Vasudevan, D. Nitric oxide, the new architect of epigenetic landscapes / D. Vasudevan, R. C. Bovee, D. D. Thomas // *Nitric Oxide.* – 2016. – № 59. – P. 54-62.
42. Wang, M. Association of G894T polymorphism in endothelial nitric oxide synthase gene with the risk of ischemic media thickness of the allelic variants G894T and T-789C of eNOS in systemic sclerosis patients / Á. Martínez-Godínez [et al.] // *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* – 2015. – Vol. 53, № 1. – P. 46-52.
28. Nasr, H. B. Functional G894T (rs1799983) polymorphism and intron-4 VNTR variant of nitric oxide synthase (NOS3) gene are susceptibility biomarkers of obesity among Tunisians / H. B. Nasr // *Obes Res Clin Pract.* – 2015. – Vol. 15. – P. 62-69.
29. NOS3 cytogenetic location [Electronic resource] / U. S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Library of Medicine; Genetics Home Reference – 2016. – Mode of access : <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/NOS3#location>. – Access date : 24.10.2016.
30. NOS3 polymorphisms [Electronic resource] / SHPedia – 2016. – Mode of access : <https://www.snpedia.com/index.php/NOS3>. – Access date : 24.10.2016.
31. Oliveira-Paula, G. H. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms / G. H. Oliveira-Paula, R. Lacchini, J. E. Tanus-Santos // *Gene.* – 2016. – Vol. 575, № 2. – P. 584-599.
32. Polat, F. T-786C, G894T, and intron 4 VNTR (4a/b) polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene in bladder cancer cases / F. Polat [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2015. – Vol. 16, № 6. – P. 2199-2202.
33. Safarinejad, M. R. Association of the T-786C, G894T and 4a/4b polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene with vasculogenic erectile dysfunction in Iranian subjects / M. R. Safarinejad [et al.] // *BJU Int.* – 2011. – Vol. 107. – P. 1994-2001.
34. Safarinejad, M. R. The role of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) T-786C, G894T, and 4a/b gene polymorphisms in the risk of idiopathic male infertility / M. R. Safarinejad, N. Shafiei, S. Safarinejad // *Mol Reprod Dev.* – 2010. – Vol. 77, № 8. – P. 720-727.
35. Saini, V. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp (G894T) gene polymorphism in coronary artery disease patients with type 2 diabetes mellitus / V. Saini, M. K. Bhatnagar, J. Bhattacharjee // *Diabetes Metab Syndr.* – Vol. 6, № 2. – P. 106-109.
36. Sakar, M. N. Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and serum nitric oxide levels in patients with preeclampsia and gestational hypertension / M. N. Sakar [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28, № 16. – P. 1907-1911.
37. Sakinis, A. An 18 oxygen inhalation method for determination of total body formation of nitric oxide in humans / A. Sakinis, L. Jungersten, A. Wennmalm // *Clin. Physiol.* – 1999. – Vol. 19, № 6. – P. 504-509.
38. Śladowska-Kozłowska, J. Associations of the eNOS G894T gene polymorphism with target organ damage in children with newly diagnosed primary hypertension / J. Śladowska-Kozłowska [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2015. – Vol. 30, № 12. – P. 2189-2197.
39. Tannenbaum, S. Nitrate and nitrite: origin in humans / S. Tannenbaum // *Science.* – 1994. – № 205. – P. 1333-1335.
40. Tardin, O. M. 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.
41. Vasudevan, D. Nitric oxide, the new architect of epigenetic landscapes / D. Vasudevan, R. C. Bovee, D. D. Thomas // *Nitric Oxide.* – 2016. – № 59. – P. 54-62.
42. Wang, M. Association of G894T polymorphism in endothelial nitric oxide synthase gene with the risk of ischemic stroke : A meta-analysis / M. Wang [et al.] // *Biomed Rep.* –

stroke : A meta-analysis / M. Wang [et al.] // Biomed Rep. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 144-150.

43. Wrzosek, M. Impact of obesity and nitric oxide synthase gene G894T polymorphism on essential hypertension / M. Wrzosek [et al.] // J Physiol Pharmacol. – 2015. – Vol. 66, № 5. – P. 681-689.

44. Zhang, G. P. 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.

45. Zhang, K. The G894T polymorphism on endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased coronary heart disease among Asia population : evidence from a Meta-analysis / K. Zhang [et al.] // Thromb Res. – 2012. – Vol. 130, № 2. – P. 192-197.

2013. – Vol. 1, № 1. – P. 144-150.

43. Wrzosek, M. Impact of obesity and nitric oxide synthase gene G894T polymorphism on essential hypertension / M. Wrzosek [et al.] // J Physiol Pharmacol. – 2015. – Vol. 66, № 5. – P. 681-689.

44. Zhang, G. P. 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.

45. Zhang, K. The G894T polymorphism on endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased coronary heart disease among Asia population : evidence from a Meta-analysis / K. Zhang [et al.] // Thromb Res. – 2012. – Vol. 130, № 2. – P. 192-197.

ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE POLYMORPHISM PART 1. POLYMORPHIC G894T (GLU298ASP, RS1799983) VARIANT

Zhadko D. D., Zinchuk V. V.

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

Objective. To analyze our experience and literature sources about endothelial nitric monoxide synthase gene G894T polymorphisms and the distribution of allele and genotype frequencies.

Results. The physiological and pathogenic value of polymorphism of endothelial nitric oxide synthase and the role in aerobic processes are being discussed.

Conclusions. Polymorphic G894T (Glu298Asp, rs1799983) variant is associated with the development of a number of pathologies, which necessitates the study of the distribution of allele and genotype frequencies in population of the Republic of Belarus in order to make a preventive diagnosis of diseases. Molecular genetic studies aimed at studying peculiarities of the given endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism are important to understand oxygen-dependent processes in the organism.

Keywords: endothelial nitric monoxide synthase, genetic polymorphism.

Поступила: 16.11.2016

Отрецензирована: 30.12.2016