

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ МОНООКСИДА АЗОТА. ЧАСТЬ 2. ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ T786C, 4A/B

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

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

**Введение.** Полиморфизм T786C, а также полиморфизм переменного числа tandemных повторов в 4-м интроне (4a/b) гена эндотелиальной синтазы монооксида азота имеют важное значение в процессах образования NO в организме.

**Цель.** Провести анализ литературы и собственных данных по распределению частот аллелей и генотипов, а также физиологических и патогенетических особенностей полиморфизмов T786C и 4a/b.

**Материал и методы.** Для проведения анализа литературы была отобрана 41 научная публикация (2 отечественных и 39 зарубежных) за период с 2009 по 2016 гг.

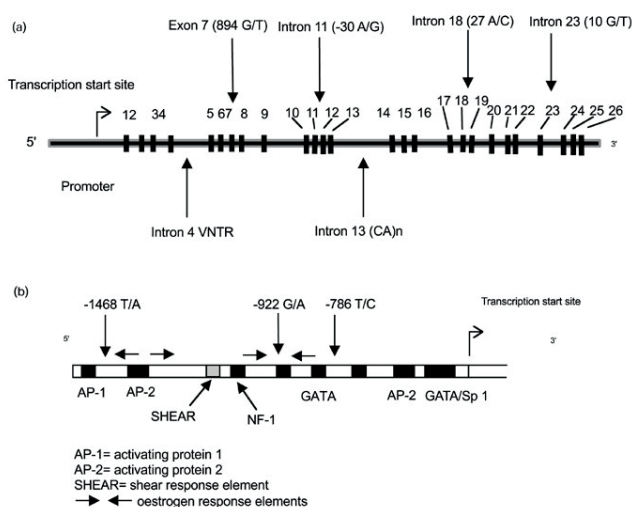
**Результаты.** Полиморфные варианты T786C и 4a/b эндотелиальной синтазы монооксида азота связаны с развитием ряда патологий и проявлением физиологических функций в организме.

**Выводы.** Определенное распределение частот аллелей и генотипов полиморфизмов T786C и 4a/b лежит в основе развития ряда заболеваний. Изучение особенностей полиморфных вариантов T786C и 4a/b важно для понимания механизмов, формирующих кислородный гомеостаз в организме.

**Ключевые слова:** эндотелиальная синтаза монооксида азота, генетический полиморфизм.

### Введение

Важное значение в процессах образования NO имеет полиморфизм гена эндотелиальной синтазы монооксида азота T786C (rs2070744), опосредующий замещение в позиции 786 тимина цитозином, что ведет к уменьшению продукции эндотелиального NO [1], а также полиморфизм переменного числа tandemных повторов в 4-м интроне (4a/b), включающий два аллеля, где больший аллель – «4b» – имеет 5 повторов по 27 пар нуклеотидов (GAAGTCTAGACCTGCTGC [A/G] GGGGTGAG), при этом в первых трех 19-е азотистое основание – аденин, в двух последних – гуанин, а меньший аллель «4a» включает только 4 повтора, из которых первые два имеют 19-е азотистое основание – аденин, последние же два – гуанин, при этом генотипу 4b/4b соответствует высокий уровень базального NO, а у лиц с 4a/4a-генотипом уровень NO значимо ниже, гетерозиготы занимают промежуточное положение [2] (рисунок).



**Рисунок.** – Полиморфизмы и сайты связывания факторов транскрипции гена эндотелиальной синтазы монооксида азота [41]  
(a) – локализация полиморфного варианта 4a/b (Intron 4 VNTR);  
(b) – локализация полиморфного варианта T786C (-786T/C)

В этой связи важным является изучение распределения частот аллелей и генотипов, физиологических и патогенетических особенностей полиморфизмов T786C и 4a/b гена эндотелиальной синтазы монооксида азота.

### Характеристика полиморфного локуса T786C гена эндотелиальной синтазы монооксида азота

Значительное количество исследований посвящено изучению распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма T786C в связи с возможностью прогнозирования предрасположенности к ряду заболеваний. Так, в исследовании Z. Gu et al. [3] показано, что частота распределения генотипов TT, TC и CC полиморфизма T786C у лиц, страдающих остеопорозом (n=350), составила 79,7, 18,6 и 1,7%, соответственно, у испытуемых контрольной группы – 92,0, 8,0 и 0%, в свою очередь частота распределения аллеля С в группе остеопороза была определена как 8,5%, в то время как в контрольной группе – 3,9%, при этом результаты исследования свидетельствуют о том, что генотип CC ассоциирован с риском развития остеопороза (ОШ=2,68, 95% ДИ=0,92-1,37). В работе D. Krishnaveni et al. [4] распределение генотипов TT, TC и CC у лиц, страдающих раком желудка (n=150), составило 2,0, 8,0 и 90,0%, в то время как в контрольной группе – 14,67, 19,33% и 66,0%, соответственно, при этом частота аллелей T/C была установлена 6/94 и 24/76% для экспериментальной и контрольной групп, соответственно. Согласно полученным нами данным [5, 6], частота аллелей T и C полиморфизма T786C установлена у 84,8 и 63,3% испытуемых, соответственно. При этом оценка распределения частот генотипов у лиц, участвовавших в исследовании, показала, что гомозиготный генотип, включающий два доминантных аллеля T, присутствует у 36,7% обследуемых. Гетерозиготный генотип полиморфизма T786C у данного контингента встречается в 48,1% случаев от всех изучаемых

образцов крови, а генотип, имеющий два рецессивных аллеля С, всего у 15,2% мужчин данной выборки. Следует отметить, что у изучаемой когорты количество генотипов, имеющих аллель Т (ТТ, ТС), в 5,6 раза больше, чем генотипа СС. В свою очередь гомозиготный доминантный генотип ТТ наблюдается в 1,7 раза реже, чем генотипы, имеющие аллель С. В целом гетерозиготный генотип полиморфизма Т786С у обследуемых встречается в 1,3 раза чаще, чем гомозиготный доминантный генотип, и в 3,2 раза чаще, чем гомозиготный рецессивный генотип.

Определенные сочетания аллелей и генотипов обуславливают развитие ряда патологий. Так, выявлены ассоциации между полиморфным вариантом Т786С и состоянием сердечно-сосудистой системы. В частности, гомозиготный генотип СС полиморфизма Т786С обуславливает более высокие значения систолического и диастолического артериального давления в сравнении с носителями других вариантов у молодых здоровых лиц [7]. Установлено, что плазменная концентрация NO выше у лиц, гомозиготных по аллелю С в сравнении с носителями генотипов ТТ и ТС [8]. Мета-анализ, включивший 2836 случая ишемического инсульта и 3354 человека контрольной группы, показал, что риск острого нарушения мозгового кровообращения с повреждением тканей мозга значительно повышен у европейцев, имеющих генотип СС в сравнении с ТТ (ОШ=0,53, 95% ДИ = 0,29-0,98,  $p=0,160$ ), а также у афро-американцев – носителей аллеля С – при сопоставлении с Т-носителями (OR=0,42, 95% ДИ=0,21-0,87), кроме того, было отмечено значительное увеличение риска возникновения данной патологии у представителей азиатской популяции также в модели С–Т (ОШ=1,14, 95% ДИ=1,02-1,28,  $p=0,990$ ), в свою очередь стратифицированный анализ среднего возраста выявил, что носители аллеля С в возрасте 60-65 лет (без учета гетерогенности) входят в группу риска по указанному заболеванию в сравнении с носителями аллеля Т (ОШ=1,16, 95% ДИ=1,03-1,31) [9].

Полиморфизм Т786С ассоциирован с развитием атеросклероза во взаимосвязи с гендерными и возрастными изменениями: у женщин с генотипом ТТ в возрасте <65 лет были установлены более низкие значения индекса аугментации, скорректированного для стандартной частоты сердечных сокращений 75 ударов в минуту, в свою очередь у лиц женского пола в возрасте  $\geq 65$  лет наблюдалась меньшая скорость пульсовой волны «плечо-голеностоп» в сравнении с пациентками, имеющими в генотипе аллель С, для данных возрастных групп, соответственно; в то же время у мужчин с генотипом ТТ в возрасте <65 лет выявлены более высокие значения пульсового давления, а у испытуемых мужского пола в возрасте  $\geq 65$  лет обнаружено более высокое соотношение альбумин/креатинин и коэффициент соотношения холестерина липопротеидов низкой/липопротеидов высокой плотности в сравнении с лицами с генотипами ТС и СС [10]. Выявлено, что полиморфизм Т786С ас-

социирован с вариабельностью артериального давления: носители С аллеля (генотипы СС, ТС) показали статистически значимо большую вариабельность систолического и диастолического артериального давления в сравнении с лицами, имеющими генотип ТТ ( $p<0,05$ ), в свою очередь носители гаплотипа СТ/СТ (генотип СС полиморфизма Т786С/генотип ТТ полиморфизма G894Т) имеют более высокую вариабельность систолического и диастолического артериального давления при сопоставлении с носителями других комбинаций гаплотипов ( $p<0,05$ ) [7].

При изучении влияния аэробной тренировки во взаимосвязи с полиморфным вариантом Т786С на кровообращение, артериальное давление и концентрацию метаболитов NO у пожилых людей (средний возраст  $59\pm 6$  лет) было показано, что у лиц, имеющих генотип ТТ, наблюдался более высокий уровень NO в плазме ( $p<0,03$ ) в сравнении с группой ТС+СС [11]. Распределение генотипов полиморфизма Т786С у лиц, перенесших оперативное вмешательство на сердце, было определено следующим образом: ТТ=41,6%, ТС=51,2%, и СС=7,2%, при этом была обнаружена значительная разница в отношении смертности и неотложной кардиологической помощи у пациентов с гомозиготным генотипом по С-аллелю ( $p=0,014$ ) [12]. В исследовании Y. Nan [13] по поиску взаимосвязей между полиморфизмом Т786С и развитием ишемической болезни сердца определено, что наличие минорного аллеля является фактором риска возникновения указанной патологии (ОШ=1,739, ДИ=1,215-2,490) по сравнению с лицами, не имеющими минорного аллеля в генотипе.

В литературе имеются данные о влиянии распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма Т786С на состояние мочеполовой системы и репродуктивную функцию. Так, приведенный в работе P. Song et al. [14] мета-анализ показал статистически значимую ассоциацию полиморфизма Т-786С с мужским бесплодием (ОШ=1,50, 95% ДИ=1,18-1,92, 95% прогностический интервал = 1,11-2,04,  $P=0,036$ ). Генотип СС полиморфизма Т786С ассоциирован с риском развития рака простаты (ОШ=3,62, 95% ДИ=1,89-7,74,  $p=0,002$ ), высокозлокачественными опухолями (ОШ=2,46, 95% ДИ=1,78-4,72;  $p=0,006$ ), другими прогрессирующими заболеваниями (ОШ=4,67, 95% ДИ=2,64-8,61,  $p=0,002$ ) [15]. Проведенная множественная логистическая регрессия показала взаимосвязь между эректильной дисфункцией и С аллелем (ОШ=3,12, 95% ДИ=2,28-4,25;  $p=0,001$ ), кроме того, статистический анализ выявил более высокую распространенность генотипа СС (ОШ=2,72, 95% ДИ=1,88-3,65,  $p=0,006$ ) у пациентов с эректильной дисфункцией в сравнении с контрольной группой [16]. В работе M. R. Safarinejad et al. [17] по изучению влияния полиморфизмов гена эндотелиальной синтазы оксида азота на бесплодие у мужчин показано, что носители генотипа СС чаще встречались среди лиц, страдающих бесплодием (0,310), в сравнении со здоровыми субъектами (0,081) (ОШ=3,64, 95% ДИ=2,28-

4,46,  $p=0,001$ ), 894ТТ генотип (0,131 против 0,006; OR, 3.62; 95% CI, 2.68-4.87;  $P = 0,001$ ) и 4АА генотип (0,128 против 0,009; OR, 2,82; 95% ДИ 1.88-3.89;  $P = 0,004$ ) достоверно чаще встречались у бесплодных субъектов.

В ряде исследований показано влияние полиморфизма Т786С на развитие других заболеваний. Так, высокий риск развития рака желудка выявлен у носителей аллеля С (ОШ=5,038,  $p=0,001$  для аллеля С в сравнении с Т), встречаемость генотипа СС у лиц, страдающих раком желудка, в 10 раз выше, чем с генотипом ТТ ( $p<0,001$ ), кроме того, сравнение рецессивной и доминантной модели показало повышенный риск развития данной патологии (ОШ=4,636 для рецессивной модели (Т/Т+Т/С в сравнении С/С);  $p=0,000$ , и ОШ=8,42 для доминантной модели (Т/Т в сравнении Т/С +С/С),  $p=0,000$ ), также выявлено, что генотип СС ассоциирован с инфицированием *Helicobacter pylori* (ОШ=7,840, 95% ДИ=1,008-166,500,  $p<0,027$ ) [4]. В исследовании L. Liu et al. [18] обнаружена ассоциация аллеля С полиморфного локуса Т786С с высоким риском возникновения внутричерепных аневризм (ОШ = 2,116, 95% ДИ=1,073-4,151,  $p=0,030$ ). Полиморфизм Т786С в значительной степени связан ревматической полимиалгией (ОШ=2,475,  $p=0,0009$ ): частота С-аллеля у пациентов с ревматической полимиалгией была статистически значимо выше, чем у пациентов с ревматоидным артритом, который также показал связь с указанным полиморфным вариантом (ОШ для ревматической полимиалгии 0,481 в сравнении с ОШ=0,422 для ревматоидного артрита) [19].

#### **Характеристика полиморфизма переменного числа tandemных повторов в 4-м интроне (4a/b) гена эндотелиальной синтазы оксида азота**

Изучение распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма 4a/b имеет важное значение для расширения представлений о причинах и для своевременного выявления ряда генетически детерминированных патологий, при этом данные исследований с участием представителей разных популяций сопоставимы. Так, встречаемость генотипов 4a4a, 4a4b и 4b4b у лиц, принявших участие в исследовании M. R. Safarinejad [16], была 2,5, 31,3 и 66,3%, соответственно. В исследовании E. И. Степановой и др. [20] распределение генотипов 4a4a, 4a4b и 4b4b у экспериментальной группы ( $n=101$ ) составило 0, 33,7 и 66,3%, а в контрольной группе ( $n=49$ ) – 6,1, 24,5 и 69,4%, а частота аллелей a/b у всего контингента испытуемых – 17,3/82,7. Генотипы 4a4a, 4a4b и 4b4b у женщин с преэклампсией и здоровых беременных в исследовании Z. Rahimi [21] имели распределение следующим образом: при легкой степени преэклампсии – 1,7, 29 и 68,6%, при средней степени – 0, 34,4 и 65,6%, при тяжелой – 1,1, 31,3 и 67,6, в контрольной группе – 2,1, 26,0 и 71,9%, соответственно, при этом частота аллелей 4a/4b в указанных группах была установлена как 16,5/83,5%, 17,2/82,8%, 16,8/83,2% и 15,1/84,9%, соответственно. Рас-

пределение генотипов 4a4a, 4a4b и 4b4b у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, было определено как 1, 32 и 67%, в то время как в контрольной группе – 2, 30 и 68%, при этом частота аллеля «a» в обеих группах составила 0,17 [22]. Частота распределения генотипов 4a4a, 4a4b, 4b4b у лиц с ишемической болезнью сердца и здоровых лиц, жителей региона Фракия (Турция) составила 2,6; 31,4; 66,0% и 1,6; 16,4; 82,0%, соответственно [23].

Выявлены взаимосвязи между полиморфным вариантом 4a/b и развитием онкологических заболеваний. Так, в работе L. Zhang et al. [24] показана ассоциация между полиморфизмом 4a/b и повышенным риском развития рака в рецессивной модели сравнения (4a4a в сравнении с 4a4b+4b4b, ОШ=1,64; 95% ДИ=1,11-2,43), в особенности в европейской популяции. R. Ramirez-Patiño et al. [25] установлено, что распределение генотипа 4a4a у здоровых женщин, уроженок Мексики ( $n=281$ ), и женщин данной популяции, страдающих раком молочной железы ( $n=429$ ), было 0,6 и 0,7%, генотипа 4b4b – 87 и 77%, генотипа 4a4b – 12 и 22%, соответственно (ОШ=1,9; 95% ДИ=1,29-2,95,  $p=0,001$  для генотипов 4a4a+4a4b в сравнении с 4b4b), при этом у больных лиц была установлена ассоциация генотипов 4a4a+4a4b с высоким уровнем глутамат – оксалоацетат трансминазы (ОШ=1,93; 95% ДИ=1,14-3,28;  $p=0,015$ ) и глутаминовой оксалоацетиновой трансминазы (ОШ=3,5; 95% ДИ=1,56-8,22), что свидетельствует о связи генотипов 4a4a+4a4b и рака молочной железы у женщин мексиканского региона. Обобщенный анализ литературы, проведенный X. Gao et al. [26], показал, что полиморфизм 4a/b в значительной степени связан с повышенным риском развития рака, при этом в результате анализа типа рака обнаружена значимая связь с риском развития рака простаты, в свою очередь изучение этнической предрасположенности выявило повышенный риск развития данного заболевания в европейской популяции.

В ряде исследований установлено, что данный полиморфизм ассоциирован с развитием заболеваний, связанных с мочеполовой системой и репродуктивной функцией. В частности, статистически значимая связь определена между аллельным вариантом 4a4b и астенозооспермией в азиатской популяции (340 пациентов с идиопатической астенозооспермией и 342 здоровых добровольцев – уроженцев Китая,  $\chi^2=7,53$ ;  $p=0,018$ , ОШ=1,808) [14]. В работе M. R. Safarinejad [15] выявлено, что аллель 4a полиморфизма 4a/b ассоциирован с высоким риском развития рака простаты: генотип 4b4b в сравнении с вариантом генотипа 4a4b имеет ОШ=2,12 (95% ДИ=1,68-3,44;  $p=0,031$ ), а в сравнении с генотипом 4a4a – ОШ=4,32 (95% ДИ=2,21-6,08,  $p=0,001$ ).

В исследовании, посвященном выявлению риска развития идиопатического мужского бесплодия, показано, что 4a4a генотип значительно чаще встречается у мужчин, страдающих бесплодием, в сравнении с контрольной группой

(встречаемость 0,128 и 0,009, соответственно, ОШ=2,82, 95% ДИ=1,88-3,89,  $p=0,004$ ) [17]. Мета-анализ, посвященный выявлению участия полиморфизма 4a/b в развитии рака простаты, показал наличие высокой положительной связи между данным заболеванием и вариантом 4a4a+4a4b (ОШ=1,47, 95% ДИ=1,00-2,14,  $p=0,05$ ), также установлено, что носители аллеля «а» имеют повышенный риск прогрессирования рака [27]. Повышенная предрасположенность к развитию рака предстательной железы и полиморфизма 4a/b (4a4b в сравнении с 4b4b, ОШ=1,338; 95% ДИ=1,013-1,768; 4a4a + 4a4b в сравнении с 4b4b: ОШ=1,474, 95% ДИ=1,002-2,170) показана в работе [28].

Выявлена высокая ассоциация полиморфизма 4a/b и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Так, X. Guo [29] установлено, что генотип 4a4a в значительной степени ассоциирован с риском развития ишемического инсульта по сравнению с генотипом 4b4b (ОШ=2,22, 95% ДИ=1,66-2,97,  $p<0,001$ ), что в большей степени актуально для азиатов, чем для европейцев. Полиморфизм 4a/b ассоциирован с риском развития ишемического инсульта, а также с повышенным уровнем гомоцистеина, витамина  $B_{12}$  в плазме крови [30]. В работе N. Sivri et al. [23] обнаружена корреляция между полиморфизмом 4a/b и риском развития ишемической болезни сердца. Наличие аллеля «а» полиморфизма 4a/b является независимым предиктором инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST у лиц молодого возраста (ОШ=2,78, 95% ДИ=1,02-7,56,  $p=0,044$ ) [31]. Проведенный A. Ekmekci et al. [32] одномерный анализ, в котором генотип 4b4b был использован в качестве референтного, показал, что наличие аллеля «а» в полиморфизме 4a/b в значительной степени предопределяет развитие феномена замедления коронарного кровотока (ОШ=2,79, 95% ДИ=1,32-5,89,  $p=0,007$ ) у лиц, входящих в группу риска, а в многомерном анализе с использованием модели с поправкой на переменные со значением  $p$  ниже чем 0,10 однофакторного анализа, установлено, что наличие аллеля «а» является независимым прогностическим фактором возникновения феномена замедления коронарного кровотока (ОШ=3,22, 95% ДИ=1,28-8,82;  $p=0,013$ ), кроме того, наличие в генотипе аллеля «а» может быть фактором риска развития микрососудистой эндотелиальной дисфункции у пациентов с замедлением коронарного кровотока.

Ряд исследований свидетельствуют, что полиморфизм 4a/b ассоциирован с заболеваниями тазобедренного сустава. Установлено, что полиморфизм 4a/b может быть фактором риска развития асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК), в частности, в работе L. Zheng et al. [33] показано, что у пациентов АНГБК наблюдалась более высокая частота генотипа 4a4b, чем в контрольной группе ( $p=0,001$ ). Анализ распределения частот аллелей и генотипов у лиц с остеонекрозом головки бедренной кости – АНГБК ( $n=68$ ) – и здоровых лиц ( $n=100$ ) показал, что частота аллеля «а» значительно выше в группе пациентов (22,8 и 9,0%, соответ-

ственно, ОШ=2,98), также в контрольной группе наблюдалась более низкая частота аллеля «а» в сравнении с подгруппами с идиопатическим (16,0 и 35,6%, ОШ=2,96,  $p=0,0069$ ) и вторичным ОНГБК (16 и 39,13%, ОШ=3,89,  $p=0,0073$ ) [34].

Установлено участие полиморфного варианта 4a/b в развитии некоторых патологий. Так, H. V. Nasr et al. [35] выявлен высокий риск развития ожирения у лиц, имеющих в генотипе аллель 4b, в сравнении с носителями генотипа 4a4a (ОШ=1,72, 95% ДИ=1,16-2,56,  $p=0,004$ ), при этом корректировка с учетом антропометрических параметров свидетельствует, что носители генотипа 4b4b имеют значительно более высокий индекс массы тела по сравнению с лицами, гомозиготными аллелю 4a ( $p=0,0004$ ). Выявлено, что аллель 4a ассоциирован с повышенным тромбозом артериовенозной фистулы у пациентов с хронической почечной недостаточностью [36]. В работе I. Sinici et al. [37] установлено существенное различие в распределении генотипов между пациентами с системным склерозом и лицами контрольной группы, в частности для генотипа 4a4a (3,4 и 17,1%, соответственно), при этом в доминантной модели ОШ=0,35, 95% ДИ=0,17-0,78,  $p=0,004$ , что свидетельствует о защитном эффекте аллеля «а» при вероятной предрасположенности к данному заболеванию.

В исследовании S. M. Yousry et al. [28] выявлено, что генотип 4a4a оказывает защитный эффект у пациентов с серповидно-клеточной анемией при сосудисто-окклюзионном кризисе и легочной гипертензии, при этом мутантный гомозиготный гаплотип С-4a (аллель С полиморфизма T786C и аллель-4a полиморфизма 4a/b) в значительной степени ассоциирован с риском развития острого грудного синдрома, сосудисто-окклюзионного кризиса и легочной гипертензии. Носители минорного аллеля «а» полиморфизма 4a/b имеют значительно более низкие значения индекса активности ревматоидного артрита (DAS28) [38].

В исследовании S. Zhao et al. [39] обнаружена значительная ассоциация между аллелем 4a полиморфизма 4a/b и сниженным риском развития диабетической ретинопатии в доминирующей (ОШ=0,778, 95% ДИ=0,654-0,926) и аддитивной (ОШ=0,809, 95% ДИ=0,698-0,937) модели сравнения, что позволило авторам сделать вывод о наличии защитных эффектов аллеля 4a в развитии диабетической ретинопатии, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Данные S. She et al. [40] свидетельствует о том, что частота минорного аллеля «а» у лиц, страдающих сахарным диабетом с сопутствующей ретинопатией, составила 10,8%, в то время как у диабетиков без ретинопатии – 11,5%, а распределение генотипов (4a4a, 4a4b, 4b4b) в этих группах было определено следующим образом: 0,0%; 21,5%; 78,5% и 0,7%; 21,6%; 77,7% для первой и второй групп, соответственно.

### Выводы

1. Согласно результатам большинства исследований, определенное распределение частот

аллелей и генотипов полиморфизмов T786C и 4a/b гена эндотелиальной синтазы оксида азота лежит в основе развития ряда заболеваний.

## 2. Изучение особенностей полиморфных ва-

риантов T786C и 4a/b важно для понимания механизмов, формирующих кислородный гомеостаз и опосредующих протекание аэробного метаболизма в организме.

### Литература

- Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study / I. Cruz-Gonzalez [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2009. – Vol. 9. – P. 35.
- Achalasia Is Associated With eNOS4a4a, iNOS22GA, and nNOS29TT Genotypes: A Case-control Study / R. Singh [et al.] // *J. Neurogastroenterol. Motil.* – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 380-389.
- 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.
- Association of endothelial nitric oxide synthase gene T-786C promoter polymorphism with gastric cancer / D. Krishnaveni [et al.] // *World J. Gastrointest. Oncol.* – 2015. – Vol. 7, № 7. – P. 87-94.
- Жадько, Д. Д. Встречаемость частот аллелей и генотипов полиморфизма T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота у мужчин [Электронный ресурс] / Д. Д. Жадько, Т. Л. Степура // *Кислород и свободные радикалы : сб. материалов междунар. науч.-практ. конф., [г. Гродно], 19-20 мая 2016 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО "Гродн. гос. мед. ун-т"; [редкол.: Зинчук В. В. (отв. ред.), Лелевич В. В.]. – Гродно, 2016. – С. 57-59. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).*
- Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов G894T и T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота у мужчин / В. В. Зинчук [и др.] // *Новости медико-биологических наук.* – 2016. – Т. 4, № 3. – С. 17-21.
- Association of eNOS gene polymorphisms T-786C and G894T with blood pressure variability in man / M. Jira [et al.] // *Physiol. Res.* – 2011. – Vol. 60, № 1. – P. 193-197.
- Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease / S. Salimi [et al.] // *Pathophysiology.* – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 157-162.
- Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (T-786C) and ischemic stroke susceptibility: a meta-analysis / R. Liu [et al.] // *Int. J. Neurosci.* – 2014. – Vol. 124, № 9. – P. 642-651.
- Age and gender differences in the influences of eNOS T-786C polymorphism on arteriosclerotic parameters in general population in Japan / M. Hashimoto [et al.] // *Environ. Health Prev. Med.* – 2016. – Vol. 21, № 4. – P. 274-282.
- Effect of physical activity and t-786C polymorphism in blood pressure and blood flow in the elderly / A. S. Zago [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2010. – Vol. 95, № 4. – P. 510-516.
- Clinical relevance of eNOS T-786C polymorphism for hospital mortality and morbidity in cardiac surgical patients / A. F. Popov [et al.] // *J. Cardiovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 51, № 2. – P. 265-272.
- T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population / Y. Han [et al.] // *Pharmacology.* – 2010. – Vol. 85, № 4. – P. 211-216.
- Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) T-786C, 4a4b, and G894T polymorphisms and male infertility: study for idiopathic asthenozoospermia and meta-analysis / P. Song [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2015. – Vol. 92, № 2. – P. 38-46.
- Effects of the T-786C, G894T, and Intron 4 VNTR (4a/b) polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene on the risk of prostate cancer / M. R. Safarinejad [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1132-1140.
- 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, № 12. – P. 1994-2001.
- 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.
- 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.
- Löffers, C. T-786C single nucleotide polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene as a risk factor for endothelial dysfunction in polymyalgia rheumatic / C. Löffers, B. Heilig, M. Hecker // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 33, № 5. – P. 726-730.
- Поліморфізм генів NO-синтази, як фактор ризику в розвитку ендотеліальної дисфункції, функціональних розладів системи дихання та вегетативної нервової системи у дітей-мешканців радіоактивно забруднених територій / Е. І. Степанова [та ін.] // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика / Нац. мед. акад. післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика; ред. Ю. Вороненко. – Київ, 2015. – Вип. 24, № 3. – С. 354-364.*
- Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) 4a/b and G894T Polymorphisms and Susceptibility to Preeclampsia / Z. Rahimi [et al.] // *J. Reprod. Infertil.* – 2013. – Vol. 14, № 4. – P. 184-189.
- 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.
- Endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in coronary artery disease in Thrace region of Turkey / N. Sivri [et al.] // *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* – 2014. – Vol. 28, № 6. – P. 1115-1120.
- The G894t, T-786C and 4b/a polymorphisms in Enos gene and cancer risk: a meta-analysis / L. Zhang [et al.] // *J. Evid. Based. Med.* – 2014. – № 4. – P. 263-269.
- Intron 4 VNTR (4a/b) polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with breast cancer in Mexican women / R. Ramirez-Patino [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2013. – Vol. 28, № 11. – P. 1587-1594.
- ENOS Genetic Polymorphisms and Cancer Risk:

- A Meta-Analysis and a Case-Control Study of Breast Cancer / X. Gao [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, № 26. – P. e972.
27. Genetic variants within endothelial nitric oxide synthase gene and prostate cancer: a meta-analysis / Z. Z. Nikolic // *Clin. Transl. Sci.* – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 23-31.
  28. Yousry, S. M. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of vasculopathy in sickle cell disease / S. M. Yousry, H. N. Ellithy, G. H. Shahin // *Hematology*. – 2016. – Vol. 21, № 6. – P. 359-367.
  29. 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.
  30. Clinical Relevance of MTHFR, eNOS, ACE, and ApoE Gene Polymorphisms and Serum Vitamin Profile among Malay Patients with Ischemic Stroke / L. K. Wei [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2015. – Vol. 24, № 9. – P. 2017-2025.
  31. The relationship between endothelial nitric oxide synthase 4a/4b gene polymorphism and premature coronary artery disease / A. Ekmekci [et al.] // *Acta Cardiol.* – 2013. – Vol. 68, № 5. – P. 464-468.
  32. Evaluation of coronary microvascular function and nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in patients with coronary slow flow / A. Ekmekci [et al.] // *Coron. Artery Dis.* – 2013. – Vol. 24, № 6. – P. 461-467.
  33. The association of eNOS gene polymorphism with avascular necrosis of femoral head / L. Zheng [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e87583.
  34. Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 polymorphism in non-traumatic osteonecrosis of the femoral head / J. Gagala [et al.] // *Int. Orthop.* – 2013. – Vol. 37, № 7. – P. 1381-1385.
  35. 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.* – 2016. – Vol. 10, № 4. – P. 465-475.
  36. The role of endothelial nitric oxide synthase gene G894T and intron 4 VNTR polymorphisms in hemodialysis patients with vascular access thrombosis / E. F. Şener [et al.] // *Anatol. J. of Cardiol.* – 2014. – Vol. 14, № 3. – P. 239-243.
  37. Endothelial nitric oxide gene polymorphism and risk of systemic sclerosis: predisposition effect of T-786C promoter and protective effect of 27 bp repeats in Intron 4 / I. Sinici [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 28, № 2. – P. 169-175.
  38. Polymorphisms of the eNOS gene are associated with disease activity in rheumatoid arthritis / V. Bunjevacki [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2016. – Vol. 36, № 4. – P. 597-602.
  39. Nitric oxide synthase 3 (NOS3) 4b/a, T-786C and G894T polymorphisms in association with diabetic retinopathy susceptibility: a meta-analysis / S. Zhao [et al.] // *Ophthalmic. Genet.* – 2012. – Vol. 33, № 4. – P. 200-207.
  40. The association of variable number of tandem repeats polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and diabetic retinopathy / C. She [et al.] // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* – 2015. – Vol. 51, № 5. – P. 338-343.
  41. Vallance, P. Endothelial nitric oxide in humans in health and disease / P. Vallance, A. Hingorani // *Int. J. Exp. Pathol.* – 1999. – Vol. 80, № 6. – P. 291-303.

## References

1. Cruz-Gonzalez I, Corral E, Sanchez-Ledesma M, Sanchez-Rodriguez A, Martin-Luengo C, Gonzalez-Sarmiento R. Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study *BMC Cardiovasc. Disord.* 2009;9:35. doi: 10.1186/1471-2261-9-35.
2. Singh R, Ghoshal UC, Misra A, Mittal B. Achalasia Is Associated With eNOS4a4a, iNOS22GA, and nNOS29TT Genotypes: A Case-control Study. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2015;21(3):380-389. doi: 10.5056/jnm14123.
3. Gu Z, Zhang Y, Qiu G. 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. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(11):15270-15274.
4. Krishnaveni D, Amar Chand B, Shravan Kumar P, Uma Devi M, Ramanna M, Jyothy A, Pratibha N, Balakrishna N, Venkateshwari A. Association of endothelial nitric oxide synthase gene T-786C promoter polymorphism with gastric cancer. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2015;7(7):87-94. doi: 10.4251/wjgo.v7.i7.87.
5. Zhadko DD, Stepuro TL. Vstrechaemost chastot alleley i genotipov polimorfizma T786C gena endotelialnoy sintazyi oksida azota u muzhchin. [CD-ROM]. In: Zinchuk VV, editor. *Kislород i svobodnyie radikalyi: sbornik materialov Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*, [g. Grodno], 19-20 maja 2016 g. Grodno: GrGMU; 2016. p. 57-59. 1 CD-ROM. (Russian).
6. Zinchuk VV, Zhadko DD, Stepuro TL, Hlutkina NV. Raspredelenie chastot alleley i genotipov polimorfnyih variantov G894T i T786C gena endotelialnoy sintazyi oksida azota u muzhchin [The allele and genotype frequency distribution of endothelial nitric oxide synthase gene G894T and T786C polymorphisms in men]. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk* [News of Biomedical Sciences]. 2016;4(3):17-21. (Russian).
7. Jira M, Zavodna E, Honzikova N, Novakova Z, Vasku A, Izakovicova Holla L, Fiser B. Association of eNOS gene polymorphisms T-786C and G894T with blood pressure variability in man. *Physiol. Res.* 2011;60(1):193-197.
8. Salimi S, Naghavi A, Firoozrai M, Zand H, Tavilani H, Nakhaee A, Mohebbi A. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease. *Pathophysiology.* 2012;19(3):157-162. doi: 10.1016/j.pathophys.2012.04.003.
9. Liu R, Geng P, Ma M, Yu S, Wang X, Zhang W, Di H. Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (T-786C) and ischemic stroke susceptibility: a meta-analysis. *Int. J. Neurosci.* 2014;124(9):642-651. doi: 10.3109/00207454.2013.873978.
10. Hashimoto M, Miyai N, Hattori S, Iwahara A, Utsumi M, Arita M, Takeshita T. Age and gender differences in the influences of eNOS T-786C polymorphism on arteriosclerotic parameters in general population in Japan. *Environ. Health Prev. Med.* 2016;21(4):274-282. doi: 10.1007/s12199-016-0527-1.
11. Zago AS, Kokubun E, Fenty-Stewart N, Park JY, Attipoe S, Hagberg J, Brown M. Effect of physical activity and t-786C polymorphism in blood pressure and blood flow in the elderly. *Arq. Bras. Cardiol.* 2010;95(4):510-516.
12. Popov AF, Henker C, Schmitto JD, Wiese CH, Coskun KO, Moerer O, Danner BC, Schoendube FA, Quintel M, Hinz J. Clinical relevance of eNOS T-786C polymorphism for hospital mortality and morbidity in cardiac sur-

- gical patients. *J. Cardiovasc. Surg.* 2010;51(2):265-272.
13. Han Y, Xu W, Zhang W, Liu N, Ji Y. T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Pharmacology.* 2010;85(4):211-216. doi: 10.1159/000275135.
  14. Song P, Zou S, Chen T, Chen J, Wang Y, Yang J, Song Z, Jiang H, Shi H, Huang Y, Li Z, Shi Y, Hu H. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) T-786C, 4a4b, and G894T polymorphisms and male infertility: study for idiopathic asthenozoospermia and meta-analysis. *Biol. Reprod.* 2015;92(2):38-46. doi: 10.1095/biolreprod.114.123240.
  15. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S. Effects of the T-786C, G894T, and Intron 4 VNTR (4a/b) polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene on the risk of prostate cancer. *Urol. Oncol.* 2013;31(7):1132-1140. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.01.002.
  16. Safarinejad MR, Khoshdel A, Shekarchi B, Taghva A, Safarinejad S. Association of the T-786C, G894T and 4a/4b polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene with vasculogenic erectile dysfunction in Iranian subjects. *BJU Int.* 2011;107(12):1994-2001.
  17. Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. The role of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) T-786C, G894T, and 4a/b gene polymorphisms in the risk of idiopathic male infertility. *Mol. Reprod. Dev.* 2010;77(8):720-727. doi: 10.1002/mrd.21210.
  18. Liu L, Huang X, Cai Y, Du J, Feng K, Lu H. [Association of G-894T and T-786C polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene with sporadic intracranial aneurysms]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* [Journal of Southern Medical University]. 2013;33(12):1733-1737. (Chinese).
  19. Löffers C, Heilig B, Hecker M. T-786C single nucleotide polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene as a risk factor for endothelial dysfunction in polymyalgia rheumatica. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015;33(5):726-730.
  20. Stepanova Ye, Kolpakov I, Kondrashova V, Vdovenko V, Lytvynets O, Skvarska A, Zygalo V. Polimorfizm geniv NO-sintazi, jak faktor riziku v rozvitku endotelial'noi disfunkcii, funkcional'nih rozladiv sistemi dihannja ta vegetativoi nervovoi sistemi u ditej-meshkanciv radioaktivno zabrudnenih teritorij [NO-synthase gene polymorphism as a risk factor for the development of endothelial dysfunction, functional disorders of the respiratory and autonomic nervous system in children dwelling in contaminated territories]. In: Voronenko Ju, editor. *Zbirnik naukovih prac' spivrobotnikiv NMAPO im. P.L. Shupika* [Collection of scientific works of staff member of P. L. Shupyk NMAPE]. Kyiv; 2015;24(3):354-364. (Ukrainian).
  21. Rahimi Z, Aghaei A, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) 4a/b and G894T Polymorphisms and Susceptibility to Preeclampsia. *J. Reprod. Infertil.* 2013;14(4):184-189.
  22. Polat F, Diler SB, Azazi I, Oden A. T-786C, G894T, and intron 4 VNTR (4a/b) polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene in bladder cancer cases. *Asian Pac. J. Cancer. Prev.* 2015;16(6):2199-2202.
  23. Sivri N, Unlu A, Palabiyik O, Budak M, Kacmaz Y, Yalta K, Sipahi T. Endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in coronary artery disease in Thrace region of Turkey. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* 2014;28(6):1115-1120.
  24. Zhang L, Chen LM, Wang MN, Chen XJ, Li N, Huang YD, Chen M. The G894t, T-786C and 4b/a polymorphisms in Enos gene and cancer risk: a meta-analysis. *J. Evid. Based Med.* 2014;7(4):263-269. doi: 10.1111/jebm.12126.
  25. Ramirez-Patino R, Figuera LE, Puebla-Perez AM, Delgado-Saucedo JI, Legazpi-Macias MM, Mariaud-Schmidt RP, Ramos-Silva A, Gutierrez-Hurtado IA, Gomez Flores-Ramos L, Zuniga-Gonzalez GM, Gallegos-Arreola MP. Intron 4 VNTR (4a/b) polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with breast cancer in Mexican women. *J. Korean Med. Sci.* 2013;28(11):1587-1594. doi: 10.3346/jkms.2013.28.11.1587.
  26. Gao X, Wang J, Wang W, Wang M, Zhang J. ENOS Genetic Polymorphisms and Cancer Risk: A Meta-Analysis and a Case-Control Study of Breast Cancer. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(26):e972.
  27. Nikolic ZZ, Pavicevic DL, Romac SP, Brajkovic GN. Genetic variants within endothelial nitric oxide synthase gene and prostate cancer: a meta-analysis. *Clin. Transl. Sci.* 2015;8(1):23-31. doi: 10.1111/cts.12203.
  28. Yousry SM, Ellithy HN, Shahin GH. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of vasculopathy in sickle cell disease. *Hematology.* 2016;21(6):359-367. doi: 10.1080/10245332.2016.1142710.
  29. 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. *Mol. Biol. Rep.* 2014;41(4):2571-2583. doi: 10.1007/s11033-014-3115-8.
  30. Wei LK, Au A, Menon S, Gan SH, Griffiths LR. Clinical Relevance of MTHFR, eNOS, ACE, and ApoE Gene Polymorphisms and Serum Vitamin Profile among Malay Patients with Ischemic Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015;24(9):2017-2025. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.011.
  31. Ekmekci A, Ozcan KS, Güngör B, Abaci N, Osmonov D, Zencirci A, Toprak E, Dönmez C, Ustek D, Gülec C, Eren M. The relationship between endothelial nitric oxide synthase 4a/4b gene polymorphism and premature coronary artery disease. *Acta Cardiol.* 2013;68(5):464-468.
  32. Ekmekci A, Güngör B, Ozcan KS, Abaci N, İlhan E, Ekmekci SS, Kemalolu T, Osmonov D, Ustek D, Eren M. Evaluation of coronary microvascular function and nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in patients with coronary slow flow. *Coron. Artery Dis.* 2013;24(6):461-467. doi: 10.1097/MCA.0b013e328363258c.
  33. Zheng L, Wang W, Ni J, Li Z, Xiao T. The association of eNOS gene polymorphism with avascular necrosis of femoral head. *PLoS One.* 2014;9(2):e87583. doi: 10.1371/journal.pone.0087583.
  34. Gagala J, Buraczynska M, Mazurkiewicz T, Ksiazek A. Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 polymorphism in non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *Int. Orthop.* 2013;37(7):1381-1385. doi: 10.1007/s00264-013-1892-7.
  35. Nasr HB, Dimassi S, M'hadhbi R, Debbabi H, Kortas M, Tabka Z, Chahed K. Functional G894T (rs1799983) polymorphism and intron-4 VNTR variant of nitric oxide synthase (NOS3) gene are susceptibility biomarkers of obesity among Tunisians. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2016;10(4):465-475. doi: 10.1016/j.orcp.2015.04.008.
  36. Şener EF, Emiroğulları ÖN, Serhatlıoğlu F, Özkul Y. The role of endothelial nitric oxide synthase gene G894T and intron 4 VNTR polymorphisms in hemodialysis patients with vascular access thrombosis. *Anatol. J. of Cardiol.* 2014;14(3):239-243. doi: 10.5152/akd.2013.4779.
  37. Sinici I, Kalyoncu U, Karahan S, Kiraz S, Atalar E.

- Endothelial nitric oxide gene polymorphism and risk of systemic sclerosis: predisposition effect of T-786C promoter and protective effect of 27 bp repeats in Intron 4. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010;28(2):169-175.
38. Bunjevacki V, Maksimovic N, Jekic B, Milic V, Lukovic L, Novakovic I, Damjanov N, Radunovic G, Damnjanovic T. Polymorphisms of the eNOS gene are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2016;36(4):597-602. doi: 10.1007/s00296-015-3401-3.
39. Zhao S, Li T, Zheng B, Zheng Z. Nitric oxide synthase 3 (NOS3) 4b/a, T-786C and G894T polymorphisms in association with diabetic retinopathy susceptibility: a meta-analysis. *Ophthalmic. Genet.* 2012;33(4):200-207. doi: 10.3109/13816810.2012.675398.
40. She C, Yang X, Gu H, Deng Y, Xu J, Ma K, Liu N. [The association of variable number of tandem repeats polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and diabetic retinopathy]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* [Chinese journal of ophthalmology]. 2015;51(5):338-343. (Chinese).
41. Vallance P, Hingorani A. Endothelial nitric oxide in humans in health and disease. *Int. J. Exp. Pathol.* 1999;80(6):291-303. doi: 10.1046/j.1365-2613.1999.00137.x.

## ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE POLYMORPHISM. PART 2. POLYMORPHIC VARIANTS T786C, 4A/B

Zinchuk V. V., Zhadko D. D.

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

*Background.* The T786C polymorphism as well as polymorphism of the variable number of tandem repeats in the 4th intron (4a/b) of the endothelial nitric oxide synthase gene are important for the processes of NO formation in the organism.

*The aim.* To analyze the literature and our own data on the distribution of allele frequencies and genotypes, as well as physiological and pathogenetic features of the T786C and 4a/b polymorphisms.

*Material and methods.* To analyze the literature 41 scientific publications (2 native and 39 foreign ones) for the period from 2009 to 2016 have been selected.

*Results.* The polymorphic variants T786C and 4a/b of the endothelial nitric oxide synthase gene are associated with the development of a number of pathologies and manifestation of physiological functions in the body.

*Conclusions.* Certain distribution of allele frequencies and genotypes of the T786C and 4a/b polymorphisms accounts for a number of diseases. Studying the T786C and 4a/b polymorphisms is important for understanding the mechanisms of oxygen homeostasis in the body.

**Keywords:** endothelial nitric oxide synthase, genetic polymorphism

Поступила: 27.02.2017

Отрецензирована: 14.04.2017