

УДК 612.14:575.174.015.3

## АССОЦИАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Куба А.А., Никонова Ю.М., Феликсова О.М., Хромова А.В., Бебякова Н.А.

*ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», Россия, г. Архангельск, Троицкий просп.51), e-mail: ana-kuba@yandex.ru*

Статья представляет собой обзор литературы, связанный с определением ассоциации полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В обзоре рассмотрены три наиболее часто исследуемых полиморфных варианта: 4b/a, G894T (Glu298Asp) и –786T>C. Рассмотрен ряд мета-анализов и публикаций, в которых оценивались не только взаимосвязь данных вариантов полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно-сосудистой патологией, но и распространенность того или иного полиморфизма в определенных этносах. Кроме того, было отмечено изучение одновременного действия нескольких разных полиморфных вариантов гена эндотелиальной синтазы оксида азота на развитие ССЗ.

Ключевые слова: вазоконстрикция, кандидатные гены, полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота, сердечно-сосудистые заболевания.

## ASSOCIATION OF THE POLYMORPHISM OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE AND CARDIOVASCULAR DISEASES.

Kuba A.A., Nikonova J.M., Feliksova O.M., Khromova A.V., Bebyakova N.A.

*Northern State Medical University, Russia, Arkhangelsk, e-mail: ana-kuba@yandex.ru*

The review have been composed of the analysis of the studies about association between endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and cardiovascular diseases (CVD). The emphasis was on the most prevalent polymorphism: 4b/a, G894T (Glu298Asp) and –786T>C. The review included several meta-analyses and articles. It was evaluated not only the association between eNOS and different CVD but also the ethnic prevalence of the polymorphism of eNOS. In addition the combined action of several polymorphisms of eNOS in the development of CVD have been marked in one research. The main conditions of the study about association between eNOS and CVD have been done as a result of the article.

Keywords: vasoconstriction, candidate genes, polymorphism eNOS, cardiovascular diseases.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин смертности среди трудоспособного населения по всему миру. По данным ВОЗ, в 2012 году в мире от ССЗ умерло 15,2 миллиона человек, что составляет 27,1% среди всех причин смерти. ССЗ включают в себя большое число патологических состояний, развитие которых связано с влиянием как внешнесредовых факторов, так и предрасполагающих генетических факторов. Благодаря развитию методов изучения генотипа стало возможным детальное изучение генов-кандидатов и их аллельных вариантов, возможно, являющихся факторами риска возникновения того или иного ССЗ.

ССЗ являются многофакторными заболеванием, то есть любое ССЗ обусловлено не только наличием того или иного неблагоприятного полиморфизма, а наличием неблагоприятной комбинации аллелей нескольких генов. Поэтому необходим комплексный подход к изучению генетического разнообразия генов, являющихся независимыми

факторами риска возникновения ССЗ, а также к определению межгенного взаимодействия и ассоциации полиморфизма генов.

Одним из важных патогенетических признаков ССЗ является вазоконстрикция, направленная в первую очередь на улучшение кровоснабжения жизненно важных органов. Однако длительная вазоконстрикция приводит к нарушению микроциркуляции в тканях, развитию ишемических процессов и других ССЗ.

Важным фактором поддержания тонуса сосудов является мощный вазодилататор – оксид азота (NO). NO является термодинамически неустойчивой молекулой, период жизни которой в крови человека менее пяти секунд. В связи с чем гораздо больший объем NO составляют его производные: нитриты, нитраты, пероксинитриты, тионитриты, период жизни которых в организме составляет уже несколько минут (даже часы) и которые определяют их значение в качестве депо NO в организме [12].

Производство NO осуществляется в двух режимах: базальном и стимулированном. Базальный режим в физиологических условиях поддерживает тонус сосудов и препятствует адгезии форменных элементов крови на сосудистый эндотелий. В случае стимулированной секреции – синтез NO усиливается при динамическом напряжении мышечных элементов сосуда, сниженном содержании кислорода в ткани, в ответ на выброс в кровь ацетилхолина, гистамина, норадреналина, брадикинина, АТФ и др. [16].

В организме человека и млекопитающих оксид азота главным образом образуется в результате окисления гуанидиновой группы аминокислоты L-аргинина с одновременным синтезом другой аминокислоты цитруллина под влиянием фермента NO-синтазы (NOS). Изучено три изоформы данного фермента: нейрональная (nNOS или NOS1), индуцибельная (iNOS или NOS2) и эндотелиальная (eNOS или NOS3) [15,17]. Две изоформы – NOS1 и NOS3 – являются конститутивными, то есть постоянно экспрессируются в нейрональных и эндотелиальных клетках соответственно. Именно eNOS обеспечивает базальную секрецию NO [40]. Целый ряд исследований показал, что дефицит NO в крови приводит к ряду ССЗ [3, 5, 9, 10, 11, 32]. Уровень и активность NO зависят от аллельного варианта генов синтеза NO. В связи с этим изучение генов-участников синтеза NO (прежде всего eNOS) стало одним из важных шагов в определении генетических факторов риска возникновения ССЗ. На данный момент накоплен значительный объем данных об ассоциации полиморфизма гена eNOS с различными заболеваниями, в том числе с ССЗ.

Более всего изучены следующие варианты полиморфизма eNOS: 4b/a, Glu298Asp и –786T>C. Ряд мета-анализов посвящены ассоциации полиморфизма eNOS и ССЗ.

Одним из наиболее изученных вариантов полиморфизма eNOS являются тандемные повторы в интроне 4 (4b/a). Вариант аллеля 4b включает 5 повторов (по 27 пар оснований), а

редкий вариант 4a связан с делецией одной из трех первых пар оснований. В европейской популяции аллель eNOS 4b встречается значительно чаще, чем аллель с 4 повторами [47].

Casas et al., в 2004 году проанализировав 16 исследований (в сумме 12949 обследованных), пришел к выводу о повышенном риске ИБС у лиц гомозиготных по аллелю *a* интрона 4 в сравнении с носителями аллеля *b* [21]. Однако в 2010 году Li, J et al. проанализировав 19 работ, не обнаружили связи данного полиморфизма с ИБС [34].

Следующий мета-анализ включал в себя 37 работ и исследование 10617 пациентов с ИБС и 8032 лиц в группе контроля. Обследованные принадлежали как к азиатской, так и неазиатской популяции. Из всех работ 14 исследований были проведены на базе больниц (hospital-based), а 20 – путем популяционной выборки (population-based). Кроме того, 24 работы исследовали ассоциацию полиморфизма с ИБС, 9 – с острым инфарктом миокарда и 4 – с острой коронарной недостаточностью. В результате данного мета-анализа была выявлена значительная связь полиморфизма 4b/a eNOS с ИБС. Также связь данного полиморфизма с ИБС была обнаружена в зависимости от этнической принадлежности обследованных: в азиатской популяции обнаружена связь ИБС с аллелями *aa*. Интересно, что в группе обследованных евразийской расы не была обнаружена ассоциация данного полиморфизма с ИБС, что было объяснено различным распространением *4a* варианта в разных этнических группах и влиянием некоторых внешнесредовых факторов. Также исследователи предположили, что аллель *4a* может быть фактором риска ИБС в группе population-based, но не в группе hospital-based. Поэтому был сделан вывод о малой применимости полученных данных о полиморфизме 4b/a eNOS в исследованиях с преимущественным участием пациентов больниц [50]. Отметим, что ряд ученых исследовали ассоциацию данного полиморфизма также сразу с несколькими патологическими состояниями [14].

Отметим отдельные исследования по поводу полиморфизма *4a*. Исследование Т.Н. Баировой и соавт. было направлено на изучение связи данного полиморфизма 4b/a с развитием эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) в популяциях Восточной Сибири. Обследуемые были разделены на группу с ЭАГ (205 подростков) и контрольную группу (173 подростка). В результате были выявлены высокодостоверные различия частоты встречаемости гомозиготного генотипа *4a/4a* гена eNOS у больных артериальной гипертензией подростков как бурятской, так и славянской популяций [1].

Работа Косянковой et al., посвященная полиморфизму генов NOS1, 2, 3 среди населения Сибири (русские, якуты, тувинцы), не выявила взаимосвязи ССЗ с аллельным вариантом 4b/a [6].

Таким образом, несмотря на преимущественно схожие результаты корреляции между аллелем 4a полиморфизма интрона 4 с ССЗ, при исследовании данной взаимосвязи необходимо учитывать не только распространенность данного аллеля в группах с ССЗ и без ССЗ, но и встречаемость данного аллеля в изучаемых этнических группах.

На данный момент точно не известно, связан ли данный аллель 4a с уменьшением продукции NO, как отмечено в некоторых работах [42, 45], или же имеет место взаимодействие с другими генами eNOS [39, 48]. Данный вопрос реализации аллеля 4a в фенотип и его взаимодействию с другими генами требует дальнейшего изучения.

Полиморфизм гена eNOS Glu298Asp (G894T) и -786T>C также были проанализированы в нескольких мета-исследованиях. Полиморфизм Glu298Asp в экзоне 7 одни ученые связывают с низким уровнем NO и уменьшением реактивности сосудов [13, 30], а некоторые исследователи связывают с дозозависимым снижением ферментативной активности eNOS и снижением продукции NO [26]. Гомозиготы Asp/Asp характеризуются более низкой активностью eNOS по сравнению с генотипом Glu/Glu. Другим возможным механизмом влияния этого полиморфизма на уровень или активность eNOS может быть его неравновесное сцепление с еще не установленными функциональными вариантами гена eNOS [26, 37, 45].

Мета-анализы Casas et al. и Wolff et al., посвященные изучению полиморфизма гена eNOS при ИБС показали, что так же, как и в случае полиморфизма 4b/a, были отмечены значительные различия в частоте G894T и -786C аллелей в этнических группах [20, 49]. В других исследованиях установлено, что для азиатской популяции характерна более низкая частота гомозигот Asp298 и T-786C (Asp/Asp – 0,48 % против европейцев 10,73 %; C/C – 7,6 % против европейцев 32,3 %) гена eNOS и относительно низкая частота распространенности ИБС [20, 21, 44, 46, 49]. Кроме того, возможно, имеется связь между аллелем G полиморфизма Glu298Asp и возрастом установления АГ [7]. Отметим, что подобной теме связи между возрастом манифестации ССЗ и полиморфизмом eNOS уделено на данный момент мало внимания ученых.

Работа Косянковой et al. была проведена с учетом этнического разнообразия популяции Сибири и авторами было установлено, что полиморфизм G894T гена NOS3 является фактором риска развития коронарного атеросклероза и эссенциальной артериальной гипертензии [6].

При скринировании популяции Республики Мордовии с целью определения распространенности T-786C (rs2070744) полиморфизма в 5'-нетранслируемой области гена и его связи с патологией установлено, что гомозиготы C-786 чаще встречаются среди пациентов с атеросклерозом коронарных артерий по сравнению с группой контроля (24,6 %

против 14,5 %). Риск развития патологии был выше у гомозигот СС по сравнению с гомозиготами ТТ [4].

Также была выявлена ассоциация полиморфизма -786Т>С с типом реакции сосудов на нагрузку у юношей европеоидной расы. У юношей (168 человек) с гипертонической реакцией на нагрузку в 3,5 раза чаще встречался генотип СС. Для таких гомозигот СС характерен более высокий тонус периферических сосудов и дисбаланс продукции основных вазоактивных эндотелиальных факторов, проявляющийся в повышенном уровне эндотелина-1 [2]. Характерно, что гипертоническая реакция сосудов на нагрузку отмечается у лиц со сбоям регуляторных механизмов поддержания тонуса сосудов, а также у гипертоников и у пред-гипертоников [8].

Отметим, что данное исследование выделяет в группе практически здоровых лиц группу с пока еще компенсированным состоянием сосудистых факторов, дисбаланс которых выявляется только при определенных тестах. Выделение такой группы со скрытой патологией ССЗ и определением ассоциации полиморфизма гена NOS в ней помогло бы изучить реализацию того или иного аллеля в фенотип и влияние внешнесредовых факторов.

Мета-анализ Casas et al. показал, что мутация -786Т > С в промоторной области гена eNOS влияет на уровень экспрессии гена. Низкий уровень мРНК гена eNOS и сывороточного уровня нитратов/нитритов отмечен у лиц с вариантом -786С [20, 38, 43].

Кроме того, было отмечено, что для итальянской популяции два типа полиморфизма гена eNOS связаны с существенными ангиографическими изменениями. Ученые предполагают, что сочетание двух типов полиморфизма Т786С и Glu298Asp в одном геноме связано с большим риском развития ИБС по сравнению с одним типом [23, 49]. Таким образом, данное исследование показывает важность определения не отдельного полиморфизма, а их комбинации для выделения групп риска по ИБС.

Отметим, что ряд исследований не обнаружили взаимосвязи полиморфизма гена NOS3 с развитием ССЗ [27, 28, 29], что, возможно, объясняется небольшим объемом выборки в данных исследованиях.

Не вызывает сомнения, что полиморфизм гена eNOS связан с развитием ряда ССЗ, а также, возможно, с состояниями, предшествующими им. Кроме того, изучение процессов, которые способны модулировать активность генов, в том числе NOS3, например, физическая активность, гипоксия, прием циклоспорина А, статинов и др. [18, 19, 22, 24, 25, 31, 33, 35, 36,41], внесет весомый вклад в понимание процессов изменения уровня NO и формирования ССЗ.

Таким образом, анализ работ по данной тематике показал, что при изучении ассоциации полиморфизма генов eNOS (методом случайной выборки) с развитием ССЗ

необходимо учитывать этническую принадлежность обследуемых и сочетание полиморфных вариантов и их комбинаций. Особую научную новизну в данной теме представляют исследования полиморфизма гена eNOS среди молодых лиц с определением их сосудистой реакции на нагрузку, которая позволяет выделить группу риска по ССЗ, что, в конечном итоге, позволит изучить влияние полиморфизма eNOS на раннее нарушение регуляции просвета сосудистой стенки.

### Список литературы

1. Баирова Т.А., Долгих В.В. Взаимосвязь VNTR полиморфизма гена эндотелиальной синтазы окиси азота и эссенциальной артериальной гипертензии в популяциях Восточной Сибири // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2007. - №3. – С. 64-65.
2. Бебякова Н.А., Хромова А.В., Феликсова О.М. Взаимосвязь периферической вазоконстрикции с полиморфизмом T-786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота // Фундаментальные исследования. – 2013. - №12, ч.2. – С. 176-179.
3. Власова С.П., Ильченко М.Ю., Казакова Е.Б. и др. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия // Самара:ООО «Офорт». – 2010. – 192 с.
4. Дегаева Т.А., Радайкина О.Г., Усанова А.А., Гончарова Л.Н., Антипова В.Н., Фазлова И.Х., Гуранова Н.Н. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота-3 у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа, проживающих на территории республики Мордовия // Вестник Мордовского университета. – 2013. - № 1-2. – С. 53-56.
5. Денисов Е.Н., Маслова Н.В. Вазорегулирующая функция эндотелия при гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности // Кардиология.– 2005. - №6. – С. 28–31.
6. Косянкова Т.В. Гены синтаз оксида азота: полиморфизмы в сибирских популяциях и их функциональное значение: Автореф. дис. канд. биол. наук. – Томск, 2012. – 22 с.
7. Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В., Самоходская Л.М., Постнов А.Ю., Бойцов С.А. Влияние полиморфизма GLU298ASP гена эндотелиальной NO синтазы на развитие поражений органов-мишеней при установлении артериальной гипертензии в молодом возрасте // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2010. – Т. 25. - № 2-1. – С. 33-38.
8. Куколевский Г. М. Врачебные наблюдения за спортсменами. – М.: Физкультура и спорт, 1997. – 335 с.

9. Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Покидышев Д.А., Манухина Е.Б. Нарушение продукции оксида азота у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией и немедикаментозный метод ее коррекции // Кардиология. – 2001. - № 9 — С. 17-21.
10. Малая Л. Т., Корж А. Н., Балковая Л. Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы // Л.Т.Малая - Харьков: Торсинг.– 2000. – 432 с.
11. Метельская В.А., Оганов Р.Г., Евсиков Е.М., Теплова Н.В. Связь между уровнем оксида азота в сыворотке периферической крови и характером патологии сердечно-сосудистой системы и внутренних органов у больных первичной артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал.– 2011. - №4. – С.23 - 31.
12. Недоспасов А.А., Беда Н.В. Биогенные оксиды азота // Природа. – 2005. - №7. – С.35-42.
13. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лутай Я.М. и др. Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда// Укр. мед. часопис. — 2008. - № 4 (66). — С. 7-8.
14. Полунина О. С., Ахминеева А. Х. и др. Генетические и биохимические параллели при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца // Сибирский медицинский журнал. – 2013. - №5. – С. 54-56
15. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксид азота и супероксидного анион-радикала // Вестн. АМН Украины. – 2000. - № 3. – С. 35-41.
16. Шляхто Е.В., Беркович О.А., Беляева О.Д. и др. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе // Кардиология. – 2002. - №3. – С. 9-13.
17. Andrew P.J., Mayer B. Enzymatic function of nitric oxide synthases Andrew P.J., Mayer B.//Cardiovasc. Res. – 1999. – 43. – P. 521-531.
18. Arnet U.A., McMillan A., Dinerman J.L. et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase during hypoxia // J. Biol. Chem. – 1996. – 271. – P. 15069–15073.
19. Cai H., Davis M.E., Drummond G.R., Harrison D.G. Induction of endothelial NO synthase by hydrogen peroxide via a Ca (2+)/calmodulin dependent protein kinase II/janus kinase 2-dependent pathway // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – 21. – P. 1571–1576.
20. Casas J.P., Cavalleri G.L., Bautista L.E. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review // Amer. J.Hum. Gen. Epidemiol. – 2006. – 17. – P. 1–15.
21. Casas, J.P.; Bautista, L.E.; Humphries, S.E.; Hingorani, A.D. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: Meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects // Circulation. – 2004. - №109. – P. 1359–1365.

22. Cattaruzza M., Guzik T.J., Slodowski W. et al. Shear stress insensitivity of endothelial nitric oxide synthase expression as a genetic risk factor for coronary heart disease // *Circ. Res.* – 2004. – №95. – P. 841–847.
23. Colombo M.G., Paradossi U., Andreassi M.G. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease// *Clin. Chem.* – 2003. - №49. – P. 389–395.
24. Dimmeler S., Fleming I., Fisslthaler B. et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation // *Nature.* – 1999. - №399. –P. 601–605.
25. Fulton D., Gratton J.P., Sessa W.C. Post\_translational control of endothelial nitric oxide synthase: why isn't calcium/calmodulin enough? // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2001. - №299. – P. 818–824.
26. Golser R., Gorren A.C., Mayer B. et al. Functional characterization of Glu298Asp mutant human endothelial nitric oxide synthase purified from a yeast expression system // *Nitric Oxide.* – 2003. - № 8. – P. 7–14.
27. Guzik T.J., Black E., West N.E. et al. Relationship between the G894T polymorphism (Glu298Asp variant) in endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide mediated endothelial function in human atherosclerosis // *Amer. J. Med. Genet.* – 2001. - №100. – P. 130–137.
28. Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* –2003. - №5. – P. 19–25.
29. Hingorani A.D. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase and atherogenesis // *Atherosclerosis.* – 2001. - №154. – P. 521–527.
30. Joshi M.S., Mineo C., Shaul P.W., Bauer J.A. Biochemical consequences of the NOS3 Glu298Asp variation in human endothelium: altered caveolar localization and impaired response to shear // *FASEB J.* — 2007. —Vol. 21(11). — P. 2655—2663.
31. Kimura T., Yokoyama T., Matsumura Y., Yoshiike N. et al. NOS3 genotype dependent correlation between blood pressure and physical activity // *Hypertension.* –2003. - №41. – P. 355–360.
32. Kugiyama, K., Yasue, H., Okumura, K., Ogawa, H., Fujimoto, K., Nakao, K., Yoshimura, M., Motoyama, T., Inobe, Y., Kawano, H. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina // *Circulation.* – 1996. - № 94. – P.266–271.
33. Laufs U., Liao J.K. Post\_transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase // *J. Biol. Chem.* – 1998. - №273. – P. 24266–24271.
34. Li, J., Wu, X., Li, X., Feng, G., He, L., Shi, Y. The endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary artery disease: A meta-analysis // *Cardiology.* – 2010. - №116. – P.271–278.

35. Lopez Ongil S., Hernandez Perera O., Navarro Antolin J. et al. Role of reactive oxygen species in the signaling cascade of cyclosporine A mediated up regulation of eNOS in vascular endothelial cells // *Brit. J. Pharmacol.* – 1998. - №124. – P. 447–454.
36. Luo Z., Fujio Y., Kureishi Y. et al. Acute modulation of endothelial Akt/PKB activity alters nitric oxide-dependent vasomotor activity in vivo// *J. Clin. Invest.* – 2000. - №106. – P. 493–499.
37. Moncada S., Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway // *N. Engl. J. Med.* – 1993. - №329. – P. 2002–2012.
38. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T786/C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis // *Amer. J. Cardiol.* – 2000. - №86. – P. 628–634.
39. Narne P. et al. Association of the genetic variants of endothelial nitric oxide synthase gene with angiographically defined coronary artery disease and myocardial infarction in south Indian patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Diabetes Complicat.* – 2013. - №27. – P.255–261.
40. Pechkovsky D.V., Zissel G. et al. Pattern of NOS2 and NOS3 mRNA expression in human A549 cells and primary cultured AEC II // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2002. - №282(4). – P.684-92.
41. Rankinen T., Rice T., Perusse L. et al. NOS3 Glu298Asp genotype and blood pressure response to endurance training: the HERITAGE family study // *Hypertension.* – 2000. – 36. – P. 885–889.
42. Rittig, K., Holder, K., Stock, J. et al. Endothelial no-synthase intron 4 polymorphism is associated with disturbed in vivo nitric oxide production in individuals prone to type 2 diabetes // *Horm. Metab. Res.* – 2008. - №40. – P.13–17.
43. Rossi G.P., Taddei S., Virdis A. et al. The T-786C andGlu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2003. – №41. – P. 938–945.
44. Santos J.E., Desai M., Flockhart D.A. Effects of ethnicity on the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide variants // *Pharmacogenetics.* – 2001. - №11. – P. 719–725.
45. Tsukada, T., Yokoyama, K., Arai, T., Takemoto, F., Hara, S., Yamada, A., Kawaguchi, Y., Hosoya, T., Igari, J. Evidence of association of the ecNOS gene polymorphism with plasma no metabolite levels in humans // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. - №245. – P. 190–193.
46. Vargas H., Segura A., Claire B. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in the Indian and Mestizo populations of Mexico // *Hum. Biol.* – 2003. - №75. – P. 91–96.
47. Wang X.L., Mahoney M.C., Sim A.S. et al/*Arterioscler.Thromb. Vasc. Biol.* -1997. – Vol.17. – P.3147-3153.

48. Wang, J., Dudley, D., Wang, X.L. Haplotype-specific effects on endothelial no synthase promoter efficiency: Modifiable by cigarette smoking // *Arteriosclerosis*. – 2002. - №22. – P.1-4.
49. Wolff B., Braun C., Schluter C. et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu (298)/Asp polymorphism, carotid atherosclerosis and intima media thickness in a general population sample // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2005. - №109. – P. 475–481.
50. Yujiao Yang, Kang Du, Zhengxia Liu and Xiang Lu. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) 4b/a Gene Polymorphisms and Coronary Artery Disease: Evidence from a Meta-Analysis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. - №15. – P. 7987-8003.

**Рецензенты:**

Буюклинская О.В., д.м.н., доцент, декан факультета фармации и медицинской биологии, зав. кафедрой фармации и фармакологии ГБОУ ВПО «Северного государственного медицинского университета», г. Архангельск;

Щеголева Л.С., д.б.н., профессор, директор ФГБУН Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН, г. Архангельск.