

В. П. Присяжнюк

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

**РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ
МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ В РОЗВИТКУ
ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ
СИСТЕМИ ТА ПЕЧІНКИ**

Ключові слова: ген ендотеліальної синтази монооксиду нітрогену, монооксид нітрогену, цироз печінки, серцево-судинна система.

Резюме. *Порушення функціонування ендотелію судин відіграє важливу роль у розвитку серцево-судинних захворювань, виникненні цирозу печінки та прогресуванні його ускладнень. Нині відомо три типи синтази монооксиду нітрогену, серед яких найбільша увага зосереджена на ендотеліальній NO-синтазі у зв'язку з її важливою роллю у виникненні уражень серцево-судинної системи та печінки. У даному огляді розглянуті сучасні погляди на залежність розвитку та прогресування захворювань серця та печінки від поліморфізму гена ендотеліальної синтази монооксиду нітрогену, наведені результати власних досліджень такого зв'язку та окреслено можливості терапевтичного використання моделювання експресії цього гена.*

Порушення функціонування ендотелію судин відіграє важливу роль у розвитку серцево-судинних захворювань, виникненні цирозу печінки (ЦП) та прогресуванні його ускладнень. В основі ендотеліальної дисфункції лежить дисбаланс між локальним синтезом та розпадом потужних вазоактивних речовин, з-поміж яких виділяють монооксид нітрогену (NO) [25,40]. Вважається, що надлишкове вироблення NO пригнічує активність RhoA-кінази, чим зумовлює порушення полімеризації актину і фосфорилювання міозину, що призводить до зниження чутливості рецепторів гладеньких м'язів судин до ендогенних вазоконстрикторів [22]. В експериментальних моделях хронічних дифузних захворювань печінки також виявлено зміни у концентрації NO, що пов'язують із порушеннями у активності синтази NO (NOS) [23].

Відомо три типи NOS: нейрональна (nNOS), індукцйбельна (iNOS) та ендотеліальна (eNOS) [21, 28]. Нейрональна NO-синтаза виявлена в нейронах та клітинах гладеньких м'язів судин [32, 36]. Індукцйбельна NO-синтаза синтезується різними клітинами під впливом ендотоксинів і прозапальних цитокінів. Але найбільша увага зосереджена на ендотеліальній NO-синтазі у зв'язку з її важливою роллю у виникненні ангіопатій [18, 36]. Ген eNOS, виділений у 1993 році, локалізований у хромосомі 7q35-36. Займаючи інтервал 4,4 Кб геномної ДНК, він складається з 26 екзонів, які кодують 135-кДа білка, що містить 1203 амінокислоти. Вивчено три клінічно важливих поліморфізмів

eNOS, для яких встановлено зв'язок із низкою серцево-судинних захворювань: поодинокі нуклеотидні поліморфізми, один – у ділянці промотора (T-786C), а інший – у екзоні 7 (T894G), змінне число тандемних повторів у інтроні 4 [1, 4, 11, 37, 41]. З'ясовано, що єдиною мутацією гена eNOS, яка призводить до зміни амінокислотної послідовності структури білка, є T894G або Glu298Asp (rs1799983) варіант, в якому гуанін заміщується на тимін в екзоні 7, що призводить до заміщення глутамату (E) на аспартат (D) (E298D) у кодоні 298 [14].

Ген eNOS моделює активність ферменту eNOS, який у свою чергу синтезує NO шляхом реакції перетворення L-аргініну в L-цитрулін, яка включає передачу п'яти електронів за допомогою НАД(Ф)Н за наявності кофакторів флавінаденіндинуклеотиду, флавінмононуклеотиду та (6R)-5,6,7,8-тетрагідробіоптерину [19]. Поряд із зазначеним механізмом регулювання активності eNOS, важливу роль у цьому процесі відіграють кальмодулін і внутрішньоклітинний рівень іонів кальцію [38, 42]. Брадикінін, гістамін та серотонін, підвищуючи внутрішньоклітинний рівень кальцію за рахунок збільшення його надходження у клітину ззовні та шляхом стимулювання мобілізації кальцію з внутрішньоклітинних депо збільшують активність ферменту eNOS, і, відповідно, активують синтез оксиду азоту [46, 48]. Поряд із безпосереднім регулюванням активності eNOS, рівень NO також залежить від концентрації активних форм кисню

(АФК), зокрема збільшення вмісту супероксиданіону спричиняє зниження рівня NO [20]. Фермент eNOS, знаходячись в основному в клітинах ендотелію судин, окрім регулювання їхнього тону-су та артеріального тиску (АТ), має також вазопро-теktivні й антиатеросклеротичні властивості [19]. Фермент діє як гомодимер, який може бути функ-ціоноально розподілений на дві основні ділянки: С-термінал редукази і N-термінал оксигенази. Мо-нооксид нітрогену, синтезований eNOS у гладень-ком'язових клітинах ендотелію судин, збільшує в них концентрацію циклічного гуанозинмонофос-фату (цГМФ), стимулюючи гуанілатциклазу, що призводить до релаксації судинної стінки [15]. Отже, вироблення NO регулюється шляхом моде-лювання експресії гена eNOS та активності фер-мента eNOS або через зміни в активності кофак-торів та ендогенних інгібуючих молекул [32, 33]. Mazzone G.L. [et al.] встановили, що за фізіологі-чних концентрацій некон'югований білірубін запо-бігає ендотеліальній дисфункції шляхом регулю-вання концентрації NO, ймовірно, через інгібуван-ня ядерного фактора-карра β [31].

eNOS відіграє вагомий роль у регуляції судинно-го тону-су, знешкоджує супероксиданіон-радикали, пригнічує агрегацію тромбоцитів, адгезію лейко-цитів та проліферацію клітин гладеньких м'язових волокон [8, 34]. Ендотеліальний NO вважається важливим атеропротекторним середником, а пору-шення його синтезу корелює зі збільшенням ризи-ку розвитку серцево-судинних захворювань. Зок-рема, в експериментах на мишах, з геному яких був видалений ген NOS, виявлено схильність до підвищення АТ. А у тих, в яких ген NOS був вилу-чений спільно з Е-аполіпопротеїном, спостерігала-ся підвищена захворюваність на атеросклероз [14]. Залежно від захворювання можливе як підвищен-ня, так і зниження експресії гена eNOS. Проте навіть при підвищеній експресії гена eNOS не зав-жди буде спостерігатися зростання концентрації NO у крові [39]. Зазначене може бути пов'язане з іншими причинами зменшення вмісту NO: зни-ження активності ферменту eNOS, пошкодження структури eNOS та надмірна активність систем знешкодження NO. Збільшення вироблення АФК є також однією з важливих причин зниження біоло-гічної активності NO при серцево-судинних захво-рюваннях [10]. Зокрема, зниженню концентрації оксиду азоту сприяє супероксиданіон-ради-кал [39].

Активно досліджується зв'язок T894G, 4b/, T786C поліморфізму гена eNOS із ризиком розви-тку ІХС [44]. Встановлений вплив E298D полімор-фізму гена eNOS на розвиток інфаркту міокарда в японців, англійців, німців, американців. В інших

національностей (корейців, австрійців, французів, ірландців, голандців та чилійців) такого зв'язку не зафіксовано; у греків отримано суперечливі резуль-тати [7, 8]. Встановлено також, що E298D полі-морфізм цього гена є незалежним чинником ризи-ку розвитку гіпертрофії лівого шлуночка в пацієнтів із гіпертонічною хворобою [49]. У ко-рейській популяції виявлено значно вищу частоту поліморфізму T894G у групі пацієнтів з атероскле-розом коронарних артерій порівняно з практично здоровими людьми [2]. Виявлений також зв'язок T894G варіанта гена eNOS із гіпергомоцистеїне-мією, яка є одним із чинників ризику розвитку ІХС. Зокрема, серед жителів Тунісу хворих на ІХС, TT генотип гена eNOS та гіпергомоцистеїнемія призводили до тяжкого перебігу цього захворю-вання [24].

Окремі дослідження показали, що T894G та 4b/ поліморфізм гена eNOS пов'язаний із захворюван-істю на цукровий діабет II типу та схильністю до розвитку тяжких діабетичних нефропатій у жителів Східної Азії [37, 50]. Зміни в експресії гена eNOS можуть бути чинником генетичної схильності до розвитку ішемічної зорової нейропатії [16], цукро-вого діабету I типу та діабетичної ретинопатії [18]. Простежується зв'язок між генами eNOS та ангіо-тензин-перетворюючого ферменту [6, 9] і визначена їхня роль у підвищенні схильності до захворюван-ня периферичних артерій у курців. Таким чином, надаються докази взаємодії генів і навколишнього середовища, способу життя та шкідливих звичок у моделюванні схильності до розвитку захворювання [17]. Зв'язок поліморфізму гена eNOS із розвитком прееклампсії та інсультом залишається дискута-бельним [14].

Аналізуючи літературу з досліджуваного пита-ня, знайдено окремі повідомлення про роль гена eNOS у розвитку та прогресуванні захворювань печінки [12, 21]. В експериментальних моделях хро-нічних паренхіматозних захворювань печінки, спо-стерігалось зміни активності NO синтази та концен-трації NO у крові [23], але механізми зазначеного залишаються не достатньо зрозумілими. У своїх дослідженнях Wei C.L. [et al.] виявили, що збільшення синтезу NO в ендотелії печінкових су-дин відіграє вагомий роль у виникненні гіпердина-мічного кровообігу у хворих на ЦП [13].

У хворих на алкогольний гепатит експресія гену eNOS не змінюється, проте спостерігається зниження ферментативної активності eNOS, що пояснюють інгібуючим впливом на активність останньої кавеоліну-1 та регуляторного білка NOSTRIN, концентрації яких зростають у крові таких пацієнтів [27]. Збільшення внутрішньопеч-інкового судинного опору у хворих на ЦП супро-

воджується зниженням активності eNOS і посилюється приєднанням запального процесу [27]. У хворих на ЦП, який ускладнений портальною гіпертензією, спостерігається зменшення активності eNOS, унаслідок цього виникає зниження кровотоку у внутрішньопечінкових судинах [12]. Cheng Y.Q. [et al.] установили, що розвиток портальної гіпертензії у хворих на ЦП частіше відбувається в пацієнтів носіїв Т-алеля гену eNOS, ніж у пацієнтів носіїв G-алеля, що вказує на те, що наявність Т-алеля є незалежним чинником ризику виникнення портальної гіпертензії у хворих на ЦП [3].

В експериментальних дослідженнях біліарного ЦП встановлено, що зміна синтезу NO бере участь в ураженні печінки і розвитку портальної гіпертензії. Окремі автори припускаючи, що генетичні варіанти eNOS (894G/T,-786T/C) не пов'язані зі схильністю до розвитку первинного біліарного ЦП виявили, що різні генотипи можуть призвести до відмінностей у тяжкості захворювання та його прогресуванні [21].

У наших дослідженнях було встановлено, що Т894G поліморфізм гену eNOS у хворих на ЦП детермінує тяжкість ушкодження серцево-судинної системи та розвиток серцево-судинної недостатності. Зокрема, наявність Т-алеля асоціюється зі зростанням активності аспартатамінотрансферази та вищим вмістом передсердного натрійуретичного пропептиду у крові, збільшенням діаметра лівого передсердя, зростанням маси міокарда лівого шлуночка, а у пацієнтів чоловічої статі також збільшенням індексу маси міокарда лівого шлуночка порівняно із хворими з GG-генотипом [5].

Успішні дослідження генотипу людини зумовили можливість використати нагромаджені знання з метою лікування тих чи інших захворювань у клініці внутрішніх хвороб [50]. Зокрема, моделювання експресії гену eNOS активно вивчається в кардіології [43, 47]. Сучасна фармакотерапія ІХС має деякі недоліки, зокрема, наявність побічних ефектів лікарських препаратів та необхідність досягнення комплаєнсу між лікарем та пацієнтом. Хірургічні методи, наприклад, реваскуляризація міокарда, досить часто потребують повторного оперативного втручання. В окремих пацієнтів не вдається досягти цільового рівня АТ, незважаючи на максимальні дози та різні комбінації антигіпертензивних препаратів. Генна терапія є сучасною альтернативою традиційному фармакологічному лікуванню і може бути корисною у тяжких випадках захворювання [35, 43]. Модифікація експресії генів із використанням ізоформ факторів росту сприяє індукції ангіогенезу, зменшує активність апоптозу [29]. В експерименті застосування стовбурових клітин, доповнене генною терапією,

сприяло стимулюванню міогенезу в різних моделях ішемії міокарда. На дослідних тваринах також продемонстрований значний кардіопротекторний ефект генного кодування антиоксидантів, eNOS, мітоген-активованої протеїнкінази та багатьох інших антиапоптичних білків [30]. Механізм дії окремих серцево-судинних препаратів полягає у збільшенні активності eNOS та, відповідно, збільшенні синтезу NO ендотелієм судин, що може чинити позитивний терапевтичний ефект. Такими сполуками є статини, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, блокатори рецепторів 1-го типу ангіотензину II, блокатори кальцієвих каналів та деякі антиоксиданти. Інші медичні препарати, зокрема глюкокортикоїди, для яких характерні побічні ефекти пов'язані із серцево-судинною системою, навпаки, пригнічують активність eNOS. Вплив окремих медикаментів, серед яких імунодерисанти: циклоспорин, такролімус та еритропоєтин на eNOS є суперечливим [39]. Регулювання експресії гену eNOS та активності його ферменту є метою для розробки нових медичних препаратів, які б, крім симптоматичних, дозволяли досягати й етіопатогенетичних цілей у лікуванні того чи іншого захворювання [26, 39, 45].

Актуальним і маловивченим є питання моделювання експресії генів, зокрема вплив на поліморфізм гену eNOS з метою покращання лікування хворих на ЦП та попередження розвитку в них ускладнень, зокрема серцево-судинних. Детальне та поглиблене вивчення окреслених питань, ймовірно, створить передумови для оптимізації терапевтичних схем лікування зазначеного контингенту хворих.

Література. 1. A novel allele of eNOS gene in the Italian population: The actual essence of intron 4 polymorphism / P. Bolli, E. Sticchi, R. Abbate [et. al] // Nitric Oxide. – 2007. – № 3. – P. 392–394. 2. A polymorphism (T894G) in eNOS increases the risk of coronary atherosclerosis rather than intracranial atherosclerosis in Koreans / B.W. Min, J.Y. Na, S.W. Juhng [et al.] // Acta Neurology. – 2010. – Vol. 3. – P. 255–262. 3. A study of the association of iNOS and eNOS gene polymorphism with portal hypertension in liver cirrhosis / Y.Q. Cheng, J.S. Lin, W.Q. Wang [et. al] // Zhonghua Gan Zang Bing Zhi. – 2005. – №5. – P. 366–369. 4. Angeline T. Endothelial nitric oxide gene polymorphisms, nitric oxide production and coronary artery disease risk in a South Indian population / T. Angeline, W. Isabel, G.J. Tsongalis // Experimental Molecular Pathology. – 2010. – № 3. – P. 205–208. 5. Association of biochemical, cytokine and echocardiographic markers of cardiovascular injuries with T894G polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene in patients with nonviral liver cirrhosis / T. Boychuk, V. Prysyazhnyuk, O. Voloshyn [et. al] // Immunogastroenterology. – 2013. – Vol. 2, № 1. – P. 68–75. 6. Association of renin-angiotensin and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with blood pressure progression and incident hypertension: prospective cohort study / D. Conen, R.J. Glynn, J.E. Buring [et. al] // Journal of Hypertension. – 2008. – Vol. 26. – P. 1780–1786. 7. Association of the 894G > T polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene with risk of acute myocardial infarction / G.K. Andrikopoulos, D.K. Grammatopoulos, S.E. Tzeis [et. al] // BMC Med Genet. – 2008. – № 9. – P. 43. 8. Association of the eNOS E298D polymorphism and the risk of myocardial infarction in the Greek

population / C. Dafni, N. Drakoulis, O. Landt [et al.] // BMC Med Genet. – 2010. – № 11. – P. 133–135. 9. Association of the genetic polymorphisms of the ACE gene and the eNOS gene with lupus nephropathy in northern Chinese population / X. Li, J. An, R. Guo [et al.] // BMC Med Genet. – 2010. – № 11. – P. 94–97. 10. Braam B. Understanding eNOS for pharmacological modulation of endothelial function: a translational view / B. Braam, M.C. Verhaar // Current Pharmacologic Des. – 2007. – Vol. 13. – P. 1727–1740. 11. Cruz-Gonzalez I. Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study / I. Cruz-Gonzalez, E. Corral, M. Sanchez-Ledesma // BMC Cardiovasc Disord. – 2009. – № 9. – P. 35. 12. Deleterious effects of silymarin on the expression of genes controlling endothelial nitric oxide synthase activity in carbon tetrachloride-treated rat livers / Y.K. Cho, J.W. Yun, J.H. Park [et al.] // Life Science. – 2009. – № 7–8. – P. 281–290. 13. Differential expression and localization of nitric oxide synthase in cirrhotic livers of bile duct-ligated rats / C.L. Wei, H.E. Khoo, K.H. Lee [et al.] // Nitric Oxide. – 2002. – Vol. 7. – P. 91–102. 14. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review / J.P. Casas, G.L. Cavalleri, L.E. Bautista [et al.] // American Journal of Epidemiology. – 2006. – Vol. 164. – P. 921–935. 15. Endothelial nitric oxide synthase genotypes in the etiology of retinopathy of prematurity in premature infants / K. Yanamandra, D. Napper, A. Pramanik [et al.] // Ophthalmic Genetic. – 2010. – № 4. – P. 173–177. 16. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism (T894G) and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy / S. Giannopoulos, S. Markoula, I. Asproudis [et al.] // Vis Neurosci. – 2010. – Vol. 15. – P. 1–3. 17. eNOS and ACE genes influence peripheral arterial disease predisposition in smokers / E. Sticchi, F. Sofi, I. Romagnuolo [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2010. – № 1. – P. 97–102. 18. eNOS gene polymorphism association with retinopathy in type 1 diabetes / J.T. Bazzaz, M.M. Amoli, V. Pravica [et al.] // Ophthalmic Genetic. – 2010. – № 3. – P. 103–107. 19. Forstermann U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Forstermann, W. Sessa // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 829–837. 20. Free radical biology of the cardiovascular system / A.F. Chen, D.D. Chen, A. Daiber [et al.] // Clinical Science (Lond). – 2012. – Vol. 123. – P. 73–91. 21. Genetic variants of endothelial nitric oxide synthase in patients with primary biliary cirrhosis: association with disease severity / C. Selmi, M. Zuin, M.L. Biondi [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2003. – Vol. 18. – P. 1150–1155. 22. Hepatocellular protection by nitric oxide or nitrite in ischemia and reperfusion injury / Y. Abe, I. Hines, G. Zibari [et al.] // Arch Biochem Biophys. – 2009. – Vol. 484. – P. 232–237. 23. Hepatocellular protection by nitric oxide or nitrite in ischemia and reperfusion injury / Y. Abe, I. Hines, G. Zibari [et al.] // Arch Biochem Biophys. – 2009. – Vol. 484. – P. 232–237. 24. Hyperhomocysteinemia, endothelial nitric oxide synthase polymorphism, and risk of coronary artery disease / M. Kerkeni, F. Addad, M. Chauffert [et al.] // Clinical Chemistry. – 2006. – Vol. 52. – P. 53–58. 25. Hypoxia inducible factor-1 α accumulation in steatotic liver preservation: Role of nitric oxide / M.A. Zaouali, I.B. Mosbah, E. Boncompagni [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2010. – Vol. 16. – P. 3499–3509. 26. In vitro and In vivo studies of local arterial gene delivery and transfection using lipopolyplexes-embedded stents / L.A. Brito, S. Chandrasekhar, S.R. Little [et al.] // Journal of Biomed Mater Res. – 2009. – Vol. 93. – P. 325–336. 27. Increased gene and protein expression of the novel eNOS regulatory protein NOSTRIN and a variant in alcoholic hepatitis / R.P. Mookerjee, A. Wiesenthal, A. Icking [et al.] // Gastroenterology. – 2007. – № 7. – P. 2533–2541. 28. iNOS activity in the aged rat liver tissue / A. Patruno, L. Speranza, S. Tete [et al.] // Journal of Biological Regulatory Homeostasis Agents. – 2007. – № 3–4. – P. 89–95. 29. Kenneth N.S. Regulation of gene expression by hypoxia / N.S. Kenneth, S. Rocha // Biochemical Journal. – 2008. – Vol. 414. – P. 19–29. 30. Lavu M. Gene therapy for ischemic heart disease / M. Lavu, S. Gundewar, D.J. Lefer // Journal of Molecular Cellular Cardiol. – 2010. – № 2. – P. 223–225. 31. Mazzone G.L. Unconjugated bilirubin modulates nitric oxide production via iNOS regulation / G.L. Mazzone, I. Rigato, C. Tiribelli // Bioscience Trends. – 2010. – № 4. – P. 244–248. 32. Miculescu A. Nitric oxide and pain: “Something old, something new” / A. Miculescu, T. Gordh // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. – 2009. – Vol. 53. – P. 1107–1120. 33. Nitric oxide is negatively correlated to pain during

acute inflammation / M. Hamza, X.-M. Wang, T. Wu [et al.] // Molecular Pain. – 2010. – № 6. – P. 55. 34. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury / L. Phillips, A.H. Toledo, F. Lopez-Neblina [et al.] // J Invest Surg. – 2009. – Vol. 22. – P. 46–55. 35. Non-viral eNOS gene delivery and transfection with stents for the treatment of restenosis / L.A. Brito, S. Chandrasekhar, S.R. Little [et al.] // Biomed Eng. – 2010. – № 9. – P. 56. 36. Pharmacological assessments of nitric oxide synthase isoforms and downstream diversity of NO signaling in the maintenance of thermal and mechanical hypersensitivity after peripheral nerve injury in mice / M. Tanabe, Y. Nagatani, K. Saitoh [et al.] // Neuropharmacol. – 2009. – Vol. 56. – P. 702–708. 37. Polymorphisms of eNOS gene are associated with diabetic nephropathy: a meta-analysis / Y. He, Z. Fan, J. Zhang [et al.] // Mutagenesis. – 2010. – Vol. 11. – P. 234–236. 38. Rate, affinity and calcium dependence of nitric oxide synthase isoform binding to the primary physiological regulator calmodulin / J.L. McMurry, C.A. Chrestensen, I.M. Scott [et al.] // FEBS Journal. – 2011. – Vol. 78. – P. 4943–4954. 39. Regulation of endothelial-type NO synthase expression in pathophysiology and in response to drugs / H. Li, T. Wallerath, T. Munzel [et al.] // Nitric Oxide. – 2002. – Vol. 7. – P. 149–164. 40. Schmidtke A. No NO, no pain? The role of nitric oxide and cGMP in spinal pain processing / A. Schmidtke, I. Tegeder, G. Geisslinger // Trends Neurosci. – 2009. – Vol. 32. – P. 339–346. 41. Serrano N.C. Frequency of eNOS polymorphisms in the Colombian general population / N.C. Serrano, L.A. Diaz, J.P. Casas [et al.] // BMC Med Genet. – 2010. – № 11. – P. 54. 42. Structure and dynamics of calmodulin (CaM) bound to nitric oxide synthase peptides: effects of a phosphomimetic CaM mutation / M. Piazza, K. Futrega, D. Spratt [et al.] // Biochemistry. – 2012. – Vol. 51. – P. 3651–3661. 43. Sydoruk L.P. Influence of pharmacogenetically determined treatment on parameters of peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension / L.P. Sydoruk, K.M. Amosova // The New Armenian Medical Journal. – 2011. – Vol. 5, N2. – P. 35–43. 44. The endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary artery disease: a meta-analysis / J. Li, X. Wu, X. Li [et al.] // Cardiology. – 2010. – № 4. – P. 271–278. 45. The use of therapeutic gene eNOS delivered via a fibrin scaffold enhances wound healing in a compromised wound model / A.M. Breen, P. Dockery, T. O'Brien [et al.] // Biomaterials. – 2008. – Vol. 29. – P. 3143–3151. 46. Thors B. eNOS activation mediated by AMPK after stimulation of endothelial cells with histamine or thrombin is dependent on LKB1 / B. Thors, H. Halldorsson, G. Thorgeirsson // Biochim Biophys Acta. – 2011. – Vol. 1813. – P. 322–331. 47. Value of angiotensin-converting enzyme and monoxide nitrogen in pathogenesis of myocardium remodeling depending on genes' polymorphism of ACE (I/D) and eNOS (894T>G) in patients with arterial hypertension / L.P. Sydoruk, I.Y. Gaborec, A.R. Sydoruk [et al.] // International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health. – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 168–178. 48. Vascular endothelial dysfunction in Duchenne muscular dystrophy is restored by bradykinin through upregulation of eNOS and nNOS / H. Dabire, I. Barthelemy, N. Blanchard-Gutton [et al.] // Basic Research Cardiol. – 2012. – Vol. 107. – P. 240. 49. Xin Y. A common variant of the eNOS gene (E298D) is an independent risk factor for left ventricular hypertrophy in human essential hypertension / Y. Xin, X. Song, H. Xue // Clinical Science. – 2009. – Vol. 117. – P. 67–73. 50. Zintzaras E. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and diabetic nephropathy: a HuGE review and meta-analysis / E. Zintzaras, A.A. Papathanasiou, I. Stefanidis // Genetical Medecine. – 2009. – № 11. – P. 695–706.

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ПЕЧЕНИ

В.П. Присяжнюк

Резюме. Нарушение функционирования эндотелия сосудов играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, возникновении цирроза печени и прогрессировании его осложнений. Сейчас известно три типа синтазы оксида азота, среди которых наибольшее внимание уделяется

эндотелиальной NO-синтазе в связи с ее важной ролью в возникновении поражений сердечно-сосудистой системы и печени. В данном обзоре рассмотрены современные взгляды на зависимость развития и прогрессирования заболеваний сердца и печени от полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота, приведены результаты собственных исследований такой связи и очерчены возможности терапевтического использования моделирования экспрессии этого гена.

Ключевые слова: ген эндотелиальной синтазы оксида азота, оксид азота, цирроз печени, сердечно-сосудистая система.

**ROLE OF THE ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE
SYNTHASE GENE POLYMORPHISM IN THE
DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR AND LIVER
DISEASES**

V. P. Prysazhnyuk

Abstract. Disorder of vascular endothelium functioning plays an important role in the development of cardiovascular disease,

the origin of liver cirrhosis and progression of its complications. Now three types of nitric oxide synthase are known, among which special attention is focused on endothelial NO-synthase due to its important role in the origin of the cardiovascular and liver lesions. In the current review up-to-date views on the relationship between the development and progression of the heart and liver diseases and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism are considered, the results of own research of this relationship are adduced and possibilities of the therapeutic use of this gene expression modeling outlined.

Keywords: endothelial nitric oxide synthase gene, nitric oxide, liver cirrhosis, cardiovascular system.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol.12, №2 (44). - P.223-227.

Надійшла до редакції 17.05.2013

Рецензент – проф. О.С.Хухліна

© В.П. Присяжнюк, 2013