

С. М. Малахова

## Клінічні аспекти поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази у професійних спортсменів

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** оксид азоту, ендотеліальна NO-синтаза, генетичний поліморфізм.

У статті висвітлені питання властивостей і біологічної ролі молекули оксиду азоту, що має вазодилатувальні, нейротрансмітерні та стреслімітувальні властивості, бере участь у реакціях оксидантного стресу, глутамат-кальцієвого каскаду та запалення. Тривають дослідження взаємозв'язку ендотеліальної NO-синтази з ризиком серцево-судинних, ішемічних та респіраторних захворювань у популяції нетренованих осіб і спортсменів.

**Мета роботи** – за даними наукової літератури дослідити сучасний стан питання впливу поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази на формування фізичних якостей сили, витривалості, швидкості у професійних спортсменів та його зміни й вплив на функціональний стан організму спортсмена.

На сучасному етапі розвитку медичної генетики доведено, що реалізація дії кожної окремої ізоформи ферменту NO-синтази зумовлена наявністю того чи іншого поліморфізму. Найбільш вивченими є T-786C поліморфізм промотора гена eNOS, G894T (Glu298Asp) поліморфізм 7 екзону, 4a/b-4 інтрону eNOS, але їхній вплив не є остаточно доведеним і зумовлений наявністю гомо- чи гетерозиготи. Генетичні дослідження серед професійних спортсменів доводять значущу роль системи оксиду азоту в підвищенні фізичної працездатності, але не дають можливості оцінити особливості цього впливу з урахуванням різноспрямованого тренувального процесу й рівня спортивної кваліфікації та прогнозувати дальшу професійну успішність і збереження нормального функціонування серцево-судинної, респіраторної та інших систем організму.

**Висновки.** Отже, завдяки сучасним дослідженням можна стверджувати: синтез оксиду має провідну роль у функціонуванні організму спортсменів зокрема, але вони не дають можливості оцінити ці зміни у спортсменів різної спортивної кваліфікації. Доведено, що поліморфізм гена eNOS пов'язаний з ішемічними захворюваннями, раннім розвитком атеросклерозу, порушенням ендотеліальної вазодилатації, хворобами респіраторної системи та іншими змінами організму. Але недостатньо вивченим залишається питання змін функціонального стану у спортсменів різної спортивної кваліфікації залежно від поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази.

### Клинические аспекты полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у профессиональных спортсменов

С. Н. Малахова

В статье освещены вопросы свойств и биологической роли молекулы оксида азота, которая характеризуется вазодилатирующим, нейротрансмиттерным и стресслимитирующим действием, принимает участие в реакциях оксидантного стресса, глутамат-кальциевого каскада и воспаления. Продолжаются исследования взаимосвязи эндотелиальной NO-синтазы с риском сердечно-сосудистых, ишемических и респираторных заболеваний в популяции нетренированных лиц и спортсменов.

**Цель работы** – изучить на основании данных научной литературы современное состояние вопроса влияния полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы на формирование физических качеств силы, выносливости и скорости у профессиональных спортсменов, его изменения и влияние на функциональное состояние организма спортсмена.

На современном этапе развития медицинской генетики доказано, что реализация действия каждой отдельной изоформы фермента NO-синтазы обусловлена наличием того или иного полиморфизма. Наиболее изученными являются T-786C полиморфизм промотора гена eNOS, G894T (Glu298Asp) полиморфизм 7 экзона, 4a/b-4 интрона eNOS, но их влияние не является окончательно доказанным и обусловлено наличием гомо- или гетерозиготы. Генетические исследования среди профессиональных спортсменов доказывают значимую роль системы оксида азота в повышении физической работоспособности, но не позволяют оценить особенности этого влияния с учётом разнонаправленного тренировочного процесса и уровня спортивной квалификации, а также прогнозировать дальнейшую профессиональную успешность и сохранение нормального функционирования сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма.

**Выводы.** Таким образом, современные исследования позволяют утверждать, что синтез оксида обладает ведущей ролью в функционировании организма спортсменов в частности, но не позволяет оценить его влияние на организм спортсменов различной спортивной квалификации. Доказано, что полиморфизм гена eNOS связан с ишемическими заболеваниями, ранним развитием атеросклероза, нарушением эндотелийзависимой вазодилатации, болезнями дыхательной системы и другими изменениями в организме. Но недостаточно изученным остаётся вопрос изменений функционального состояния у спортсменов различной спортивной квалификации в зависимости от полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы.

**Ключевые слова:** оксид азота, эндотелиальная NO-синтаза, генетический полиморфизм.

**Патология.** – 2016. – № 2 (37). – С. 98–104

### Clinical aspects of endothelial NO-synthase gene polymorphism in professional sportsmen

S. N. Malakhova

The article deals the questions of properties and biological role of nitric oxide molecule, which is characterized with vasodilating, stress limiting and neurotransmitter properties, and participates in reactions of oxidative stress, glutamate and calcium cascade and

inflammation. Researches of the relationship of endothelial NO-synthase and the risk of cardiovascular, ischemic and respiratory diseases in population of untrained persons and athletes continue.

**The aim** of this study was to establish, according to the literature, the present state of the influence of endothelial NO-synthase gene polymorphism on the formation of the physical qualities of strength, endurance and speed in professional athletes, its changes and influence on functional state of athlete.

At the present stage of development of medical genetics it is proved, that the implementation of the action of each individual isoform of the enzyme NO-synthase is caused by the presence of polymorphism. The most studied are the T-786C polymorphism of the eNOS gene promoter, G894T (Glu298Asp) polymorphism of the 7<sup>th</sup> exon, 4a/b-4<sup>th</sup> intron of eNOS, but their influence is not definitively proven, and is caused by the presence of homo- or heterozygotes.

Genetic researches among professional athletes prove the significant role of nitric oxide system in enhancing of physical working capacity, but do not allow evaluating the characteristics of this effect, taking into account multi-directional training process and the level of sports qualification, as well as predicting future professional success and the preservation of the proper functioning of the cardiovascular, respiratory and other body systems.

**Conclusions.** Thus, contemporary researches allow stating that oxide synthesis has a leading role in the functioning of the organism, and in particular athletes, but do not allow assessing its effects on the body of athletes of different sports qualification.

It is proved that polymorphism of the eNOS gene is associated with ischemic disease, early development of atherosclerosis, a violation of endothelium-dependent vasodilation, diseases of the respiratory system and other changes in the body. But the question about changes in the functional state of the athletes of various sports qualification, depending on the polymorphism of endothelial NO-synthase, remains poorly understood.

**Key words:** Nitric Oxide, Endothelial Nitric Oxide Synthase, Genetic Polymorphism.

*Pathologia* 2016; № 2 (37): 98–104

Одним із найважливіших медіаторів внутрішньо- та міжклітинної взаємодії в імунейроендокринній системі є оксид азоту (NO) [1]. Вивчення властивостей і біологічної ролі цієї молекули дало можливість встановити різноспрямовану та дозозалежну дію, що зумовлена наявністю кисню, метаболітів оксидантного стресу та антиоксидантів, котрі можуть впливати й змінювати його кількість, сигнальну функцію, фізіологічну активність [5].

Оксид азоту – газоподібний месенджер, універсальний модулятор нервово-м'язових синапсів, регуляції дихання, підтримання імунного статусу, серцево-судинного гомеостазу, активності макрофагів, експресії генів, пластичності нервової тканини, пам'яті, вивільнення нейротрансмітерів тощо [26]. Крім вазодилатувальних, нейротрансмітерних і стреслімітувальних властивостей, доведена участь NO в реакціях оксидантного стресу, глутамат-кальцієвого каскаду та запалення [13].

Відомо, що синтез оксиду азоту здійснюється за участю ферменту сімейства цитохром-Р-450-подібних гемопротеїнів - NO-синтази. Ідентифіковано три основні форми цього ферменту, кожна з них кодується власним геном [18]. Дві ізоформи є конститутивними, третя – індукцйбельною. Нейрональна та індукцйбельна форми містяться, головним чином, у цитоплазмі клітини, водночас як ендотеліальна NO-синтаза пов'язана з клітинними мембранами. До конститутивних форм NO-синтази належать ендотеліальна (eNOS, тип III), яка вперше виявлена в ендотелії кровоносних судин, її ген локалізований у хромосомі 7q35–36, має 26 екзонів, 25 інтронів і кодує білок із молекулярною масою 135 кДа, що складається з 1203 амінокислот, і нейрональна (nNOS, тип I), ген якої картований у хромосомі 12q24.2–12q24.3, має 29 екзонів, 28 інтронів. Конститутивні ізоформи NO-синтази переважно експресуються в ендотеліоцитах і нейронах. Третя ізоформа NO-синтази - індукцйбельна (iNOS, тип II) – ідентифікована в цитоплазмі імунних, гладком'язових,

епітеліальних і печінкових клітин, її ген картований у хромосомі 17cen-q11.2, має 26 екзонів, 25 інтронів. На відміну від eNOS і nNOS вона не експресується постійно (конститутивно). Індукцйбельна кальційнезалежна NO-синтаза синтезується впродовж 6–8 годин у відповідь на дію тригерів імунейроендокринної системи – цитокінів, ендо- або екзотоксинів [30].

#### Мета роботи

За даними наукової літератури дослідити сучасний стан питання впливу поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази на формування фізичних якостей сили, витривалості, швидкості у професійних спортсменів та його зміни й вплив на функціональний стан організму спортсмена.

На сучасному етапі найбільш досліджена ендотеліальна NO-синтаза, котра є основною формою NO-синтази нормальної стінки судин, гладких м'язів, кардіоміоцитів і тромбоцитів [2]. Встановлено, що в умовах фізіологічного спокою цей фермент знаходиться у плазматичній мембрані клітини та має низьку активність. Він кодується геном із малою експресією, але при стресі, хронічній гіпоксії та фізичному навантаженні його експресія сильно підвищується, що призводить до підвищення внутрішньоклітинного рівня NO [11]. Активується eNOS унаслідок збільшення концентрації вільного кальцію у клітині, що відбувається під дією багатьох рецептор-залежних стимулів (ацетилхолін, брадікінін, серотонін, тромбін, аденозіндіфосфорна кислота, глутамат), котрі своєю чергою підвищують концентрацію кальцію. Вільний кальцій зв'язується зі специфічним білком кальмодуліном та активує eNOS. Активація eNOS і підвищення рівня NO спостерігаються й під впливом агоністів кальцію, а також розтягування стінки судини, руху крові та деяких інших чинників [20]. Ферменти NO-синтази, зокрема eNOS, здатні утворювати не тільки оксид азоту, але й метаболіти оксидантного стресу: іон супероксиду та пероксид

водню, а також нітрит-аніон, особливо в умовах нестачі коферментів або аргініну [24]. Отже, ферменти синтезу NO слід розглядати як складний ферментний комплекс, що синтезує різноманітні високоактивні сполуки залежно від змін функціонального стану клітини, забезпеченості її коферментами, незамінними амінокислотами та антиоксидантами. Проте наявний і неферментативний синтез оксиду азоту, коли він утворюється у клітинах із нітритів і нітратів або його стабільних метаболітів за допомогою ферментів нітрит- і нітрат-редуктази [19]. Окремі реакції відновлення нітритів у тканинах перебігають за участю гемовмісних протеїнів, що мають нітритредуктазну активність: гемоглобін, міоглобін, цитохромоксидаза тощо [14]. Отже, без достатнього клітинного метаболізму NO неможлива підтримка оптимального стану здоров'я, формування процесів адаптації організму до різних факторів середовища, у тому числі до фізичних навантажень [4].

У клініці внутрішніх хвороб доволі вивченими є T-786C поліморфізм промотора гена eNOS, G894T (Glu298Asp) поліморфізм 7 екзону, 4a/b-4 інтрону eNOS [16,31].

Заміна гуаніну на тимін у 894 позиції в 7 екзоні гена eNOS призводить до зміни амінокислотної послідовності білка: глутамін у 298 позиції заміщується на аргінін (Glu298Asp) і впливає на активність ферменту. За результатами досліджень [25], цей поліморфізм асоційований зі зниженням базального рівня продукції NO в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Тобто мутація гена eNOS – заміна тимідину на цитозин у 786 позиції – сприяє значному зменшенню промоторної активності гена eNOS [12].

4a/4b поліморфізм представлений двома алелями: b, в якому є 5 повторів довжиною 27 пн, і a, у якому 4 повтори. Носії 4b/4b генотипу – гомозиготи за основним алелем, 4b/4a – гетерозиготи, носії 4a/4a генотипу – гомозиготи за мінорним алелем. Вважають, що 4a/4a варіант пов'язаний із порушенням експресії гена eNOS та зниженням синтезу NO, але значення цього поліморфізму на тепер лишається нез'ясованим і надалі потребує вивчення [22].

Під час експерименту встановлено, що наявність C алеля в 786 положенні промотора гена eNOS призводить до зниження його активності на 52 %, а нестача eNOS, котра формується в результаті цього, є причиною зниження синтезу та вивільнення NO та дисфункції ендотелію [33]. У людей із патологічними C/C і T/C генотипами промотора гена eNOS відзначають збільшення тонуусу вінцевих артерій, підвищену схильність до спазму коронарних судин і зміни реакції вінцевих артерій на введення ацетилхоліну, що може спричинити до розвитку ішемічної хвороби серця та гострого коронарного синдрому [33]. Множинний логістичний регресивний аналіз показав: найвпливовішим залежним фактором ризику коронарного спазму є асоціація T-786C мутації з палінням, артеріальною гіпертензією та Glu298Asp генотипом [14].

Дослідженнями О. С. Полуніної та співав. (2013) встановлено, що G894T поліморфізм гена eNOS пов'язаний з ішемічними захворюваннями, раннім розвитком

атеросклерозу, порушенням ендотеліозалежної вазодилатації, хворобами респіраторної системи [15], що підтверджується й іншими дослідниками [13,14,22]. Водночас є роботи, де у гомозигот з Asp298 варіантом G894T поліморфізму гена eNOS не знайдено асоціації з ризиком гострого коронарного синдрому, ступенем ураження коронарних артерій і госпітальною смертністю при гострому коронарному синдромі [25].

Наявні суперечливі дані щодо зв'язку різних поліморфізмів гена eNOS із розвитком серцево-судинних захворювань у представників різних популяцій [27,32]. С. Nidiane та співавт. (2012) стверджують, що пацієнти з гаплотипом 786C/4b/Asp298 eNOS більш схильні до розвитку серцевої недостатності, тоді як в афробразильців – носіїв гаплотипу 786C/4b/Asp298 – він є незалежним генетичним предиктором підвищення тривалості життя [28].

Останнім часом актуальним є не лише визначення окремих поліморфізмів eNOS, частоти, з якою вони зустрічаються в різних популяціях і при різних захворюваннях, але й їхнє поєднання. Наприклад, у дослідженні J. Li та співавт. (2010) вивчення зв'язку T-786C, 4a/b та +G894T поліморфізмів гена eNOS із ризиком розвитку гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію довело, що тільки T/T гомозиготи за G894T поліморфізмом гена eNOS мають підвищений ризик розвитку гіпертрофії лівого шлуночка [24]. Хоча кожний окремих з означених поліморфізмів має ризик розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

Чимало дослідників визначають алельний поліморфізм цього гена у спортсменів, який відповідає за адаптацію кровоносних судин (вазодилатацію) та аеробні можливості [7–9,17,29]. Зміни метаболізму оксиду азоту при адаптації організму до фізичних навантажень найбільш вивчені в ендотеліальній тканині судин [21,23].

У дослідженнях на тваринах доведено, що експресія eNOS у судинах змінюється в тих типах м'язових волокон, котрі інтенсивніше залучаються до забезпечення виконання роботи [21,23]. Наприклад, внаслідок тренування витривалості, котра сприяє адаптації скелетних м'язів і міокарда, значно збільшується експресія eNOS і кровообіг переважно в судинах литкового м'яза, тоді як в інших задіяних групах м'язів зміни були незначними.

Збільшення синтезу NO внаслідок тривалих тренувань тварин виявлено в мітохондріях серця через підвищення майже вдвічі активності ферменту eNOS і незначного підвищення активності iNOS [17].

Підвищена внаслідок короточасних фізичних тренувань активність системи NO в епітеліальних тканинах і гладких м'язах, котра супроводжується функціональною адаптацією судин, утримується недовго та зникає вже через кілька тижнів після їх припинення [21,23]. Після тривалих систематичних тренувань у спортсменів короткострокова адаптація судин змінюється NO-залежним утворенням нових кровоносних судин [19], що є складовою механізми адаптації та пристосування до регулярних фізичних навантажень.

У деяких роботах встановлено, що внаслідок фізичних тренувань посилюється NO-залежна вазодилатація судин різного діаметра, при цьому ступінь збільшення залежить від м'язової маси обстежуваного [8]. Поліпшення ендотеліальної функції взаємопов'язане з посиленням експресії ферменту eNOS і збільшенням синтезу NO, що сприяє розслабленню та розширенню кровоносних судин [6]. При цьому поліпшується надходження у скелетні м'язи та міокард поживних речовин і O<sub>2</sub>, що є істотним внеском у процеси адаптації організму до м'язової активності. У деяких роботах доведено, що збільшення економічності кардіореспіраторної системи у процесі адаптації спортсменів з аеробним механізмом енергозабезпечення також асоційоване з наявністю поліморфізму гена eNOS [9,10].

Досліджуючи стан системи синтезу оксиду азоту у плазмі крові дівчат на різних етапах фізичної підготовки виявлено, що в підготовчому періоді відзначалась висока активність ферменту eNOS і концентрація NO [4]. У цьому періоді дівчата проявляли підвищену фізичну працездатність та аеробну продуктивність. Після 5 місяців інтенсивного тренування активність eNOS у плазмі крові залишалась підвищеною, але фізична працездатність, аеробна продуктивність знижувались. Ці дані дають змогу припустити, що при тривалих систематичних тренуваннях і в адаптаційних процесах бере участь більшою мірою конститутивна ізоформа ферменту eNOS.

Н. В. Богдановська зі співав. (2013) не виявили різниці збільшення продуктів метаболізму NO у крові нетренованих і тренуваних осіб після тривалого оздоровчого фізичного тренування та тренування з навантаженнями високої інтенсивності [3]. Це питання залишається недостатньо вивченим і дає можливість припустити, що зміни системи NO у тканинах залежать більшою мірою не від тривалості та інтенсивності фізичних навантажень, а від ступеня тренуваності організму. Тобто для правильного оцінювання результатів необхідно не тільки поділяти спортсменів на групи за рівнем спортивної кваліфікації, але й обов'язково враховувати спрямованість тренувального процесу.

У роботах С. Б. Дроздовської (2012), Є. В. Лінде (2014) досліджується генетичний поліморфізм ендотеліальної NO-синтази у спортсменів різної спортивної кваліфікації, приділяючи увагу переважно вродженій схильності до розвитку сили, витривалості або швидкості залежно від наявного поліморфізму eNOS. Але залишається не вирішеним питання впливу поліморфізмів ендотеліальної NO-синтази на стан серцево-судинної, дихальної та інших систем у спортсменів, які розвивають різні фізичні якості.

### Висновки

1. Завдяки сучасним дослідженням можна стверджувати, що синтез оксиду має провідну роль у функціонуванні організму спортсменів зокрема. Але перелічені дослідження не дають можливості оцінити ці зміни у спортсменів різної спортивної кваліфікації, а отже і стажу тренувань, що, безумовно, віддзеркалюється на функціональних можливостях організму спортсмена та, ймовірно, має деякі особливості.

2. Доведено, що поліморфізм гена eNOS пов'язаний з ішемічними захворюваннями, раннім розвитком атеросклерозу, порушенням ендотеліальної вазодилатації, хворобами респіраторної системи та іншими змінами організму. Але недостатньо вивченим залишається питання змін функціонального стану у спортсменів різної спортивної кваліфікації залежно від наявності T-786C поліморфізму промотора гена eNOS, G894T (Glu298Asp) поліморфізму 7 екзону, або 4a/b-4 інтрону eNOS.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази, визначенні його ролі у формуванні патологічних змін серцево-судинної, респіраторної та інших систем організму у спортсменів високої спортивної кваліфікації, що розвивають окремо силу, витривалість, швидкість або спеціалізуються у видах спорту, котрі вимагають розвитку декількох фізичних якостей. Це дасть можливість прогнозувати перспективу високого спортивного результату та ймовірність розвитку патологічних станів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### Список літератури

1. Ахминеева А.Н. Функциональное состояние сосудистого эндотелия при ишемической болезни сердца / А.Н. Ахминеева, О.С. Полунина, Л.П. Воронина // Современные наукоемкие технологии. – 2013. – №4. – С. 106.
2. Балацкий А.В. Полиморфизм генов эндотелиальной NO-синтазы и коннексина-37 как фактор риска развития инфаркта миокарда у лиц без коронарного анамнеза // А.В. Балацкий // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 5. – №9. – С. 18–22.
3. Богдановская Н.В. Роль системы синтеза оксида азота в обеспечении адаптации организма к систематическим физическим нагрузкам / Н.В. Богдановская, Н.В. Маликов // Материалы VII Всерос. школы-конф. по физиологии мышц и мышечной деятельности «Новые подходы к изучению классических проблем». – М., 2013. – С. 65.
4. Вдовенко Н.В. Порушення метаболізму за умов активації перекисного окиснення ліпідів під час м'язової діяльності / Н.В. Вдовенко, Г.А. Осипенко // Актуальні проблеми фіз. культури і спорту. – 2012. – №24. – С. 49–52.
5. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, М.А. Хорева, И.В. Осипова // Российский кардиологический журнал. – 2010. – №2. – С. 84–91.
6. Функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у квалифицированных спортсменов разных видов спорта в зависимости от интенсивности и типа физической нагрузки / Н.П. Гарганеева, И.Ф. Таминова, И.Н. Ворожцова, Н.А. Бурматов // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 27. – №4. – С. 47–51.
7. Залежність аеробних можливостей спортсменів від поліморфізмів генів / С.Б. Дроздовська, О.М. Лисенко, В.Е. Досенко, В.М. Ільїн // Вісник Черкаського університету. – 2012. – Вип. 2(215). – С. 43–52.
8. Кудря О.Н. Особенности периферической гемодинамики спортсменов при адаптации к нагрузкам различной направленности / О.Н. Кудря, М.А. Кирьянова, Л.В. Капилевич // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11. – №3. – С. 48–52.

9. Кузьміна Л.М. Формування індивідуальної стійкості спортсменів до гіпоксії навантаження на етапі спеціалізованої базової підготовки : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. наук з фіз. виховання і спорту: спец. 24.00.01 «Олімпійський і професійний спорт» / Л.М. Кузьміна. – К., 2012. – 22 с.
10. Линде Е.В. Генетические факторы и формирование гипертрофии миокарда левого желудочка у высококвалифицированных спортсменов / Е.В. Линде, И.И. Ахметов, З.Г. Орджоникидзе // Наука и спорт: современные тенденции. – 2014. – №2. – С. 32–42.
11. Осипенко А. Роль системы оксида азота в процессах адаптации организма к физическим нагрузкам / А. Осипенко // Наука в Олимпийском спорте. – 2014. – №1. – С. 23–30.
12. Парахонский А.П. Роль нейрональной NO-синтазы в патологии сердца / А.П. Парахонский // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – №9. – С. 208–212.
13. Пахомя Н.С. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии / Н.С. Пахомя, О.М. Урясьев, А.В. Шаханов // Земский Врач. – 2014. – №3-4(24). – С. 21–24.
14. Приступа Л.Н. Асоціація алейних поліморфізмів гену ендотеліальної NO-синтази з розвитком ішемічної хвороби серця / Л.Н. Приступа, О.С. Погорелова // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2015. – №3. – С. 375–386.
15. Генетические и биохимические параллели при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца / О.С. Полунина, А.Н. Ахминеева, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 120. – №5. – С. 54–56.
16. Целуйко В.Й. Роль поліморфізму T-786C гена ендотеліальної NO-синтази у порушеннях метаболізму оксиду азоту та розвитку атеросклерозу / В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева, Т.М. Бондар // Український кардіологічний журнал. – 2012. – №4. – С. 130–134.
17. Чорна С.В. Роль мітохондріальної пори в корекції функціональних порушень серця при старінні за умов активації біосинтезу убіхінону та тривалих фізичних навантажень : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: спец. 03.00.13 «Фізіологія людини та тварин» / С.В. Чорна. – К., 2011. – 24 с.
18. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway: Its role in human exercise physiology / S.J. Bailey, A. Vanhatalo, P.G. Winyard, A.M. Jones // European Journal of Sport Science. – 2012. – Vol. 12(4). – P. 309–320.
19. Cantu-Medellin N. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reduction of nitrite to nitric oxide: Insights regarding where, when and how/ N. Cantu-Medellin, E.E. Kelley // Biological Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. – 2013. – Vol. 34(1). – P. 19–26.
20. Human red blood cells at work: identification and visualization of erythrocytic activity in health and disease / M.M. Cortese-Krott, A. Rodriguez-Mateos, R. Sansone, et al. // Blood. – 2012. – Vol. 120. – P. 4229–4237.
21. Nitric oxide synthase inhibition during treadmill exercise reveals fiber-type specific vascular control in the rat hind-limb / S.W. Copp, D.M. Hirai, K.S. Hageman, et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2010. – Vol. 298(2). – P. 478–85.
22. The relationship between endothelial nitric oxide synthase 4a/4b gene polymorphism and premature coronary artery disease / A. Ekmekçi, K. Ozcan, B. Güngör, et al. // Acta Cardiol. – 2013. – Vol. 68(5). – P. 464–468.
23. Direct regulation of striated muscle myosins by nitric oxide and endogenous nitrosothiols / A.M. Evangelista, A.R. Filo, et al. // PLoS One. – 2010. – Vol. 5. – №6. – P. e11209.
24. 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. – Vol. 116(4). – P. 271–278.
25. Li Y.Y. Endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphism and essential hypertension in the Chinese population: a meta-analysis involving 11,248 subjects / Y.Y. Li // Intern. Med. – 2011. – Vol. 50(19). – P. 2099–2106.
26. Association between the -786T>C 1polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis / D. Liu, Z. Jiang, L. Dai, et al. // Gene. – 2014. – Vol. 545(1). – P. 175–183.
27. VNTR polymorphism in intron 4 of the eNOS gene and the risk of ischemic stroke in a South Indian population / A. Munshi, K. Rajeshwar, S. Kaul, E. Chandana, et al. // Brain Res Bull. – 2010. – Vol. 82(5–6). – P. 247–50.
28. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene in systolic heart failure: An haplotype analysis / N.C. Martirelli, K.G. Santos, A. Biolo, et al. // Nitric Oxide. – 2012. – Vol. 26(3). – P. 141–147.
29. Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and NOS-dependent adaptive signalling / Z. Radak, Z. Zhao, E. Koltai, et al. // Antioxid. Redox Signal. – 2013. – Vol. 18. – №10. – P. 1208–1246.
30. A tailed primers protocol to identify the association of eNOS gene variable number of tandem repeats polymorphism with ischemic stroke in Chinese Han population by capillary electrophoresis / Y. Tong, X. Yin, Z. Wang, et al. // Gene. – 2013. – Vol. 517(2). – P. 218–223.
31. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 4b/a gene polymorphisms and coronary artery disease: evidence from a meta-analysis / Y. Yang, K. Du, Z. Liu, X. Lu // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15(5). – P. 7987–8003.
32. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) 4b/a Gene Polymorphisms and Coronary Artery Disease: Evidence from a Meta-Analysis / Y. Yujiao, D. Kang, L. Zhengxia, L. Xiang // Int J Mol Sci. – 2014. – Vol. 15(5). – P. 987–8003.
33. The G894T polymorphism on endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased coronary heart disease among Asia population: evidence from a Meta analysis / K. Zhang, P. Bai, S. Shi, et al. // Thromb Res. – 2012. – Vol. 130. – P. 192–197.

## References

1. Akhmineeva, A. N., Polunina, O. S., Voronina, L. P., & Sevost'yanova, I. V. (2013) Funkcional'noe sostoyanie sosudistogo endotelija pri ishemicheskoy bolezni serdca [The functional state of the vascular endothelium in coronary heart disease]. *Sovremennye naukoemkie tehnologii*, 4, 106. [in Russian].
2. Balatskiĭ, A. V., Andreenko, E. Yu., Samokhodskaja, L. M., Boitsov, S. A., & Tkachuk, V. A. (2013) Polimorfizm genov jendotelial'noj NO-sintazy i konneksina-37 kak faktor riska razvitiya infarkta miokarda u lic bez koronarnogo anamneza [Endothelial NO synthase and connexin 37 gene polymorphisms as a risk factor for myocardial infarction in subjects without a history of coronary artery disease]. *Terapevticheskij arkhiv*, 5(9), 18–22. [in Russian].
3. Bogdanovskaya, N. V., & Malikov, N. V. (2013) Rol' sistemy sinteza oksida azota v obespechenii adaptacii organizma k sistematicheskim fizicheskim nagruzkam [The role of nitric oxide synthesis system in providing systematic adaptation to physical stress] *Novyye podkhody k izucheniyu klassicheskikh problem*, Proceedings of the 7th All-Russian School-conference on the physiology of muscles and muscle activity. Moscow. [in Russian].
4. Vdovenko, N. V., & Osypenko, H.A. (2012) Porushennia metabolizmu za umov aktyvatsii perekysnoho okysnennia lipidiv pid chas m'iazovoi diialnosti [Metabolism under conditions of activation of lipid peroxidation during muscle activity]. *Aktualni problemy fiz. kultury i sportu*, 24, 49–52. [in Ukrainian].

5. Vorobyova, E. N., Schumacher, G. I., Horeva, M. A., & Osipova, I. V. (2010) Disfunkciya e'ndoteliya – klyuchevoe zveno v patogeneze ateroskleroza [Endothelial dysfunction – a key element in the pathogenesis of atherosclerosis]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*, 2, 84–91. [in Russian].
6. Garganeva, N. P., Taminova, I. F., Vorozhtsova, I. N., & Burmatov, N. A. (2012) Funkcional'nye osobennosti serdechno-sosudistoj sistemy u kvalificirovannykh sportsmenov raznykh vidov sporta v zavisimosti ot intensivnosti i tipa fizicheskoy nagruzki [Functional characteristics of cardiovascular system among qualified athletes from different sports depending on training load and exercise type]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 27(4), 47–51. [in Russian].
7. Drozdovska, S. B., Lysenko, O. N., Dosenko, V. E., & Ilin, V. M. (2012) Zalezhnist aerobnykh mozhyvostei sportsmeniv vid polimorfizmiv heniv [Dependence aerobic athletes of polymorphisms of genes]. *Visnyk Cherkaskoho universytetu*, 2(215), 43–52. [in Ukrainian].
8. Kudrya, O. N., Kiriyanova, M. A., & Kapilevich, L. V. (2012) Osobennosti perifericheskoy gemodinamiki sportsmenov pri adaptacii k nagruzkam razlichnoj napravlenosti [Characteristics of peripheral hemodynamics athletes with loads of adaptation to a different direction]. *Byulleten' sibirskoj medicyny*, 11(3), 48–52. [in Russian].
9. Kuzmina, L. M. (2012) *Formuvannya indyvidualnoi stiikosti sportsmeniv do hipoksii navantazhennia na etapi spetsializovanoi bazovoi pidhotovky* (Avtoref. dis...kand. nauk z fiz. vykhov. ta sportu). [Formation of individual athletes resistance to hypoxia during loading specialized basic training] (Extended abstract of candidate's thesis). Kyiv. [in Ukrainian].
10. Linde, E. V., Akhmetov, I. I., & Ordzhonikidze, Z. G. (2014) Geneticheskie faktory i formirovanie gipertrofii miokarda levogo zheludochka u vysokokvalificirovannykh sportsmenov [Genetic factors and the formation of left ventricular hypertrophy in elite athletes]. *Nauka i sport: sovremennye tendencii*, 2, 32–42. [in Russian].
11. Osipenko, A. (2014) Rol' sistemy oksida azota v procesakh adaptacii organizma k fizicheskim zagruzkam [The role of the nitric oxide in the processes of the organism adaptation to physical load]. *Nauka v Olimpijskom sporte*, 1, 23–30. [in Russian].
12. Parakhonskij, A. P. (2010) Rol' nejronal'noj NO-sintazy v patologii serdca [The role of neuronal NO-synthase in heart disease]. *Sovremennye naukoemkie tehnologii*, 9, 208–212. [in Russian].
13. Pakhomia, N. S., Uryasev, O. M., & Shakhanov, A. V. (2014) Rol' polimorfizmiv nekotorykh genov v realizacii arterial'noj gipertenzii [Some genes polymorphism role in arterial hypertension realization]. *Zemskij vrach*, 3–4 (24), 21–24. [in Russian].
14. Prystupa, L. N., & Pogorielova, A. S. (2015) Asotsiatsiia alelnykh polimorfizmiv henu endotelialnoi NO-sintazy z rozvytkom ishemichnoi khvoroby sertsia [Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease (review)]. *J. Clin. Exp. Med. Res.*, 3, 375–386. [in Ukrainian].
15. Polunina, O. S., Akhmineeva, A. Kh., Voronina, L. P., & Sevostyanova, I. V. (2013) Geneticheskie i biokhimicheskie paralleli pri sochetanii khronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkikh i ishemicheskoy bolezni serdca [Genetic and biochemical parallels in combination of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 120 (5), 54–56. [in Russian].
16. Tseluyko, V. I., Yakovleva, L. M., & Bondar, T. M. (2012) Rol polimorfizmu T-786C hena endotelialnoi NO-sintazy u porushenniakh metabolizmu oksydu azotu ta rozvytku ateroskleroza [Role of endothelial NO-synthase T-786C gene polymorphism for nitric oxide metabolism violations and development of atherosclerosis]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 4, 130–134. [in Ukrainian].
17. Chorna, S. V. (2011) *Rol mitokhondrialnoi pory v korektsii funktsionalnykh porushen sertsia pry starinni za umov aktyvat-sii biosyntezy ubikhinonu ta tryvalykh fizychnykh navantazhen* (Avtoref. dis...kand. biol. nauk). [The role of mitochondrial pores in the correction of functional disorders of the heart during aging under conditions of ubiquinone biosynthesis and activation of prolonged physical stress] (Extended abstract of candidate's thesis). Kyiv. [in Ukrainian].
18. Bailey, S. J., Vanhatalo, A., Winyard, P. G., & Jones, A. M. (2012) The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway: Its role in human exercise physiology. *European Journal of Sport Science*, 12(4), 309–320. doi: 10.1080/17461391.2011.635705.
19. Cantu-Medellin, N., & Kelley, E. E. (2013) Xanthine oxidoreductase-catalyzed reduction of nitrite to nitric oxide: Insights regarding where, when and how. *Biological Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide*, 34(1), 19–26. doi: 10.1016/j.niox.2013.02.081.
20. Cortese-Krott, M. M., Rodriguez-Mateos, A., Sansone, R., Kuhnle, G. G., Thasian-Sivarajah, S., Krenz, T., et al. (2012) Human red blood cells at work: identification and visualization of erythrocytic activity in health and disease. *Blood*, 120, 4229–4237. doi: 10.1182/blood-2012-07-442277.
21. Copp, S. W., Hirai, D. M., Hageman, K. S., Poole, D. C., & Muschcorresponding T. I. (2010) Nitric oxide synthase inhibition during treadmill exercise reveals fiber-type specific vascular control in the rat hindlimb. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 298(2), 478–85. doi: 10.1152/ajpregu.00631.2009.
22. Ekmekçi, A., Ozcan, K., Güngör, B., Abaci, N., Osmonov, D., Zencirci, A., et al. (2013) The relationship between endothelial nitric oxide synthase 4a/4b gene polymorphism and premature coronary artery disease. *Acta Cardiol.*, 68(5), 464–468. doi: 10.2143/AC.68.5.2994468.
23. Evangelista, A. M., Rao, V. S., Filo, A. R., Marozkina, N. V., Doctor, A., Jones, D. R., et al. (2010) Direct regulation of striated muscle myosins by nitric oxide and endogenous nitrosothiols. *PLoS One*, 5(6), e11209. doi: 10.1371/journal.pone.0011209.
24. Li, J., Wu, X., Li, X., Feng, G., He, L., & Shi, Y. (2010) The endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis. *Cardiology*, 116(4), 271–278. doi: 10.1159/00031606.
25. Li, Y. Y. (2011) Endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphism and essential hypertension in the Chinese population: a meta-analysis involving 11,248 subjects. *Intern. Med.*, 50(19), 2099–2106.
26. Liu, D., Jiang, Z., Dai, L., Zhang, X., Yan, C., & Han, Y. (2014) Association between the -786T>C 1polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Gene*, 545(1), 175–183. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.099.
27. Munshi, A., Rajeshwar, K., Kaul, S., Chandana, E., Shafi, G., Anila, A. N., et al. (2010) VNTR polymorphism in intron 4 of the eNOS gene and the risk of ischemic stroke in a South Indian population. *Brain Res Bull.*, 82(5–6), 247–50. doi: 10.1016/j.brainresbull.2010.05.008.
28. Martinelli, N. C., Santos, K. G., Biolo, A., La Porta, V. L., Cohen, C. R., Silvello, D., et al. (2012) Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene in systolic heart failure: An haplotype analysis. *Nitric Oxide*, 26(3), 141–147. doi: 10.1016/j.niox.2012.01.003.
29. Radak, Z., Zhao, Z., Koltai, E., Ohno, H., & Atalay, M. (2013) Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and NOS-dependent adaptive signaling. *Antioxid. Redox Signal*, 18(10), 1208–1246. doi: 10.1089/ars.2011.4498.

30. Tong, Y., Yin, X., Wang, Z., Zhan, F., Zhang, Y., Ye, J., et al. (2013) A tailed primers protocol to identify the association of eNOS gene variable number of tandem repeats polymorphism with ischemic stroke in Chinese Han population by capillary electrophoresis. *Gene*, 517(2), 218–223. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.087.
31. Yang, Y., Du, K., Liu, Z., Lu, X. (2014) Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 4b/a gene polymorphisms and coronary artery disease: evidence from a meta-analysis. *Int. J. Mol. Sci.*, 15(5), 7987–8003.
32. Yujiao, Y., Kang, D., Zhengxia, L., & Xiang, L. (2014) Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) 4b/a Gene Polymorphisms and Coronary Artery Disease: Evidence from a Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.*, 15(5), 7987–8003. doi: 10.3390/ijms15057987.
33. Zhang, K., Bai, P., Shi, S., Zhou, B., Wang, Y., Song, Y., et al. (2012) The G894T polymorphism on endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased coronary heart disease among Asia population: evidence from a meta analysis. *Thromb Res.*, 130, 192–197. doi: 10.1016/j.thromres.2012.02.015.
- 

**Відомості про автора:**

Малахова С. М., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання та здоров'я, Запорізький державний медичний університет, E-mail: malakhova\_sn@ukr.net.

**Сведения об авторе:**

Малахова С. Н., канд. мед. наук, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: malakhova\_sn@ukr.net.

**Information about author:**

Malakhova S. N., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: malakhova\_sn@ukr.net.

---

Надійшла в редакцію 01.08.2016 р.