

7. Денга О. В. Спектроколориметрическая оценка процессов минерализации в твердых тканях зубов / О. В. Денга // Вісник стоматології. – 1999. – № 1. – С. 2–4.

8. Пат. 47096 Україна, МПК А61N 5/00, А61К 8/00. Спосіб оцінки функціонального стану мікрокапілярного русла слизової ясен / Денга О. В., Денга Е. М., Денга А. Е. – № u2009 09529 заявл. 17.09.2009 ; опубл. 11.01.2010, Бюл. № 1.

REFERENCES

1. Tsepov L.M., Medvedeva T.M., Morozova G.I., Shcherbakova T.E. Medical and economic aspects of selecting composite materials under budgetary dental health care institutions. *Maestro*. 2012; 2: 34-36.

2. Alyamovskiy V.V. Kliniko-tekhnologicheskie usloviya primeneniya svetoot-verzhdaemykh kompozitsionnykh plombirovochnykh materialov [Clinical and technological conditions for the application of light-curing composite filling materials]. Krasnoyarsk, KGPU, 2000. 128 p.

3. Takahashi Y., Imazato S., Kaneshiro A.V., Ebisu S., Frencken J.E., Tay F.R. Antibacterial Effects and Physical

Properties of Glas-ionomer Cements Containing Chlorhexidine for ART. 2004; 1: 68.

4. Mjor I. A., Gordan V.V. Failure, repair, refurbishing and longevity of restorations. *Oper. Dent.* 2002; 27: 528-534.

5. Livanova O.L. Differentsial'nye algoritmy vybora kompozitnykh materialov pri esteticheskikh restavratsiyakh tverdyykh tkaney [Differential selection algorithms composite materials in aesthetic restorations hard tissues]. Abstract of dissertation for candidate of medical sciences. Moscow, 2009. 21 p.

6. Khomenko L.A., Kisel'nikova L.P. (eds.) Terapevticheskaya stomatologiya detskogo vozrasta [Preventive dentistry of childhood]. Kiev, Kniga-plyus, 2013. 864 p.

7. Den'ga O.V. Spectrocolorimetric evaluation processes of mineralization in hard tissues of teeth. *Visnik stomatologii* 2012; 1: 2-4

8. Den'ga O.V., Den'ga E.M., Den'ga A.E. Patent number 47096 Ukraine, MPK A61N 5/00, A61K 8/00, u2009 09529. The method of evaluation of the functional state of the microcapillary channel of mucous of gum. Decl. 17.09.2009 ; publ. 11.01.2010, Bull. 1.

Надійшла 10.04.2014

УДК 575:616.126.3-089:616-005.1-084-085.273.53

І. В. Малярчук

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА *PAI-1* І ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ ВАРФАРИНОМ

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»,
Київ, Україна

УДК 575:616.126.3-089:616-005.1-084-085.273.53

І. В. Малярчук

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *PAI-1* И ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ

ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины», Киев, Украина

Целью исследования было проведение анализа зависимости величины и особенностей подбора дозы варфарина от генотипов гена *PAI-1* (5G/4G) у пациентов кардиохирургического профиля.

В результате проведенного исследования у 155 пациентов с протезированными клапанами сердца (мужчин 67,74 %, женщин 32,26 %, средний возраст (51,7±1,1) года определена частота генотипов 5G/5G, 5G/4G и 4G/4G полиморфного варианта 5G/4G гена *PAI-1*, которая составила 17,42, 52,26 и 30,32 % соответственно. У 155 пациентов проведен анализ зависимости подбора величины дозы варфарина и продолжительности периода подбора дозы препарата от генотипов по полиморфному варианту гена *PAI-1* (5G/4G). У пациентов с генотипом 5G/5G средняя суточная доза варфарина составила (3,23±0,26) мг, с генотипом 5G/4G — (3,67±0,19) мг, с генотипом 4G/4G — (3,02±0,17) мг. При подборе дозы варфарина у пациентов с генотипами 5G/4G и 4G/4G наблюдали увеличение продолжительности периода подбора дозы варфарина (более 14 дней), также у них чаще фиксировали эпизоды чрезмерной гипокоагуляции и гиперкоагуляции по сравнению с пациентами с гомозиготным генотипом «дикий тип». Таким образом, пациенты с генотипом 5G/5G более стабильно достигают оптимального терапевтического эффекта при лечении варфарином.

Ключевые слова: варфарин, доза, ген, генотип.

UDC 575:616.126.3-089:616-005.1-084-085.273.53

I. V. Maliarchuk

POLYMORPHIC VARIANTS OF *PAI-1* GENE AND FEATURES OF WARFARIN THERAPY

SI "Institute of Genetic and Regenerative Medicine of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Warfarin is the oral anticoagulant most frequently used to control and prevent thromboembolic disorders. Warfarin, a coumarin derivative, inhibits vitamin K recycling by blocking its metabolism in the vitamin K-epoxide intermediate thereby decreasing the amount of available vitamin K. Warfarin has a narrow therapeutic index and large interpatient variability in the dose required to achieve target anticoagulation.

The aim of this study was to investigate the impact of *PAI-1* polymorphism (5G/4G) on features of anticoagulant therapy in patients with heart valve replacement.



Materials and methods. The study included 155 patients with heart valve replacement (67.74% male, 32.26% women, average age (51.7±1.1) years. All patients received warfarin treatment from initial dose of 5 mg/day. We studied frequencies of polymorphic variants of *PAI-1* gene and associations of individual reaction to warfarin intake with genotype of *PAI-1* gene. For determination of polymorphic variant 5G/4G of *PAI-1* gene the method of PCR-RFLP has been used.

Results. The frequencies of 5G/5G, 5G/4G and 4G/4G genotype among the patients group were 17.42, 52.26 and 30.32 %, respectively. The mean daily dose of warfarin was (3.23±0.26) mg in patients with 5G/5G genotype, (3.67±0.19) mg with 5G/4G genotype and (3.02±0.17) mg with 4G/4G genotype. The mean warfarin daily dose requirement was lowest in patients with genotypes *PAI-1* 4G/4G compared to patients with genotype 5G/4G ($p<0.05$). Duration of warfarin dose adjustment in patients with genotypes 5G/4G and 4G/4G was over two weeks more, than in patients with genotype 5G/5G.

Conclusions. Our results confirmed the role of *PAI-1* polymorphism (5G/4G) in blood coagulation process and the importance of identifying the genotype of *PAI-1* gene for warfarin dose adjustment.

Key words: warfarin, dose, gene, genotype.

Необхідність пожиттєвого прийому непрямих антикоагулянтів у пацієнтів після операції протезування клапанів серця для профілактики тромбозів і тромбоемболічних ускладнень є загально визнаною. Відмічається різна чутливість пацієнтів до дії непрямих антикоагулянтів, зокрема варфарину, в зв'язку з чим були розроблені алгоритми добору дози із врахуванням чисельних факторів, таких як стать, вік, прийом інших лікарських препаратів, надходження вітаміну К із продуктами харчування, куріння тощо. Деякі автори відмічають, що незважаючи на застосування алгоритму режиму дозування варфарину, який дозволяє знизити ризик геморагічних ускладнень терапії, повністю уникнути їх не вдається. Тому пошук додаткових факторів, що можуть впливати на варіабельність дії терапевтичної дози варфарину для вдосконалення існуючих алгоритмів, є актуальним.

Генетичний поліморфізм генів системи коагуляції у пацієнтів з активацією системи згортання крові внаслідок наявності штучного протеза серцевого клапана при проведенні антикоагулянтної терапії може призводити до значних порушень системи гемостазу.

Фібриноліз є невід'ємною частиною системи гемостазу та завжди супроводжує процес згортання крові. Інгібітор активатора плазміногену (*PAI-1*) — це критичний фактор фібринолітичної системи, що знижує ендогенну здатність до розщеплення фібрину шляхом інгібу-

вання тканинного/урокиназного активаторів плазміногену (tPA/uPA). Білок *PAI-1* забезпечує до 60 % загальної інгібіторної активності щодо активатора плазміногену в плазмі, таким чином виконуючи важливу роль у регуляції фібринолізу.

Молекулярна вага *PAI-1* становить 48 кДа, він складається з 379 амінокислотних залишків і належить до родини серпінів. Підвищення рівня *PAI-1* у плазмі крові є найчастішою причиною зниження фібринолітичної активності крові. На рівень *PAI-1* у плазмі крові можуть впливати зовнішні та генетичні фактори, зокрема поліморфізм гена *PAI-1*.

Ген *PAI-1* (OMIM*173360), локалізований на хромосомі 7 (7q22.1), складається з 9 екзонів, 8 інтронів і кодує білок *PAI-1*, причому рівень транскрипції регулюється за допомогою специфічного транскрипційного репресора. Найбільш вивченим є поліморфний варіант 5G/4G (rs1799889) у 675-му положенні у промоторній зоні *PAI-1*. Варіант «дикий тип» містить 5 нуклеотидних основ гуаніну (5G), делеційний варіант — 4G. Було встановлено, що обидва алелі здатні зв'язуватися з активатором транскрипції гена, тимчасом як тільки алель 5G має сайт зв'язування з транскрипційним репресором. Відсутність дії репресора забезпечує більш високий рівень транскрипції гена *PAI-1* з алелем 4G. У осіб з генотипом 4G/4G гена *PAI-1* рівень білка *PAI-1* у плазмі крові на 25–30 % вищий, ніж з ге-

нотипом 5G/5G, при генотипі 5G/4G відмічають проміжні значення [1].

Відомо, що фактор фібринолізу *PAI-1* бере участь у патогенезі багатьох серцево-судинних захворювань та їх ускладнень, таких як інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, тромбоемболія легеневої артерії, венозний тромбоз, тромбофілія та ін., проте значення поліморфізму гена *PAI-1* при розвитку цих хвороб сьогодні остаточно не встановлено. Деякі дослідження свідчать про те, що генотип 4G/4G асоційований з підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних хвороб [2; 3], проте є дані, що цей генотип нейтральний [4] чи навіть протекторний [5].

Частота генотипу 4G/4G в європейській популяції досить висока, близько 30 % [6]. В Україні дослідження поліморфізму гена *PAI-1* проводили тільки у вагітних [7].

Досліджень, у яких проводився б аналіз впливу генотипу поліморфного варіанта 5G/4G гена *PAI-1* на режим дозування варфарину, у доступній літературі ми не знайшли.

Метою нашого дослідження було проаналізувати залежність величини й особливості добору дози варфарину при проведенні антикоагулянтної терапії від генотипів гена *PAI-1* (5G/4G) у пацієнтів кардіохірургічного профілю.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження було залучено 155 пацієнтів, які пере-



несли операцію протезування клапанів серця та отримували терапію варфарином, із них 105 (67,74 %) чоловіків, 50 (32,26 %) жінок, середній вік пацієнтів становив (51,7±1,1) року. На проведення роботи було одержано дозвіл комітету з біоетики НМАПО імені П. Л. Шупика, кожний пацієнт давав інформовану згоду на участь у дослідженні.

У 155 осіб цієї групи було проведено аналіз залежності добору величини дози варфарину та тривалості періоду добору дози від генотипів за поліморфних варіантів гена *PAI-1* (5G/4G). Згідно з інструкцією, стартова доза варфарину дорівнювала 5 мг на добу. Добір дози варфарину у пацієнтів після протезування серцевих клапанів здійснювався до досягнення рекомендованих цільових значень рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) від 2,5 до 3,5. Підбіраною вважали дозу, при якій цільові значення рівня МНВ підтримувалися у двох послідовних аналізах.

Для молекулярно-генетичного дослідження використовували ДНК, виділену з лейкоцитів периферійної крові. Виділення ДНК здійснювали з використанням комерційного набору «ДНК-сорб-В» (ЦНДІ епідеміології Міністерства охорони здоров'я РФ). Генотипування поліморфних варіантів гена *PAI-1* (5G/4G) проводили з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції — поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПЛР-ПДРФ) згідно з методикою, описаної в роботі [8] та оптимізованою до наших умов.

Детекцію продуктів ПЛР-ПДРФ проводили в 2,5 % агарозному гелі. Візуалізацію результатів здійснювали в ультрафіолетовому світлі після забарвлення розчином етидію броміду. Довжини фрагментів аналізували шляхом порівняння з маркерною ДНК. Статистичну обробку даних проводи-

ли на персональному комп'ютері з використанням програмних пакетів Statistica 10.0 та MS Excel. Для порівняння величин доз у підгрупах дослідження використовували t-критерій Стьюдента. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження 155 пацієнтів визначено частоту генотипів й алелів гена *PAI-1* (5G/4G). Частота генотипів 5G/5G, 5G/4G, 4G/4G гена *PAI-1* становила 17,42, 52,26 та 30,32 % відповідно. Частота алелів p та q становила 0,43 та 0,57 відповідно. Отримані нами частоти генотипів гена *PAI-1* достовірно не відрізнялися від частот, визначених в європейських популяціях, описаних іншими авторами [6; 9].

Нами була оцінена залежність величини підбіраної дози варфарину для досягнення та підтримання значень цільового рівня МНВ від генотипу гена *PAI-1*. Підбірана доза варфарину коливалася від 0,625 до 10,0 мг на добу (табл. 1).

У групі пацієнтів з генотипом 5G/5G мінімальна підбірана доза варфарину становила 1,25 мг на добу, а максимальна — 6,25 мг на добу. Середня доза варфарину дорівнювала (3,23±0,26) мг на добу та статистично достовірно не від-

різнялася від підібраних величин доз у пацієнтів із генотипами 5G/4G та 4G/4G. Жодному пацієнту з генотипом 5G/5G не була підбірана доза варфарину 0,625 мг. У трьох хворих з таким генотипом добова підбірана доза становила 1,25 мг. Пацієнтам із гомозиготним генотипом «дикий тип» (74 %) підбірано дозу варфарину від 2,5 до 3,75 мг. Також, у 4 осіб величина підбіраної дози варфарину перевищувала 5 мг на добу. У пацієнтів із гомозиготним генотипом «дикий тип» рідше реєстрували епізоди надмірної гіпокоагуляції крові, а також гіперкоагуляцію крові, що свідчить про більш стабільне досягнення оптимального терапевтичного ефекту у хворих з генотипом 5G/5G при лікуванні варфарином. При аналізі тривалості періоду добору дози варфарину встановлено, що найдовший термін (більше 2 тиж.) спостерігали лише у одного хворого, трьом пацієнтам дозу підбірано за період менше ніж 7 днів, а 23 пацієнтам — за період більше одного тижня (табл. 2).

У групі хворих з генотипом 5G/4G найменша підбірана доза варфарину становила 0,625 мг на добу, а найбільша — 10 мг на добу. Середня доза варфарину дорівнювала (3,67±0,19) мг на добу і була найбільшою порівняно з групами осіб з гомозиготним генотипом за заміною. У 10 осіб фіксували неодноразові епізоди над-

Таблиця 1

Розподіл генотипів за поліморфним варіантом 5G/4G гена *PAI-1* залежно від величини підбіраної дози варфарину

Величина дози варфарину	Генотипи за поліморфним варіантом 5G/4G гена <i>PAI-1</i>		
	5G/5G, n=27	5G/4G, n=81	4G/4G, n=47
0,625 мг, n (%)	0 (0)	3 (3,7)	1 (2,1)
1,25 мг, n (%)	3 (11)	7 (8,6)	5 (10,6)
2,50–3,75 мг, n (%)	20 (74)	48 (59,3)	35 (74,5)
5–10 мг, n (%)	4 (15)	23 (28,4)	6 (12,8)
Середня добова доза варфарину, мг, M±m	3,23±0,26	3,67±0,19	3,02±0,17



Таблиця 2

Розподіл генотипів за поліморфним варіантом 5G/4G гена PAI-1 залежно від тривалості періоду добору дози варфарину, абс. (%)

Тривалість періоду добору дози варфарину, дні	Генотипи за поліморфним варіантом 5G/4G гена PAI-1		
	5G/5G, n=27	5G/4G, n=81	4G/4G, n=47
До 7	3 (11,11)	5 (6,17)	2 (4,25)
7–14	23 (85,18)	69 (85,19)	40 (85,11)
Більше 14	1 (3,71)	7 (8,64)	5 (10,64)

мірної гіпокоагуляції, що ускладнювало процес добору дози, а підібрана доза варфарину була низькою: у 3 хворих — 0,625 мг, у 7 — 1,25 мг. Пацієнтам із генотипом 5G/4G (59,3 %) підібрано добову дозу варфарину від 2,5 до 3,75 мг. Водночас у 23 пацієнтів на етапі добору дози відмічали гіперкоагуляцію крові, що потребувало підвищення дози варфарину понад 5 мг і більш частого контролю МНВ. Дозу варфарину підібрано за період менше одного тижня у 5 пацієнтів, у 69 пацієнтів період добору дози тривав до 14 днів, та у 7 хворих — більше 2 тиж.

Мінімальна доза варфарину в осіб із генотипом 4G/4G — 0,625 мг на добу, а максимальна — 6,25 мг на добу, середня доза становила $(3,02 \pm 0,17)$ мг на добу. Величина середньої дози варфарину у пацієнтів із генотипом 4G/4G була статистично достовірно меншою від середніх величин доз у пацієнтів із генотипом 5G/4G ($p < 0,05$). В одного пацієнта з генотипом 4G/4G підібрана доза варфарину дорівнювала 0,625 мг. У 5 осіб підібрано добову дозу варфарину 1,25 мг. Пацієнтам із генотипом 4G/4G (74,5 %) підібрано дозу варфарину від 2,5 до 3,75 мг. У 6 пацієнтів підібрана доза препарату становила більше 5 мг на добу. У 2 пацієнтів дозу варфарину підібрано за період менше одного тижня, у 40 пацієнтів тривалість періоду добору становила більше одного тижня та у 5 осіб — більше 14 днів.

З літератури відомо [10], що наявність алеля 4G призводить до складності регулювання транскрипційної активності гена PAI-1, що може пояснити труднощі у доборі дози варфарину та подовження періоду добору дози для досягнення необхідного ступеня коагуляції крові у пацієнтів із генотипами 5G/4G та 4G/4G, на відміну від пацієнтів із гомозиготним генотипом «дикий тип».

Дослідження генетичного поліморфізму компонентів фібринолітичної системи має важливе значення, оскільки активація фібринолізу супроводжує будь-які хірургічні операції, що визначає значний вплив даної системи на ступінь коагуляції крові. Одержані нами результати свідчать про певний вплив поліморфізму гена PAI-1 у складний процес згортання-протизгортання крові та про необхідність враховувати генотип пацієнта за цим геном, зокрема на початковому етапі добору непрямих антикоагулянтів.

Висновки

Визначено частоту генотипів за поліморфним варіантом 5G/4G гена PAI-1 у пацієнтів із протезованими клапанами серця: 5G/5G — 17,42 %, 5G/4G — 52,26 %; 4G/4G — 30,32 %. Частота алелів 5G і 4G становила: $p=0,43$ та $q=0,57$ відповідно.

Пацієнти з гомозиготним генотипом «дикий тип» більш стабільно досягають оптимального терапевтичного ефекту при лікуванні варфарином.

При генотипі 5G/4G та 4G/4G пацієнти потребують більш тривалого періоду добору дози варфарину й більш ретельного лабораторного контролю ступеня коагуляції крові, ніж у разі гомозиготного генотипу «дикий тип».

ЛІТЕРАТУРА

1. Plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G genotype and plasma levels in relation to a history of myocardial infarction in patients characterized by coronary angiography / N. Ossei-Gerning, M. W. Mansfield, M. H. Stickland [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17 (1). – P. 33–37.
2. Association of PAI-1 4G/5G and -844G/A gene polymorphisms and changes in PAI-1/tissue plasminogen activator levels in myocardial infarction: a case-control study / N. Abboud, L. Ghazouani, S. Saidi [et al.] // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* – 2010. – Vol. 14 (1). – P. 23–27.
3. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A meta-analysis / A. E. Tsantes, G. K. Nikolopoulos, P. G. Bagos [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 97 (6). – P. 907–913.
4. Lack of an association between connexin-37, stromelysin-1, plasminogen activator-inhibitor type 1 and lymphotoxin-alpha genes and acute coronary syndrome in Czech Caucasians / J. A. Hubacek, V. Staněk, M. Gebauerová [et al.] // *Exp. Clin. Cardiol.* – 2010. – Vol. 15 (3). – P. 52–56.
5. Elbaz A. Plasminogen activator inhibitor genotype and brain infarction / A. Elbaz, F. Cambien, P. Amarenco // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103 (2). – P. 13–14.
6. Prevalence of thrombophilic mutations of FV Leiden, prothrombin G20210A and PAI-1 4G/5G and their combinations in a group of 1450 healthy middle-aged individuals in the Prague and Central Bohemian regions (results of FRET real-time PCR assay) / J. Kvasnicka, J. Hájková, P. Bobčíková [et al.] // *Cas Lek Cesk.* – 2012. – Vol. 151 (2). – P. 76–82.
7. Лоскутова Т. М. Профілактика та тактика ведення вагітних групи ризику розвитку прееклампсії / Т. М. Лоскутова // *Актуальные проблемы транспортной медицины.* – 2013. – № 3 (33). – С. 103–110.
8. Protrombin factor-V Leiden and plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphisms in hemodialysis patients with/without arteriovenous fistula thrombosis / E. F. Emirogullari,



C. Saatci, A. Unal [et al.] // *Int. J. Nephrol. Urol.* – 2010. – Vol. 2 (2). – P. 314–319.

9. Вклад генов PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена) и LDLR (гена рецептора липопротеина низкой плотности) в комплекс экологических и генетических факторов, приводящих к инфаркту миокарда / И. Б. Мосса, К. А. Мосса, И. В. Буко [и др.] // *Наукові праці.* – 2011. – № 157, т. 169. – С. 49–54.

10. Kohler H. P. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease / H. P. Kohler, P. J. Grant // *The new England Journal of medicine.* – 2000. – Vol. 342 (24). – P. 1792–1780.

REFERENCES

1. Ossei-Gerning N., Mansfield M.W., Stickland M.H., Wilson I.J., Grant P.J. Plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G genotype and plasma levels in relation to a history of myocardial infarction in patients characterized by coronary angiography. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17 (1): 33-37.

2. Abboud N., Ghazouani L., Saidi S., Ben-Hadj-Khalifa S., Addad F., Almawi W. Y., Mahjoub T. Association of

PAI-1 4G/5G and 844G/A gene polymorphisms and changes in PAI-1/tissue plasminogen activator levels in myocardial infarction: a case-control study. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2010; 14 (1): 23-27.

3. Tsantes A.E., Nikolopoulos G.K., Bagos P.G., Rapti E., Mantzios G., Kapsimali V., Travlou A. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2007; 97 (6): 907-913.

4. Hubacek J.A., Staněk V., Gebauerová M., Pilipčincová A., Poledne R., Aschermann M., Skalická H., Matoušková J., Kruger A., Pěnička M., Hrabáková H., Veselka J., Hájek P., Lánská V., Adámková V., Piřha J. Lack of an association between connexin-37, stromelysin-1, plasminogen activator-inhibitor type 1 and lymphotoxin-alpha genes and acute coronary syndrome in Czech Caucasians. *Exp. Clin. Cardiol.* 2010; 15 (3): 52-56.

5. Elbaz A., Cambien F., Amarenco P. Plasminogen activator inhibitor genotype and brain infarction. *Circulation.* 2001; 103 (2): 13-14.

6. Kvasnicka J., Hájková J., Bobciková P., Kvasnicka T., Dusková D., Poletínová S., Kieferová V. Prevalence of

thrombophilic mutations of FV Leiden, prothrombin G20210A and PAI-1 4G/5G and their combinations in a group of 1450 healthy middle-aged individuals in the Prague and Central Bohemian regions (results of FRET real-time PCR assay). *Cas. Lek Cesk.* 2012; 151 (2): 76-82.

7. Loskutova T.M. Prophylaxis and treatment of pregnant women with the risk of preeclampsia development. *Actualnye problem transportnoj mediciny.* 2013; 3 (33): 103-110.

8. Emirogullari E.F., Saatci C., Unal A., Sahin A., Ozkul Y. Protrombin factor-V Leiden and plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphisms in hemodialysis patients with/without arteriovenous fistula thrombosis. *Int. J. Nephrol. Urol.* 2010; 2 (2): 314-319.

9. Mosse I.B., Mosse K.A., Buko I.V., Polonetskiy L.Z., Gonchar A.L. Contribution of genes PAI-1 (Plasminogen inhibitor activator) and LDLR (low density lipoprotein receptor gene) into complex of ecologic and genetic factors, leading to myocardial infarction. *Naukovi pratsi* 2011; 157 (169): 49-54.

10. Kohler H.P., Grant P.J. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *The new England Journal of Medicine.* 2000; 342 (24): 1792-1780.

Надійшла 1.04.2014

УДК 575.191:616-055.2-009.12(477)

Л. Є. Фишук, Н. Г. Горovenko

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА eNOS З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ЖІНОК

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини
НАМН України», Київ, Україна,

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

УДК 575.191:616-055.2-009.12(477)

Л. Е. Фишук, Н. Г. Горovenko

АСОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА eNOS С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН

ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины», Киев, Украина, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина

Изучено влияние полиморфных вариантов 4a/b, G894T, T-786C гена eNOS на риск развития гипертонической болезни у женщин. Для женщин в возрасте от 18 до 35 лет наличие сочетания генотипов 4ba/894GG/-786TC гена eNOS ассоциировано с 7-кратным увеличением риска развития гипертонической болезни. Для женщин в возрасте от 36 до 54 лет достоверных различий не выявлено. Для женщин старше 54 лет повышение риска развития гипертонической болезни ассоциировано с наличием сочетания генотипов 4bb/-786TT гена eNOS.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, полиморфизм, eNOS.

