

К.О. Заїчко
М.А. Станіславчук

Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

УДК 616.72–002.77]:577.15+577.112:575.113

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ ТА ПОЛІМОРФІЗМУ ПРОМОТОРА ГЕНА NOS3 ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

Ключові слова: NOS3,
генетичний поліморфізм,
ревматоїдний артрит,
патогенез, ангиогенез,
кісткова тканина.

У статті представлені сучасні погляди на роль ендотеліальної NO-синтази (NOS3) та її можливе патогенетичне значення у розвитку ревматоїдного артриту (РА). Наведена сучасна інформація щодо участі NOS3 в регуляції ангиогенезу, запального процесу, ремоделювання кісткової тканини. Висвітлена роль поліморфізму гена NOS3 у розвитку різних патологічних станів. Показана перспективність подальших досліджень клініко-патогенетичної ролі поліморфізму промотора гена NOS3 T-786C у хворих на РА.

ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) — аутоімунне полігенне захворювання із прогресивним перебігом, яке спричиняє інвалідизацію майже 50% пацієнтів упродовж перших 5 років захворювання [7]. Поширеність РА у світі становить біля 1% населення, в Україні — 0,4%. У 58,7–72% хворих на РА виявляють коморбідні стани, які можуть суттєво модифікувати перебіг захворювання, погіршувати ефективність лікування та зменшувати тривалість життя пацієнтів [10, 13, 27]. Недостатня ефективність лікування може бути також пов'язана з нез'ясованістю окремих ланок патогенезу РА.

За сучасними уявленнями в основі патогенезу РА лежить синовіт, асоційований з ангиогенезом, формуванням панусу та подальшою деструкцією хряща і субхондральної кістки [70]. Провідну роль в ангиогенезі (в тому числі при РА) відіграє активація судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF) та інших проангіогенних стимуляторів, дія яких реалізується через ендотеліальну NO-синтазу (NOS3) [70]. Значення NOS3 в патогенезі РА залишається не визначеним, а роль NO переважно розглядається з точки зору прозапального медіатора [20, 56], хоча накопичилося достатньо даних щодо зв'язку поліморфізму гена NOS3 з різними захворюваннями кістково-м'язової системи, в тому числі й з РА.

МЕТА РОБОТИ

Мета роботи — на основі аналізу літератури узагальнити сучасну інформацію про клініко-патогенетичне значення ендотеліальної NO-синтази та поліморфізму гена NOS3 у розвитку РА.

Однією із важливих складових патогенезу РА є ангиогенез — активація проліферації ендотеліальних клітин та утворення нових кровоносних судин

під впливом ангиогенних медіаторів [52, 70] з формуванням панусу — основного фактора деструкції хряща та субхондральної кістки. Ключовим проангіогенним медіатором є VEGF, продукція якого активується у відповідь на чинники, наявні в ревматоїдній синовії: прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлини (ФНП)- α , інтерлейкін (ІЛ)-1 β , ІЛ-17, ІЛ-6), медіатори запалення (простагландини), фактори, що індукуються гіпоксією (HIF), фактори клітинної проліферації, інгібітори апоптозу, галектин-3 та інші [32, 40, 50, 62]. Останнім часом з'являються нові дані щодо здатності VEGF підвищувати проникність судинної стінки, активувати проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин, посилювати синовіальну васкуляризацію, що призводить до збільшення лімфоцитарної інфільтрації, гіперплазії синовії та прогресування суглобової деструкції [31, 41]. Багато інших факторів росту, що продукуються самим панусом (тромбоцитарний фактор росту, фактор росту фібробластів, інсуліноподібний фактор росту), також залучені в ремоделювання судин та неоангіогенез в суглобових тканинах [25, 65]. У свою чергу, формування нових кровоносних судин збільшує надходження кисню та поживних речовин до запальної клітинної маси, що сприяє підтриманню синовіту — формується хибне коло [74]. Посилення ангиогенезу при РА підтверджується результатами мікроскопії синовіальних біоптатів та при артроскопії синовії, при цьому ступінь синовіальної васкуляризації та вміст у синовіальній рідині VEGF тісно корелюють з активністю РА та рентгенологічною стадією захворювання [9, 16, 28, 39].

Більшість біологічних ефектів VEGF опосередковується через стимуляцію судинної експресії NOS3 і продукцію вазодилататора оксиду азоту (NO) [17, 57]. Система NOS3/NO відіграє про-

відну роль у регуляції судинного тону, агрегації тромбоцитів, ангіогенезі, запаленні та ремоделюванні кістки [5, 24, 46, 61]. Тому розлади ангіогенезу та запальний процес все частіше розглядають як дотичні механізми суглобової деструкції та кардіоваскулярної патології при РА [70]. Не виключено, що NOS3 може бути безпосередньо залучена до механізмів розвитку РА, але така інформація поки є дуже обмеженою. Зауважимо, що РА асоціюється з високою частотою артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету [13], а в патогенез саме цієї низки патологічних станів тісно інтегрована дисфункція системи NOS3/NO [2, 4].

БІОЛОГІЧНА ТА КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ NOS3

NOS3 (eNOS; КФ 1.14.13.39) є конститутивним ензимом, який експресується в ендотеліоцитах і забезпечує синтез NO з амінокислоти L-аргініну (**L-аргінін → L-цитрулін + NO**) [51]. В організмі NO синтезується ще двома ізоформами — нейрональною (nNOS, NOS1) та макрофагальною, або індукцибельною (iNOS, NOS2). Роль iNOS в патогенезі суглобових захворювань відома і реалізується через гіперпродукцію NO і нітрозативний стрес, активацію катаболічних процесів, запалення та апоптоз за участю макрофагальних та лімфоцитарних клітин, синовіоцитів, фібробластів, остеобластів, хондроцитів [26, 77].

N. Ishiuchi та співавтори (1999) при дослідженні біоптатів синовіальної оболонки у хворих на РА виявили експресію NOS3 не лише в ендотеліоцитах, а й у синовіоцитах та інтерстиціальних клітинах, що не спостерігалось у хворих на ОА [38]. При цьому експресія NOS3 в ревматоїдній синовії виявлялась одночасно з підвищенням експресії індукцибельної iNOS [38], що може свідчити про участь обох ензимів у запальному процесі.

Слід зазначити, що власне ендотеліальний NO зменшує тону гладеньких м'язів, забезпечує вазорелаксацію, виступає інгібітором агрегації тромбоцитів. За фізіологічних умов NOS3 забезпечує ендотеліопротекторну, антиагрегантну, протиішемічну та кардіопротекторну дію, в той час як дисбаланс у системі NOS3/L-аргінін/NO асоціюється з розвитком ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу [73], артеріальної гіпертензії, патології коронарних артерій, мікро- та макроангіопатій різної локалізації [29, 45, 71, 76, 80]. У кістковій тканині NOS3 вважають превалюючим ізоензимом, який експресується в остеоцитах і регулює остеогенез [22, 24]. Утворений у кістковій тканині NO через систему нуклеарного фактора NF-κB та остеопротегерину пригнічує остеокластогенез та знижує резорбцію кістки [24]. Нокаут гена NOS3 викликає значні порушення ендохондральної осифікації, проліферації та диференціації остеобластів, мінералізації кісткової тканини [14], пригнічення проліферації хондроцитів та інгібування ендохондрального росту кістки [81]. Зниження активності NOS3 розглядають як можливий чинник ідіопа-

тичного аваскулярного некрозу голівки стегнової кістки [33, 85].

NOS3 бере участь у регуляції запального процесу і залежно від умов виявляє як проти-, так і прозапальні властивості. Так, у мишей, нокаутів за геном NOS3, введення карагеніну викликало значно меншу гострофазову відповідь (лейкоцитарну інфільтрацію, активацію нейтрофілів та макрофагів, інтерстиційний набряк), ніж у мишей дикого типу [30]. З іншого боку, дисфункція NOS3 та зниження синтезу ендотеліального NO супроводжується підвищенням експресії прозапальних медіаторів — NF-κB, циклооксигенази-2 [18, 36].

Дисфункція NOS3 інтегрована в патогенез різних захворювань, які асоціюються із запаленням та ангіогенезом. Участь NOS3 в ангіогенному каскаді розглядають як тригерний механізм гіпертрофії лівого шлуночка та органних уражень при артеріальній гіпертензії [43], пухлинній прогресії [83], діабетичній нефропатії [57]. Експресію NOS3 у тканинах стимулюють фізико-хімічні чинники (збільшення напруження зсуву, гіпоксія), естрогени, фактори росту [44, 49, 69]. Натомість глюкокортикоїди, прозапальні цитокіни (ФНП-α), NF-κB, бактеріальні ліпополісахариди інгібують експресію NOS3 [45, 48, 69, 71]. Цілком очевидно, що при РА існують усі передумови порушення експресії гена NOS3 та дисрегуляції її активності.

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА NOS3

Експресію ендотеліальної NO-синтази контролює ген NOS3, який локалізований на довгому плечі 7-ї хромосоми в позиції 35–36 (7q35–7q36) і складається з 26 екзонів [51]. Промотор гена NOS3 містить декілька доменів, які можуть взаємодіяти з факторами транскрипції та стероїдними гормонами [42, 51, 84]. Сьогодні відомо близько 11 варіантів поліморфізму гена NOS3, серед яких у популяції найбільш поширеними є поліморфізм 4a/b інтрону 4 (rs61722009), G-894T екзону 7 (Glu298Asp, rs1799983) та промотора гена T-786C (rs2070744) [4, 23, 65, 82].

Поліморфізм G-894T екзону 7 (Glu298Asp, rs1799983) викликає заміну глутаміну на аспарагін у положенні 298 в ділянці NOS3, яка функціонально не пов'язана з активним центром та сайтом димеризації ензиму. Зазначений поліморфізм не відображається на каталітичній активності NOS3, що підтверджено у ряді досліджень *in vitro* [34, 75]. Поліморфізм 4a/b інтрону 4 (rs61722009) також не відіграє значної ролі у зниженні активності шляху NOS3/NO, але не виключається можливість його впливу на регуляторні ділянки гена NOS3 [23, 65]. За результатами метааналізів в європейській популяції дані поліморфізми виявилися менш значущими чинниками розвитку кардіоваскулярних захворювань та інших патологічних станів [23, 47, 59].

Поліморфізм промотора гена T-786C (rs2070744) детермінує зниження експресії NOS3 та порушення шляху L-аргінін/NO. У досліджах *in vitro* доведено, що заміна тиміну на цитозин у положенні 786 викликає

зниження активності промотора гена *NOS3* більше ніж на 50% [58]. За наявності *T-786C*-алеля порушується взаємодія промотора з факторами реплікації, що може спричиняти порушення експресії гена *NOS3* [55]. У гомозигот *-786CC* реєструється зниження вмісту мРНК *NOS3* та рівня нітритів/нітратів у сироватці крові [55], відзначаються нижчі показники ендотеліальної вазодилатації плечової артерії у відповідь на ацетилхолін [66].

Досить тривалий час цей поліморфізм досліджували лише при кардіоваскулярній патології. Так, у проспективних дослідженнях останніх років засвідчено зв'язок поліморфізму *T-786C* з ішемічною хворобою серця [6, 14, 68], хронічною серцевою недостатністю [3], стенокардією Принцметала [33], артеріальною гіпертензією (особливо у курців) [37, 72]. Встановлена асоціація поліморфізму *T-786C* з інсулінорезистентністю у пацієнтів з ішемічною та неішемічною кардіоміопатією [78].

Слід відзначити суттєві етнічні та расові відмінності щодо поширеності та патогенетичного значення цього поліморфізму. Так, саме серед європеїдної раси поліморфізм промотора гена *NOS3* (генотип *-786CC*) асоціюється із кардіоваскулярною патологією та потенціює судинні ефекти різних метаболічних чинників [23, 47, 59, 65], на противагу етнічним групам Близького Сходу, де більше патогенетичне значення у розвитку цих захворювань відіграють поліморфізми *Glu298Asp* та *4b/a* [34].

В окремих дослідженнях виявлено зв'язок поліморфізму гена *NOS3 T-786C* із запальним синдромом, пухлинним ростом та захворюваннями кістково-м'язової системи. Зокрема, генотип

-786CC асоціювався з нижчим рівнем ІЛ-6 у осіб із гострим коронарним синдромом [64], зниженням експресії *NOS3* при запаленні слизової оболонки кишечника та виразковому коліті [60], високим ризиком ракових захворювань [79]. Показана асоціація генотипу *-786CC* з розладами репаративного остеогенезу у хворих з незрощеними переломами довгих кісток [1]. Виявлено зв'язок поліморфізму гена *NOS3* у промоторі (*T-786C*), інтроні 4a/b, екзоні 7 (*G894T*) з ідіопатичним та вторинним остеонекрозом голівки стегнової кістки [33, 30, 85]. Знайдено асоціації генотипу *TC786* з більшою фізичною витривалістю та вищими адаптивними можливостями кардіореспіраторної системи [8]. Також відзначений вплив поліморфізму промотора гена *NOS3 T-786C* на ефективність фармакотерапевтичного лікування, зокрема у носіїв генотипу *-786CC* засвідчена нижча ефективність тромболізу [11] і статинів [12].

Попри виявлений зв'язок поліморфізму гена *NOS3* із патологією кістково-м'язової системи та запаленням, його роль при РА залишається дискусійною. Вища частота генотипу *-786CC* відзначена в німецькій популяції хворих на РА (таблиця) [53, 54]. У Північному Китаї частота *C*-алеля та генотипу *-786CC* *NOS3* також була вірогідно вищою у хворих на РА, ніж у когорті практично здорових осіб, в той час як суттєвих відмінностей за частотою *894T*-алеля (*Asp298*) не виявлено [15]. За даними С.В. Brenol та співавторів (2009) у хворих на РА встановлена тісна асоціація позасуглобових маніфестацій із носійством мінорного *C*-алеля (віднос-

Таблиця

Поширеність і патогенетична роль поліморфізму гена *NOS3 T-786C*

Автор	Кількість обстежених (n)	Частота генотипів ТТ/ ТС/ СС (%)	Патогенетичне значення
Поширеність поліморфізму гена NOS3 T-786C у популяції хворих на РА			
Melchers I. et al., 2006, Німеччина [53]	Загальна популяція (1160)	39,6/48,4/12,1	Генотип CC асоціювався з підвищеним ризиком розвитку РА
	Хворі на РА (596)	34,7/46,1/19,1	
Gonzalez-Gay M.A. et al., 2009, Іспанія [35]	Хворі на РА (182)	39/46/15	При поєднанні генотипу -CC786 з носійством HLA-DRB1*0404 алеля у хворих на РА ризик серцево-судинних ускладнень зростає у 10 разів
An J.D. et al., 2012, Китай [15]	Здорові особи (201, чоловіки – 53,73%)	74,63/22,39/2,99	Частота C-алеля та генотипу CC-786 NOS3 була вірогідно вищою у хворих на РА, ніж у когорті практично здорових осіб
	Хворі на РА (196, чоловіки – 54,08%)	65,31/30,10/4,59	
Поширеність поліморфізму гена NOS3 T-786C в Україні			
Досенко В.Є. та співавт., 2005 [4]	Здорові особи (83)	48,2/45,8/6,0	Генотип CC асоціювався з високим ризиком гострого коронарного синдрому
	Гострий коронарний синдром (221, жінки – 18,3%)	48/36/16	
Пархоменко А.Н. та співавт., 2008 [11]	Інфаркт міокарда (249, чоловіки – 96%)	47,8/36,9/15,3	Генотип CC виявляється достовірно частіше у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, ніж у популяції здорових осіб
Кузьміна Л., 2009 [8]	Здорові (84)	40,4/40,4/5,8	Генотип TC асоціювався з більшою стійкістю до гіпоксії та кращими адаптаційними можливостями кардіореспіраторної системи
	Спортсмени-підводники (23)	82,6/17,4/0	
	Спортсмени силових видів (35)	74,3/25,7/0	
Дроздовська С.Б., 2012 [6]	Здорові (321)	43,3/45,8/10,9	Серед спортсменів виявляється більше гомозигот ТТ, ніж серед здорових осіб – неспортсменів
	Спортсмени (195)	54,9/35,4/9,7	
Воронков Л.Г. та співавт., 2012 [2]	Хронічна серцева недостатність ішемічного генезу (96, жінки – 31,3%)	41,7/42,7/15,6	Засвідчений зв'язок C-алеля із хронічною серцевою недостатністю. У хворих із генотипом CC виявляли гірші показники ендотеліальної вазодилатації
Воронков Л.Г. та співавт., 2013 [3]	Хронічна серцева недостатність (116, жінки – 29,3%)	40,5/43,1/16,4	Прогноз довготривалої виживаності у хворих із генотипом CC гірший, ніж у осіб з генотипом ТТ

ний ризик (OR)=4,9; 95 довірчий інтервал (CI) % 1,3–18,9) [19].

У Північній Іспанії групи хворих на РА з кардіоваскулярною патологією та без неї практично не відрізнялися між собою за поширеністю поліморфізму *NOS3 T-786C* та *Glu298Asp*, не підтверджений зв'язок цих поліморфізмів із розвитком кардіоваскулярних ускладнень і при 5-річному спостереженні когорти хворих на РА [35]. Однак при поєднанні генотипу -786CC з носійством HLA-DRB1*0404 алеля ризик серцево-судинних ускладнень у хворих на РА зростає десятикратно (OR=9,06; 95% CI 1,29–63,3; $p=0,03$) [35]. Зазначимо, що у більшості наведених досліджень переважали особи чоловічої статі, хоча поширеність РА традиційно вища серед жінок.

Нещодавно отримано нові дані, які підтверджують відмінності щодо ролі поліморфізмів гена *NOS3* у осіб з РА в різних етнічних групах. V. Bunjevacki та співавтори (2016) показали, що в сербській популяції поліморфізми *T-786C*, *G894T* та *VNTR* (4a/b) не підвищують схильність до РА, але достовірно асоціюються з активністю захворювання, і мінорні алелі є індикаторами кращого клінічного перебігу РА [21]. Водночас S. Pehlivan та співавтори (2017) зазначили, що в турецькій популяції поліморфізм *G894T* (генотип TT) у 8,3 раза підвищує ризик РА та впливає на ефективність анти-ФНП- α -терапії [63].

Аналіз вітчизняної літератури засвідчив, що в Україні поширеність поліморфізму гена *NOS3 T-786C* є досить високою (таблиця). За даними В.Є. Досенко (2005), частота генотипу -786CC серед здорових осіб становила 6,0%, а серед пацієнтів із гострим коронарним синдромом — 16% [4]. Подібна частота генотипу -786CC у хворих із серцево-судинною патологією засвідчена в роботах [2, 3, 11]. За іншими даними, у здорових осіб частота генотипу -786CC становила 10,9%, а у спортсменів — 9,7% [6].

ВИСНОВКИ

Інформація щодо поширеності та клінічної значимості поліморфізму гена *NOS3* у хворих на РА в українській популяції поки відсутня. Гіпотетично поліморфізм гена *NOS3* може відображатися на перебігу РА та коморбідних станів, впливати на ефективність і безпеку фармакотерапії. Вважаємо, що вивчення клініко-патогенетичної ролі *NOS3* та поліморфізму промотора гена *NOS3 T-786C* є перспективним у плані розкриття нових ланок патогенезу РА та створення наукового підґрунтя для прогнозування перебігу захворювання у перспективі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Безсмертний Ю.О. (2013) Мутація промотора гена синтази оксиду азоту *eNOS T786C* у хворих з хронічними судинними захворюваннями: зв'язок з рівнем ліпідів та ендотеліальною функцією судин. Мед. перспективи, 18(2): 73–78.
2. Воронков Л.Г., Горovenko Н.Г., Мазур І.Д. та ін. (2012) Поліморфні варіанти *T(-786)C* і *G894T* гена ендотеліальної NO синтази та стан вазодилатаційної функції ендотелію у хворих із хронічною серцевою недостатністю. Серце і судини, 4: 43–51.
3. Воронков Л.Г., Мазур І.Д., Горovenko Н.Г., Шкурат І.А. (2013) Клініко-гемодинамічні показники та довготерміновий клінічний

прогноз у пацієнтів із хронічною систолічною серцевою недостатністю залежно від поліморфізму *T(-786)C* промотора гена ендотеліальної NO-синтази. Укр. кардіол. журн., 1: 50–57.

4. Досенко В.Є., Лутай Я.М., Загорий В.Ю. і др. (2005) Частота алельного поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази у хворих з острым коронарным синдромом в украинской популяции. Цитология и генетика, 39(2): 49–54.
5. Досенко В.Є., Загорий В.Ю., Мойбенко О.О., Пархоменко О.М. (2002) Патолофізіологічні аспекти генетичного поліморфізму ендотеліальної NO-синтази. Фізіол. журн., 48(6): 86–102.
6. Дроздовська С.Б. (2012) T-786C поліморфізм промотора гена eNOS (ендотеліальної NO-синтази) у українських спортсменів. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології, 6: 46–53.
7. Коваленко В.Н., Головач І.Ю., Борткевич О.П. (2011) Индивидуализация лечения ревматоидного артрита: курс на достижение оптимальных результатов. Укр. ревматол. журн., 3(45): 5–15.
8. Кузьміна Л. (2009) Алельний поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS) у спортсменів, які займаються підводним плаванням у ластах. Молода спортивна наука України, 3: 93–98.
9. Мангиліва Т.А. (2012) Система судинного ендотеліального фактора росту і артеріальна гіпертензія. Серце і судини. 4: 107–115.
10. Панафидина Т.А., Кондратьєва Л.В., Герасимова Е.В. і др. (2014) Коморбидність при ревматоидному артриті. Науч.-практ. ревматол., 52(3): 283–289.
11. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лутай Я.М. і др. (2008) Поліморфізм T-786C промотора гена ендотеліальної NO-синтази: зв'язок з ефективністю тромболітичної терапії у пацієнтів з острым инфарктом миокарда. Укр. мед. часопис, 4(66): 20–23.
12. Яковлева Л.М., Целуйко В.Й. (2013) Вплив поліморфізму *T-786C* гена ендотеліальної NO-синтази на прогноз та ефективність статинів у хворих з ішемічною хворобою серця при тривалому спостереженні. Кардіоендокринологія, 9–10: 175–176.
13. Яременко О.Б., Микитенко А.М. (2015) Влияние коморбидности и системных проявлений ревматоидного артрита на эффективность и переносимость лечения синтетическими базисными препаратами. Укр. ревматол. журн., 1(59): 28–35.
14. Aguirre J., Buttery L., O'Shaughnessy M. et al. (2001) Endothelial nitric oxide synthase gene-deficient mice demonstrate marked retardation in postnatal bone formation, reduced bone volume, and defects in osteoblast maturation and activity. Am. J. Pathol. 158(1): 247–257.
15. An J.D., Li X.Y., Yu J.B. et al. (2012) Association between the eNOS gene polymorphisms and rheumatoid arthritis risk in a northern Chinese population. Chin. Med. J. (Engl.), 125(8): 1496–1499.
16. Ballara S., Taylor P.C., Reusch P. et al. (2001) Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble VEGF receptor in inflammatory arthritis. Arthritis Rheum., 44: 2055–2064.
17. Bir S.C., Xiong Y., Kevil C.G., Luo L. (2012) Emerging role of PKA/eNOS pathway in therapeutic angiogenesis for ischaemic tissue diseases. Cardiovasc. Res., 95(1): 7–18.
18. Blais V., Rivest S. (2001) Inhibitory action of nitric oxide on circulating tumor necrosis factor-induced NF-kappaB activity and COX-2 transcription in the endothelium of the brain capillaries. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 60(9): 893–905.
19. Brenol C.V., Chies J.A., Brenol J.C. et al. (2009) Endothelial nitric oxide synthase T-786C polymorphism in rheumatoid arthritis: association with extraarticular manifestations. Clin. Rheumatol., 28(2): 201–205.
20. Bucci M., Roviezzo F., Posadas I. et al. (2005) Endothelial nitric oxide synthase activation is critical for vascular leakage during acute inflammation *in vivo*. PNAS, 102(3): 904–908.
21. Bunjevacki V., Maksimovic N., Jekic B. et al. (2016) Polymorphisms of the eNOS gene are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. Rheumatol. Int., 36(4): 597–602.
22. Caballero-Álías A.M., Loveridge N., Pitsillides A. et al. (2005) Osteocytic expression of constitutive NO synthase isoforms in the femoral neck cortex: a case-control study of intracapsular hip fracture. Bone Miner. Res., 20(2): 268–273.

23. Casas J.P., Cavalleri G.L., Bautista L.E. et al. (2006) Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.*, 164(10): 921–935.
24. Cho K., Demissie S., Dupuis J. et al. (2008) Polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene and bone density/ultrasound and geometry in humans. *Bone*, 42(1): 53–60.
25. Costa C., Incio J., Soares R. (2007) Angiogenesis and chronic inflammation: cause or consequence? *Angiogenesis*, 10: 149–166.
26. Dey P., Panga V., Raghunathan S. (2016) A Cytokine Signalling Network for the Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase Expression in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*, 14, 11(9): doi10.1371/journal.pone.0161306.
27. Dougados M., Soubrier M., Antunez A. et al. (2014) Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann. Rheum. Dis.*, 73(1): 62–68.
28. Elshabrawy H.A., Chen Z., Volin M.V. et al. (2015) The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis*, 18(4): 433–448.
29. Förstermann U., Li H. (2011) Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. *Br. J. Pharmacol.*, 164(2): 213–223.
30. Gagala J., Buraczynska M., Mazurkiewicz T., Ksiazek A. (2013) Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 polymorphism in non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *Int. Orthop.*, 37(7): 1381–1385.
31. Gao T., Lin Z., Jin X. (2009) Hydrocortisone suppression of the expression of VEGF may relate to toll-like receptor (TLR) 2 and 4. *Curr. Eye Res.*, 34(9): 777–784.
32. Giatromanolaki A., Sivrdis E., Maltezos E. et al. (2003) Upregulated hypoxia inducible factor-1alpha and -2alpha pathway in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 5: 193–201.
33. Glueck C.J., Freiberg R.A., Oghene J. et al. (2007) Association between the T-786C eNOS polymorphism and idiopathic osteonecrosis of the head of the femur. *Bone J. Surg. Am.*, 89: 2460–2468.
34. Golser R., Gorren A.C., Mayer B., Schmidt K. (2003) Functional characterization of Glu298Asp mutant human endothelial nitric oxide synthase purified from a yeast expression system. *Nitric. Oxide*, 8: 7–14.
35. Gonzalez-Gay M.A., Llorca J., Palomino-Morales R. et al. (2009) Influence of nitric oxide synthase gene polymorphisms on the risk of cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 27(1): 116–119.
36. Grumbach I.M., Chen W., Mertens S.A., Harrison D.G. (2005) A negative feedback mechanism involving nitric oxide and nuclear factor kappa-B modulates endothelial nitric oxide synthase transcription. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 39(4): 595–603.
37. Hyndman M.E., Parsons H.G., Verma S. et al. (2002) The T-786/C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension. *Hypertension*, 39: 919–922.
38. Ishiuchi N., Yoshino S., Yokoyama M., Asano G. (1999) Expression of endothelial nitric oxide synthase and inducible nitric oxide synthase in synovium of rheumatoid arthritis. *Ryumachi*, 39(5): 749–756.
39. Jiang S., Li Y., Lin T. et al. (2016) IL-35 Inhibits Angiogenesis through VEGF/Ang2/Tie2 Pathway in Rheumatoid Arthritis. *Cell. Physiol. Biochem.*, 40(5): 1105–1116.
40. Jung Y.J., Isaacs J.S., Lee S. et al. (2003) IL-1beta-mediated upregulation of HIF-1alpha via an NFkappaB/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. *FASEB journal* : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 17(14): 2115–2117.
41. Jung Y.J., Lee A.S., Nguyen-Thanh T. et al. (2015) Hyaluronan-induced VEGF-C promotes fibrosis-induced lymphangiogenesis via Toll-like receptor 4-dependent signal pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 466(3): 339–345.
42. Karantzoulis-Fegaras F., Antoniou H., Lai S.L. et al. (1999) Characterization of the human endothelial nitric-oxide synthase promoter. *J. Biol. Chem.*, 274(5): 3076–3093.
43. Kiefer F.N., Neysari S., Humar R. et al. (2003) Hypertension and angiogenesis. *J. Curr. Pharm. Des.*, 9(21): 1733–1744.
44. Kypreos K.E., Zafirovic S., Petropoulou P.I. et al. (2014) Regulation of endothelial nitric oxide synthase and high-density lipoprotein quality by estradiol in cardiovascular pathology. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 19(3): 256–268.
45. Lee K.S., Kim J., Kwak S.N. et al. (2014) Functional role of NF-kB in expression of human endothelial nitric oxide synthase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 448(1): 101–107.
46. Li H., Forstermann U. (2014) Pharmacological prevention of eNOS uncoupling. *Curr. Pharm Des.*, 20(22): 3595–3606.
47. Liu D.X., Zhang Y.Q., Hu B. et al. (2015) Association of AT1R polymorphism with hypertension risk: An update meta-analysis based on 28,952 subjects. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 16(4): 898–909.
48. Liu Y., Mladinov D., Pietrusz J.L. et al. (2009) Glucocorticoid response elements and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in the regulation of endothelial nitric oxide synthase expression. *Cardiovasc. Res.*, 81(1): 140–147.
49. Luo Y., Zhao Y., Li X. et al. (2014) ZNF580 mediates eNOS expression and endothelial cell migration/proliferation via the TGF-β1/ALK5/Smad2 pathway. *Mol. Cell. Biochem.*, 393(1–2): 199–207.
50. Markowska A.I., Liu Fu-Tong, Panjwani N. (2010) Galectin-3 is an important mediator of VEGF- and bFGF-mediated angiogenic response. *J. Exp. Med.*, 207(9): 1981–1993.
51. Marsden P.A., Heng H.H., Scherer S.W. et al. (1993) Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J. Biol. Chem.*, 268(23): 17478–17488.
52. Maruotti N., Cantatore F.P., Crivellato E. et al. (2006) Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Histol. Histopathol.*, 21: 557–566.
53. Melchers I., Blaschke S., Hecker M., Cattaruzza M. (2006) The -786C/T single-nucleotide polymorphism in the promoter of the gene for endothelial nitric oxide synthase: insensitivity to physiologic stimuli as a risk factor for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 54(10): 44–3151.
54. Melchers I., Cattaruzza M.A. (2007) Gene defect in the promoter of the endothelial NO synthase as a risk factor for rheumatoid arthritis. *Rheumatol.*, 66(4): 326–327.
55. Miyamoto Y., Saito Y., Nakayama M. et al. (2000) Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786T/C mutation associated with coronary spastic angina. *Mol. Genet.*, 9: 2629–2637.
56. Nagy J.A., Sung-Hee C., Shou-Ching S. et al. (2010) Heterogeneity of the Tumor Vasculature. *Semin Thromb. Hemost.*, 3(3): 321–333.
57. Nakagawa T., Sato W., Kosugi T., Johnson R.J. (2013) Uncoupling of VEGF with Endothelial NO as a Potential Mechanism for Abnormal Angiogenesis in the Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes Research*. Published online: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/184539>.
58. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. (1999) T-786>C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation.*, 99(2): 2864–2870.
59. Niu W., Qi Y. (2011) An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension. *PLoS One*, 6, 9. Published online: doi: 10.1371/journal.pone.0024266.
60. Okaniwa N., Sasaki M., Mizushima T. et al. (2015) eNOS plays an important role in the regulation of colonic inflammation: a novel therapeutic target and a predictive marker for the prognosis of ulcerative colitis. *Free Radic. Res.*, 49(1): 35–44.
61. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. (2007) Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.*, 87(1): 315–424.
62. Paleolog E.M. (2009) The vasculature in rheumatoid arthritis: cause or consequence? *Int. J. Exp. Pathol.*, 90: 249–261.
63. Pehlivan S., Aydeniz A., Sever T. et al. (2017) The functional variants of endothelial nitric oxide synthase gene associated with rheumatoid arthritis in Turkish adults. *Clin. Rheumatol.*, 36(3): 537–540.

64. Piccoli J.C., Manfredini V., Faoro D. et al. (2014) Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (-786T>C) and interleukin-6 in acute coronary syndrome. Hum. Exp. Toxicol., 33(4): 396–402.

65. Rai H., Parveen F., Kumar S. et al. (2014) Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review. PLoS One. 9, 11. Published online: doi: 10.1371/journal.pone.0113363.

66. Rossi G.P., Taddei S., Virdis A. et al. (2003) The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients. J. Am. Coll. Cardiol., 41: 938–945.

67. Roy H., Bhardwaj S., Yla-Herttuala S. (2006) Biology of vascular endothelial growth factors. FEBS Lett., 580: 2879–2887.

68. Salimi S., Naghavi A., Firoozrai M. et al. (2012) Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease. Pathophysiology, 19(3): 157–162.

69. Searles C.D. (2006) Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression. Am. J. Physiol. Cell Physiol., 291: 803–816.

70. Semerano L., Clavel G., Assierb E. et al. (2011) Blood vessels, a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis? Joint Bone Spine, 78: 118–123.

71. Sen A., Most P., Peppel K. (2014) Induction of microRNA-138 by pro-inflammatory cytokines causes endothelial cell dysfunction. FEBS Lett., 588(6): 906–914.

72. Shankarishan P., Borah P.K., Ahmed G., Mahanta J. (2014) Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of hypertension in an Indian population. Biomed. Res. Int. Published online: dx.doi.org/10.1155/2014/793040.

73. Steyers C.M., Miller F.J. (2014) Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. Jr. Int. J. Mol. Sci., 15: 11324–11349.

74. Taylor P.C. (2002) VEGF and imaging of vessels in rheumatoid arthritis. Arthritis Res., 4(3): 99–107.

75. Tesaro M., Thompson W.C., Rogliani P. et al. (2000) Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary diseases: cleavage of proteins with aspartate vs. glutamate at position 298. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97(6): 2832–2835.

76. Toblli J.E., Gennaro F.D., Giani J.F., Dominici F.P. (2012) Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. Vasc. Health Risk Manag., 8: 151–160.

77. Tozzato P.Z.G., Taieiro E.F., Spadella M.A. et al. (2016) Collagen-induced arthritis increases inducible nitric oxide synthase not only in aorta but also in the cardiac and renal microcirculation of mice. Clin. Exp. Immunol., 183(3): 341–349.

78. Vecoli C., Andreassi M.G., Liga R. et al. (2012) T(-786)C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with insulin resistance in patients with ischemic or non ischemic cardiomyopathy. BMC Med. Genet., 13: 92. Published online: doi: 10.1186/1471-2350-13-92.

79. Wu X., Wang Z.F., Xu Y. et al. (2014) Association between three eNOS polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis. Asian Pac. J. Cancer. Prev., 15: 5317–5324.

80. Xu H., Shi Y., Wang J. et al. (2007) A heat shock protein 90 binding domain in endothelial nitric-oxide synthase influences enzyme function. J. Biol. Chem., 282(52): 37567–37574.

81. Yan Q., Feng Q., Beier F. (2010) Endothelial nitric oxide synthase deficiency in mice results in reduced chondrocyte proliferation and endochondral bone growth Arthritis Rheum., 62(7): 2013–2022.

82. Yang B., Xu J.R., Liu X.M. et al. (2013) Polymorphisms of rs1799983 (G>T) and rs1800780 (A>G) of the eNOS gene associated with susceptibility to essential hypertension in the Chinese Hui ethnic population. Genet. Mol. Res., 12(3): 3821–3829.

83. Ying L., Hofseth L. (2007) An Emerging Role for Endothelial Nitric Oxide Synthase in Chronic Inflammation and Cancer J. Cancer Res., 67(4): 1407–1410.

84. Zhang R., Min W., Sessa W.C. (1995) Functional analysis of the human endothelial nitric oxide synthase promoter. Sp1 and GATA factors are necessary for basal transcription in endothelial cells J. Biol. Chem., 270(25): 15320–15326.

85. Zheng L., Wang W., Ni J. et al. (2014) The association of eNOS gene polymorphism with avascular necrosis of femoral head. PLoS One. 9, 2. Published online: doi: 10.1371/journal.pone.0087583.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ И ПОЛИМОРФИЗМА ПРОМОТОРА ГЕНА NOS3 ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

К.А. Заичко, Н.А. Станиславчук

Резюме. В статье представлены современные взгляды на роль эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) и ее возможное патогенетическое значение в развитии ревматоидного артрита (РА). Приведена современная информация об участии NOS3 в регуляции ангиогенеза, воспалительного процесса, ремоделирования костной ткани. Освещена роль полиморфизма гена NOS3 в развитии различных патологических состояний. Показана перспективность дальнейших исследований клинко-патогенетической роли полиморфизма промотора гена NOS3 T-786C у больных РА.

Ключевые слова: NOS3, генетический полиморфизм, ревматоидный артрит, патогенез, ангиогенез, костная ткань.

PATHOGENETIC ROLE OF THE ENDOTHELIAL NO SYNTHASE (NOS3) AND ITS INFLUENCE IN THE DEVELOPMENT OF THE RHEUMATOID ARTHRITIS

К.О. Zaichko, M.A. Stanislavchuk

Summary. This article summarizes a brief overview of the clinical research devoted to the pathogenetic role of the endothelial NO synthase (NOS3) and its influence in the development of the rheumatoid arthritis (RA). Modern information on the involvement of NOS3 in the regulation of angiogenesis, inflammation, bone remodeling is presented. The role of polymorphism of the NOS3 gene in the development of various pathological conditions is highlighted. The perspective of further researches on the clinical and pathogenetic role of polymorphism of the promoter of the NOS3 T-786C gene in patients with RA is shown.

Key words: NOS3, genetic polymorphism, rheumatoid arthritis, pathogenesis, angiogenesis, bone tissue.

Адреса для листування:

Станіславчук Микола Адамович
21018, Вінниця, вул. Пирогова, 46
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова,
кафедра внутрішньої медицини № 1
E-mail: mstanislav53@yahoo.com