ОБЗОР ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, СВЯЗАННЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

DOI: 10.37586/2686-8636-4-2020-333-338

УДК: 616-092

Акопян А.А.[1], Стражеско И.Д.[1,2], Ткачева О.Н.[1], Есакова А.П.[1,3], Орлова Я.А.[2]

[1] ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия
[2] Медицинский Научно-Образовательный Центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия
[3] ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Резюме

В последние годы растет количество работ, изучающих влияние полиморфизма генов на риски развития сердечно-сосудистых заболеваний. В статье представлен обзор исследований аллельных вариантов генов, кодирующих белки, участвующие в активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (полиморфизм c.521C>T гена *AGT* и полиморфизм Ins>Del гена *ACE*), продукции оксида азота (полиморфизм c.894G>T гена *NOS3*), хроническом воспалении (полиморфизм -238G>A гена *TNF* и полиморфизм -1562C>T гена *MMP9*) и окислительном стрессе (полиморфизм c.214T>C гена *CYBA*), и их связь с факторами риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: полиморфизм гена *AGT*; полиморфизм гена *ACE*; полиморфизм гена *NOS3*; полиморфизм гена *TNF*; полиморфизм гена *MMP9*; полиморфизм гена *CYBA*; факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Для цитирования: Акопян А.А., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Есакова А.П., Орлова Я.А. ОБЗОР ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, СВЯЗАННЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 4: 333–338. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2020-333-338

REVIEW OF POLYMORPHISMS, ASSOCIATED WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Akopyan A.A.[1], Strazhesko I.D.[1,2], Tkacheva O.N.[1], Yesakova A.P.[1,3], Orlova I.A.[2]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia
[2] Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.
[3] Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

In this research we examined studies of gene polymorphisms, associated with cardiovascular diseases through renin-angiotensin-aldosterone system activation (*AGT* c.521C>T, *ACE* Ins>Del), nitric oxide decline (*NOS3* c.894G>T), chronic inflammation (*TNF* -238G>A, *MMP9* -1562C>T) and oxidative stress (*CYBA* c.214T>C).

Keywords: *AGT* polymorphism; *ACE* polymorphism; *NOS3* polymorphism; *TNF* polymorphism; *MMP9* polymorphism; *CYBA* polymorphism; cardiovascular risk factors

For citation: Akopyan A.A., Strazhesko I.D., Tkacheva O.N., Yesakova A.P., Orlova I.A.. REVIEW OF POLYMORPHISMS, ASSOCIATED WITH CARDIOVASCULAR DISEASES. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 4: 333–338. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2020-333-338

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в мире. По данным Всемирной Организации Здравоохранения ежегодно от ССЗ умирает более 17,5 миллионов человек [1]. В последние годы появляется все больше исследований, изучающих генетическую предрасположенность к развитию и течению ССЗ. К наиболее изучаемому параметру генетических особенностей заболеваний относится генетический полиморфизм. Полиморфизмом называется вариант генетической изменчивости, встречающийся в популяции с частотой более 1%. Наиболее частым вариантом полиморфизма является однонуклеотидная замена, также встречаются вставки и делеции, мобильные элементы, тандемные повторы фрагментов ДНК. Аллельные варианты генетических полиморфизмов связаны с различной интенсивностью транскрипции генов и экспрессии белков. Их связь с поражением сердечно-сосудистой системы определяется продукцией белков-участников патофизиологических механизмов ССЗ. К таким механизмам можно отнести активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), снижение продукции оксида азота (NO), запуск процессов хронического воспаления и окислительного стресса. Связь данных патофизиологических механизмов как с ССЗ, так и с факторами риска изучена в литературе достаточно обширно [2, 3]. В последние годы активно исследуется связь полиморфизма генов, кодирующих белки-участники и регуляторные последовательности данных патофизиологических механизмов, с ССЗ и их факторами риска. Целью настоящей работы является обзор литературы, посвященной генетическому полиморфизму c.521C>T гена *AGT* и полиморфизму Ins>Del гена *ACE*, связанных с активацией РААС, полиморфизму c.894G>T гена *NOS3*, влияющего на продукцию NO, полиморфизму -238G>A гена провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) *TNF,* полиморфизму -1562C>T гена, участвующего в процессах воспаления матриксной металлопротеиназы 9 типа *MMP9*, и полиморфизму c.214T>C гена, влияющего на продукцию NADPH-оксидазы *CYBA,* и их связи с развитием ишемической болезни сердца (ИБС), ишемическим инсультом (ИИ), артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией и другими факторами риска.

ПОЛИМОРФИЗМ C.521C>T ГЕНА *AGT* И INS>DEL ГЕНА *ACE*

РААС является комплексом белков и ферментов, играющих важную роль в регуляции водного-солевого обмена и артериального давления. Снижение артериального давления стимулирует выделение почками в кровь ренина, который отщепляет от белка-предшественника ангиотензиногена 10 аминокислот — белок ангиотензин I. Уже из ангиотензина I с помощью ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) отщепляется еще 2 аминокислоты и образуется ангиотензин II (АТ II). АТ II — наиболее активный участник РААС. Он активирует секрецию альдостерона, является мощным вазоконстриктором и участвует в метаболизме многих органов и тканей, включая нервную, пищеварительную и репродуктивную системы, органы чувств, лимфатическую, жировую ткань и железы внутренней секреции. Через активацию транскрипционного ядерного фактора каппа В АТ II стимулирует иммунные клетки вырабатывать провоспалительные цитокины — фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α) и интерлейкин-6 [4, 5]. АТ II приводит к повышению артериальной жесткости, ускоряя сосудистое старение [5], и участвует в развитии окислительного стресса через активацию NADPH-оксидазы и образовании активных форм кислорода (АФК) [6]. РААС участвует и в репликативном клеточном старении, способствуя укорочению длины теломер лейкоцитов [6]. Экспрессия белков-участников РААС повышена у людей с ССЗ. Уровень АПФ в крови выше у людей с АГ по сравнению со здоровыми [7].

Ген белка-предшественника ангиотензиногена *AGT* локализован на 1 хромосоме в локусе 42.2. Полиморфизм *AGT* c.521C>T (p.Thr174Met), rs 4762 является однонуклеотидным полиморфизмом. В результате замены нуклеотида цитозина на тимин в кодирующей ДНК происходит аминокислотная замена треонина на метионин в 174 позиции. Носителями Т-аллеля является 10% общей популяции и 13% европейской популяции.

В литературе есть данные о наличии связи полиморфизма c.521C>T гена *AGT* с ССЗ. ТТ и СТ-генотипы повышают риск развития эссенциальной АГ [8]. В ряде исследований выявлена связь ТТ-генотипа с ИИ [9]. Результаты мета-анализов показывают риск Т-аллеля в отношении ИБС в европейской популяции [10], включая повышение риска развития инфаркта миокарда [11].

Ген АПФ *ACE* расположен на длинном плече 17 хромосомы в локусе 17q23.3. Полиморфизм *ACE* Ins>Del, rs1799752 является инсерцией/делецией Alu-повтора размером в 287 пар оснований.

В ряде исследований D-аллель полиморфизма Ins>Del гена *ACE* ассоциирован с большей концентрацией АПФ в крови [12]. Результаты многочисленных исследований и мета-анализов доказывают связь D-аллеля с ССЗ. Так, DD-генотип полиморфизма Ins>Del гена *ACE* ассоциирован с резистентной АГ [13]. Получены данные о связи D-аллеля с ИИ [14]. Наличие D-аллеля повышает риск развития атеросклероза [15]. Есть данные о связи DD-генотипа с повышением уровня окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [16].

ПОЛИМОРФИЗМ С.894G>T ГЕНА *NOS3*

Эндотелий играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса через выработку NO, который обладает противовоспалительным эффектом, снижая агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов и синтез цитокинов [17]. В ряде исследований доказана связь сниженной продукции NO с ССЗ [3]. NO продуцируется из L-аргинина благодаря эндотелиальной NO-синтазе (NOS-3). При дисрегуляции в работе NOS-3 и взаимодействии с NO образуется пероксинитрит ONOO−, приводящий к дисфункции и гибели эндотелиальных клеток и развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД) [18]. ЭД связана не только с такими известными факторами риска, как АГ, сахарный диабет, гиперлипидемия, курение, но и с сердечно-сосудистыми исходами [19].

Ген эндотелиальной NO-синтазы *NOS3* расположен на длинном плече 7 хромосомы в локусе 7q36.1 Однонуклеотидный полиморфизм c.894G>T (p.E298D), rs1799983 характеризуется заменой гуанина на тимин, что выражается в замене глутаминовой аминокислоты на аспарагиновую. В общей популяции Т-аллель встречается с частотой 18%, в то время как в европейской популяции у 34%.

По данным литературы Т-аллель полиморфизма c.894G>T гена *NOS3* связан с риском ССЗ. У носителей ТТ и GT генотипов отмечается более низкий уровень NO плазмы крови [20], что способствует более высокому риску развития атеросклероза. У носителей Т-аллеля также отмечаются более высокие уровни атерогенных триглицеридов (ТГ) и ЛПНП и более низкие — антиатерогенных липопротеидов высокой плотности [21]. Нарушения липидного обмена у носителей Т-аллеля соответствуют результатам исследований, где Т-аллель связан с риском АГ [22], более ранним началом ИБС [20] и развитием ИИ [23]. В литературе есть данные и о положительном влиянии Т-аллеля. В исследовании Campedelli FL, et al. (2017), проведенном с участием 300 пациентов, GG генотип был связан с предрасположенностью к атеросклерозу [24].

ПОЛИМОРФИЗМ -238 G>A ГЕНА *TNF*

ФНО-α является провоспалительным цитокином, который продуцируется макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами. Он принимает участие в активации NADPH-оксидазы и транскрипционного ядерного фактора каппа B, снижая активность NOS-3, что отражается в снижении концентрации NO и образовании пероксинитрита [4]. ФНО-α запускает процесс дифференциации и апоптоза эндотелиальных клеток, участвуя в прогрессировании атеросклероза [25]. Повышение концентрации ФНО-α в плазме крови ассоциировано с ЭД [26], гемодинамически значимым стенозированием каротидных артерий [27] и ИБС [28].

Ген *TNF* расположен на коротком плече 6 хромосомы в локусе 6p21.33. Однонуклеотидный полиморфизм -238G>A, rs361525 представляет собой замену гуанина на аденин в 238 позиции. В общей и европейской популяции частота А-аллеля составляет 6%.

А-аллель полиморфизма -238G>A гена *TNF* ассоциирован с ИБС [29]. В мета-анализе 2016 г. 7 исследований, из которых 2 были проведены на европейской популяции, показали восприимчивость к ИИ у пациентов с AA и GA генотипами [30]. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени А-аллель был связан с более высокими уровнями ТГ, ЛПНП [29].

ПОЛИМОРФИЗМ -1562C>T ГЕНА *MMP-9*

Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются группой, состоящей из более 20 цинк-зависимых ферментов, разрушающих белки внеклеточного матрикса. ММП участвуют в ремоделировании тканей, органном морфогенезе и ангиогенезе [31]. В норме невысокая концентрация ММП повышается с возрастом [32] и при различных патологических процессах, включая ССЗ [33]. Одним из наиболее изученных представителей семейства ММП является ММП 9 типа. ММП 9 типа относится к классу желатиназ, активно участвующих в активации воспаления [34]. ММП 9 типа является ключевым ферментом, участвующим в разрыве атеросклеротической бляшки и ремоделировании после сердечно-сосудистого события [35].

Ген MMP9 расположен на длинном плече 20 хромосомы в локусе 20q13.12. Однонуклетоидный полиморфизм -1562C>T, rs391824 представляет собой замену цитозина на тимин в промоторной области гена.

В литературе есть данные о связи полиморфизма -1562T>C гена MMP9 с ССЗ. Так, ТТ-генотип ассоциирован с повышенной предрасположенностью к ИИ в европейской популяции [36]. В исследовании Buraczynska K, et al. (2015) у пациентов с перенесенным ИИ Т-аллель чаще встречался в более молодом возрасте [37]. В мета-анализе, включающем результаты 6 исследований, была выявлена ассоциация ТТ и СТ генотипов с риском АГ [38]. У носителей Т-аллеля при наличии метаболического синдрома сердечно-сосудистые события встречались в 5 раз чаще [39].

ПОЛИМОРФИЗМ С.214T>C ГЕНА *CYBA*

Оксидативный стресс является одним из ключевых механизмов, играющих роль в развитии различных патологических процессов, включая возраст-ассоциированные заболевания. Оксидативный стресс определяется как дисбаланс между продуцированием АФК, NO и антиоксидантными защитными системами [40]. Повышение продукции АФК связано с такими патогенетическими механизмами развития ССЗ, как активация хронического воспаления, РААС, ЭД и АГ [41], и приводит к ИБС [42]. Легкая цепь цитохрома b (p22phox)

является одним из компонентов NADPH-оксидазы. Экспрессия NADPH-оксидазы и p22phox связана с большей продукцией АФК и повышена у людей с коронарным атеросклерозом [43] и после перенесенного ИИ [44].

P22phox кодируется геном цитохрома b-245a *CYBA*. Ген *CYBA* расположен на длинном плече 16 хромосомы в локусе 16q24.2. Полиморфизм c.214T>C (p.Y72H); rs4673 представляет собой замену нуклеотидной последовательности тимина на цитозин, что выражается в замене аминокислоты тирозина на гистидин в 72 положении. В общей и европейской популяции частота С-аллеля совпадает и составляет 66%.

В литературе большинство данных представлено о связи полиморфизма c.214T>C гена *CYBA* с ИБС: Т-аллель обладает протективным эффектом в отношении ИБС [45] и связан с меньшим окислением ЛПНП [46]. Полиморфизм c.214T>C гена *CYBA* ассоциирован и с субклиническими изменениями артериальной стенки: в исследовании Ji Y, et al. (2016) С-аллель был связан с повышенной артериальной жесткостью [47]. В литературе есть данные и о патологическом влиянии Т-аллеля. В исследовании Mazaheri M, et al. (2017) Т-аллель был связан с повышенным риском ИБС в Иранской популяции [48] и повышал риск развития АГ у мужчин [49].

СВЯЗЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ИЗУЧАЕМЫХ ГЕНОВ

Генетические особенности приводят к риску развития ССЗ через активацию белков, участвующих в определенных патофизиологических механизмах. Доказано, что носители ТТ и СТ генотипов полиморфизма c.521C>T гена *AGT* и Ins>Del гена *ACE* склонны к АГ через повышение уровня АПФ и активацию РААС. У носителей ТТ и GT генотипов полиморфизма c.894G>T гена *NOS3* к АГ может приводить эндотелиальная дисфункция, вызванная снижением продукции NO. Связь генотипов ТТ и СТ полиморфизма -1562C>T гена *MMP9* можно объяснить активацией хронического воспаления и повышением артериальной жесткости.

Обладатели DD-генотипа полиморфизма Ins>Del гена *ACE* имеют предрасположенность к ИБС и ИИ, что объясняется повышением уровня окисленных ЛПНП. Нарушение липидного обмена с повышением уровней ТГ, ЛПНП и снижением липопротеидов высокой плотности в сочетании со снижением продукции NO может являться патофизиологическим механизмом развития ИБС и ИИ у носителей ТТ и GT генотипов полиморфизма c.894G>T гена *NOS3*. Носительство А-аллеля полиморфизма -238G>A гена *TNF* за счет комбинации нарушений липидного обмена со снижением продукции NO и активацией хронического воспаления может быть связано с повышением риска ИБС и ИИ. ТТ генотип полиморфизма -1562C>T гена *MMP-9* приводит к ИБС не только через активацию хронического воспаления, но в том числе повышает риск ИМ и ИИ через деградацию внеклеточного матрикса, приводя к разрыву атеросклеротической бляшки. С-аллель полиморфизма c.214T>C гена *CYBA* может приводить к риску ИБС за счет повышения продукции АФК и развития окислительного стресса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие данные описывают связь между определенными генетическими особенностями и риском развития ряда ССЗ. К сожалению, этих данных недостаточно. Необходимо проведение более крупных полномасштабных исследований. В таком случае в клиническую практику может войти определение однонуклетотидного полиморфизма генов *AGT, NOS3, TNF, MMP9, CYBA* и полиморфизма инсерции/делеции гена *ACE* для более ранней и агрессивной профилактики ССЗ у носителей определенных генотипов.

Конфликт интересов: нет

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ВОЗ Сердечно-сосудистые заболевания (11 April, 2020) http://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru/

2. Strazhesko I., Tkacheva O., Boytsov S., Akasheva D., Dudinskaya E., Vygodin V., Skvortsov D., Nilsson P. Association of Insulin Resistance, Arterial Stiffness and Telomere Length in Adults Free of Cardiovascular Diseases. Li Volti G, ed. PLoS ONE. 2015; 10(8): e0136676. DOI: 10.1371/journal.pone.0136676

3. He W., Kwesiga M.P., Gebreyesus E., Liu S. Nitric Oxide and Oxidative Stress-Mediated Cardiovascular Functionality: From Molecular Mechanism to Cardiovascular Disease. Vascular Biology. Published online February 13, 2019. DOI:10.5772/intechopen.82556

4. McMaster W.G., Kirabo A., Madhur M.S., Harrison D.G. Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage. Circ Res. 2015; 116(6): 1022–33. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.303697

5. Neves M.F., Cunha A.R., Cunha M.R., Gismondi R.A., Oigman W. The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2018; 25(2): 137–45. DOI:10.1007/s40292-018-0252-5

6. Pykhtina V.S., Strazhesko I.D., Agaltsov M.V., Tkacheva O.N. Renin-angiotensin-aldosterone system and replicative cellular senescence: their interaction during the vascular ageing. Ration Pharmacother Cardiol. 2014; 10(3): 312–16. (In Russ.) Пыхтина В.С., Стражеско И.Д., Агальцов М.В., Ткачева О.Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и репликативное клеточное старение: их взаимодействие в ходе старения сосудов. Рациональная

Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 10(3): 312–16. ISSN: 1819-6446

7. Hristova M., Stanilova S., Miteva L. Serum concentration of renin-angiotensin system components in association with ACE I/D polymorphism among hypertensive subjects in response to ACE inhibitor therapy. Clinical and Experimental Hypertension. 2019; 41(7): 662–9. DOI:10.1080/10641963.2018.1529782

8. Purkait P., Halder K., Thakur S., Ghosh Roy A., Raychaudhuri P., Bhattacharya S., Sarkar B.N., Naidu J. M.Association of angiotensinogen gene SNPs and haplotypes with risk of hypertension in eastern Indian population. Clin Hypertens. 2017; 23: 12. DOI:10.1186/s40885-017-0069-x

9. Isordia-Salas I., Santiago-Germán D., Cerda-Mancillas M.C., Hernández-Juárez J., Bernabe-García M., Leaños-Miranda A., Alvarado-Moreno J.A., Majluf-Cruz A. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen and risk of idiopathic ischemic stroke. Gene. 2019; 688: 163–70. DOI:10.1016/j.gene.2018.11.080

10. Wang W-Z. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis. J Geriatr Cardiol. 2013; 10(1): 59–65. DOI:10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.010

11. Hu P.Y., Wang Y.W., Pang X.H., Wang H.W. T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of myocardial infarction: a meta-analysis. Genet Mol Res. 2015; 14(2): 3767–74. DOI:10.4238/2015.April.22.5

12. Camós S., Cruz M.J., Morell F., Solé E. Genetic-based reference values for angiotensin-converting enzyme (ACE) according to I/D polymorphism in a Spanish population sample. Clin Chem Lab Med. 2012; 50(10): 1749–53. DOI:10.1515/cclm-2012-0042

13. Abouelfath R., Habbal R., Laaraj A., Khay K., Harraka M., Nadifi S. ACE insertion/deletion polymorphism is positively associated with resistant hypertension in Morocco. Gene. 2018; 658: 178–83. DOI:10.1016/j.gene.2018.03.028

14. Yuan H., Wang X., Xia Q., Ge P., Wang X., Cao X. Angiotensin converting enzyme (I/D) gene polymorphism contributes to ischemic stroke risk in Caucasian individuals: a meta-analysis based on 22 case-control studies. Int J Neurosci. 2016; 126(6): 488–98. DOI:10.3109/00207454.2015.1036421

15. Xia M-M., Wang M., Jiang H., Liu Y., Ma L., Lu C., Zhang W. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism with the Risk of Atherosclerosis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019; 28(6): 1732–43. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.012

16. Nouryazdan N., Adibhesami G., Birjandi M., Heydari R., Yalameha B., Shahsavari G. Study of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, enzyme activity and oxidized low density lipoprotein in Western Iranians with atherosclerosis: a case-control study. BMC Cardiovasc Disord. 2019; 19. DOI:10.1186/s12872-019-1158-4

17. Tousoulis D., Kampoli A-M., Tentolouris Nikolaos Papageorgiou C., Stefanadis C. The Role of Nitric Oxide on Endothelial Function. CVP. 2012; 10(1): 4–18. DOI:10.2174/157016112798829760

18. Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. Vascul Pharmacol. 2018; 100: 1–19. DOI:10.1016/j.vph.2017.05.005

19. Veerasamy M., Bagnall A., Neely D., Allen J., Sinclair H., Kunadian V. Endothelial Dysfunction and Coronary Artery Disease: A State of the Art Review. Cardiology in Review. 2015; 23(3): 119–29. DOI:10.1097/CRD.0000000000000047

20. Mahmoodi K., Nasehi L., Karami E., Soltanpour M.S. Association of Nitric Oxide Levels and Endothelial Nitric Oxide Synthase G894T Polymorphism with Coronary Artery Disease in the Iranian Population. Vasc Specialist Int. 2016; 32(3): 105–12. DOI:10.5758/vsi.2016.32.3.105

21. Luo Z., Jia A., Lu Z., Muhammad I., Adenrele A., Song Y. Associations of the NOS3 rs1799983 polymorphism with circulating nitric oxide and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. Postgraduate Medical Journal. 2019; 95(1125): 361–71. DOI:10.1136/postgradmedj-2019-136396

22. ALrefai A.A., Habib MSE-D., Yaseen R.I., Gabr M.K., Habeeb R.M. Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene G894T polymorphism with hypertension risk and complications. Mol Cell Biochem. 2016; 421(1-2): 103–10. DOI:10.1007/s11010-016-2790-2

23. Kumar A., Misra S., Kumar P., Prasad K., Pandit A.K., Chakravarty K., Kathuria P., Gulati A. Association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: A meta-analysis. Neurol India. 2017; 65(1): 22–34. DOI:10.4103/0028-3886.198170

24. Campedelli F.L., E Silva K.S.F., Rodrigues D.A., Martins J.V.M., Costa I.R., Lagares M.H., Barbosa A.M., Morais M.P., Moura K.K.V.O. Polymorphism of the gene eNOS G894T (Glu298Asp) in symptomatic patients with aterosclerosis. Genet Mol Res. 2017; 16(2). DOI:10.4238/gmr16029550

25. Guo Q., Zhang H., Zhang B., Zhang E., Wu Y. Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-ϕ Enhances miR-155-Mediated Endothelial Senescence by Targeting Sirtuin1 (SIRT1). Med Sci Monit. 2019; 25: 8820–35. DOI:10.12659/MSM.919721

26. Verma M.K., Jaiswal A., Sharma P., Kumar P., Singh A.N. Oxidative stress and biomarker of TNF-α, MDA and FRAP in hypertension. J Med Life. 2019; 12(3): 253–9. DOI:10.25122/jml-2019-0031

27. Yi L., Tang J., Shi C., Zhang T., Li J., Guo F., et al. Pentraxin 3, TNF-α, and LDL-C Are Associated With Carotid Artery Stenosis in Patients With Ischemic Stroke. Front Neurol. 2020; 10. DOI:10.3389/fneur.2019.01365

28. Han W., Wei Z., Zhang H., Geng C., Dang R., Yang M., et al. The Association Between Sortilin and Inflammation in Patients with Coronary Heart Disease. J Inflamm Res. 2020; 13: 71–9. DOI:10.2147/JIR.S240421

29. Cheng Y., An B., Jiang M., Xin Y., Xuan S. Association of Tumor Necrosis Factor-alpha Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Hepat Mon. 2015; 15(3): e26818. DOI:10.5812/hepatmon.26818

30. Kumar P., Misra S., Kumar A., Pandit A.K., Chakravarty K., Prasad K. Association between Tumor Necrosis Factor-α (-238G/A and -308G/A) Gene Polymorphisms and Risk of Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. Pulse (Basel). 2016; 3(3–4): 217–28. DOI:10.1159/000443770

31. Mondal S., Adhikari N., Banerjee S., Amin S.A., Jha T. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitors in cancer: A minireview. European Journal of Medicinal Chemistry. 2020; 194: 112260. DOI:10.1016/j.ejmech.2020.112260

32. Meschiari C.A., Ero O.K., Pan H., Finkel T., Lindsey M.L. The impact of aging on cardiac extracellular matrix. GeroScience. 2017; 39(1): 7–18. DOI:10.1007/s11357-017-9959-9

33. Radosinska J., Barancik M., Vrbjar N.. Heart failure and role of circulating MMP-2 and MMP-9. Panminerva Med. 2017; 59(3): 241–53. DOI:10.23736/S0031-0808.17.03321-3

34. Hannocks M-J., Zhang X., Gerwien H., Chashchina A., Burmeister M., Korpos E., Song J., `Sorokin L.M. The gelatinases, MMP-2 and MMP-9, as fine tuners of neuroinflammatory processes. Matrix Biology. 2019; 75–6: 102–113. DOI:10.1016/j.matbio.2017.11.007

35. Lahdentausta L., Leskelä J., Winkelmann A., Tervahartiala T., Sorsa T., Pesonen E., Pussinen P. Serum MMP-9 Diagnostics, Prognostics, and Activation in Acute Coronary Syndrome and Its Recurrence. J Cardiovasc Transl Res. 2018; 11(3): 210–20. DOI:10.1007/s12265-018-9789-x

36. Misra S., Talwar P., Kumar A., Kumar P., Sagar R., Vibha D., Pandit A. K., Gulati A., Kushwaha S., Prasad K. Association between matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and risk of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of 29 studies. Gene. 2018; 672: 180–94. DOI:10.1016/j.gene.2018.06.027

37. Buraczynska K., Kurzepa J., Ksiazek A., Buraczynska M., Rejdak K. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Gene Polymorphism in Stroke Patients. Neuromolecular Med. 2015; 17(4): 385–90. DOI:10.1007/s12017-015-8367-5

38. Yang W., Lu J., Yang L., Zhang J. Association of Matrix Metalloproteinase-9 Gene −1562C/T Polymorphism with Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis Article. Iran J Public Health. 2015; 44(11): 1445–52. PMCID: PMC4703223

39. Opstad T.B., Arnesen H., Pettersen A.Å., Seljeflot I. The MMP-9 -1562 C/T polymorphism in the presence of metabolic syndrome increases the risk of clinical events in patients with coronary artery disease. PLoS ONE. 2014; 9(9): e106816. DOI:10.1371/journal.pone.0106816

40. Stasia M.J. CYBA encoding p22phox, the cytochrome b558 alpha polypeptide: gene structure, expression, role and physiopathology. Gene. 2016; 586(1): 27–35. DOI:10.1016/j.gene.2016.03.050

41. Cuevas S., Villar V.A.M., Jose P.A. Genetic polymorphisms associated with reactive oxygen species and blood pressure regulation. Pharmacogenomics J. 2019; 19(4): 315–336. DOI:10.1038/s41397-019-0082-4

42. Ochoa C.D., Wu R.F., Terada L.S. ROS signaling and ER stress in cardiovascular disease. Mol Aspects Med. 2018; 63: 18–29. DOI:10.1016/j.mam.2018.03.002

43. Rafiq A., Aslam K., Malik R., Afroze D. C242T polymorphism of the NADPH oxidase p22PHOX gene and its association with endothelial dysfunction in asymptomatic individuals with essential systemic hypertension. Molecular Medicine Reports. 2014; 9(5): 1857–62. DOI:10.3892/mmr.2014.1992

44. Zhang L., Wu J., Duan X., Tian X., Shen H., Sun Q., Chen G. NADPH Oxidase: A Potential Target for Treatment of Stroke. Oxid Med Cell Longev. 2016. DOI:10.1155/2016/5026984

45. Xu Q., Yuan F., Shen X., Wen H., Li W., Cheng B., Wu J. Polymorphisms of C242T and A640G in CYBA gene and the risk of coronary artery disease: a meta-analysis. PLoS ONE. 2014; 9(1): e84251. DOI:10.1371/journal.pone.0084251

46. Hashad I.M., Abdel Rahman M.F., Abdel-Maksoud S.M., Amr K.S., Effat L.K., Shaban G.M., Gad M.Z. C242T polymorphism of NADPH oxidase p22phox gene reduces the risk of coronary artery disease in a random sample of Egyptian population. Mol Biol Rep. 2014; 41(4): 2281–6. DOI:10.1007/s11033-014-3081-1

47. Ji Y., Ge J., Zhu Z., et al. Relationship between C242T polymorphism and arterial stiffness in an apparently healthy population. Journal of Human Hypertension. 2016;30(8):488-92. DOI:10.1038/jhh.2015.108

48. Mazaheri M., Karimian M., Behjati M., et al. Association analysis of rs1049255 and rs4673 transitions in p22phox gene with coronary artery disease: A case-control study and a computational analysis. Ir J Med Sci. 2017; 186(4): 921–8. DOI:10.1007/s11845-017-1601-4

49. Buraczynska M., Drop B., Jacob J., et al. Association between p22PHOX gene C242T polymorphism and hypertension in end-stage kidney disease patients. J Hum Hypertens. Published online February 10, 2020. DOI:10.1038/s41371-020-0310-z