



Л. М. Пасієшвілі

Харківський національний медичний університет

Оцінка внеску поліморфних варіантів гена ендотеліальної NO-синтази у формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби при супутньому ожирінні

Мета — визначити генетичну детермінанту серцево-судинного ризику у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) із супутнім ожирінням при поліморфізмі T-786C промотора гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS).

Матеріали та методи. Обстежено 43 хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням (основна група) і 36 пацієнтів з ізольованою ГЕРХ (група порівняння). Застосовано клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Функцію ендотелію оцінювали за результатами ДНК-діагностики поліморфізму генотипу C/T T-786C промотора гена eNOS.

Результати. ДНК-діагностика з дослідженням інсерційно-делеційного поліморфізму гена eNOS дала змогу визначити перерозподіл алелей в основній групі хворих з переважанням патологічного генотипу CC (у 48,8%). У разі поєднання ГЕРХ та ожиріння кількість мутацій гена збільшилася більше ніж у 8 разів. При цьому клінічні ознаки характеризувалися тривалішим періодом загострення захворювання (1,5—2,0 міс), малою ефективністю загальноприйнятої терапії, різноманітною симптоматикою і вираженням гастроєзофагеальним рефлюксом. Часто в період загострення захворювання спостерігали підвищення артеріального тиску (51,2%), виникнення кардіалгій (44,2%); аритмій (20,9%). Пацієнти з коморбідністю ГЕРБ та ожиріння у разі генотипу CC мають підвищений ризик не лише розвитку ГЕРХ, а і появи кардіальної симптоматики. Носії генотипу TT мають низький ризик розвитку ГЕРХ та позастравохідних ускладнень.

Висновки. У разі коморбідності ГЕРХ та ожиріння спостерігається значне збільшення (48,8%) патологічних поліморфних варіантів гена eNOS, що дає підставу говорити про підвищений ризик ендотеліальних і гемостатичних порушень у таких хворих. На тлі патологічних гомозигот CC гена eNOS виявлено підвищений ризик розвитку позастравохідної кардіальної симптоматики, що можна пояснити розвитком ендотеліальної дисфункції і тканинної гіпоксії.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ожиріння, патогенез, поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази.

Захворювання травного тракту поряд з патологією серцево-судинної системи посідають чільне місце серед хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів. Доведено, що майже 40—50% хворих інших профільних відділень стаціонару (ендокринологічного, неврологічного, пульмонологічного тощо) мають захворювання травного каналу. Поширеність зазначених захворювань пов'язана з багатьма чинниками, зокрема зі стресовими ситуаціями, незбалан-

сованою за основними параметрами їжею, несвоєчасним її вживанням, наявністю інфекційних чинників (наприклад, *Helicobacter pylori*), формування імунної дисрегуляції на тлі інших захворювань внутрішніх органів тощо [5].

Провідне місце серед кислотозалежних захворювань травного тракту посідає гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), нещодавно виділена в самостійну клінічну форму (Монреальський консенсус, 2006), що відповідає як клінічній симптоматиці захворювання, так і морфологічним змінам у стравоході.

Поширеність GERX точно не визначено, тому що значна кількість пацієнтів, у яких періодично виникає печія, не звертаються до лікаря, захворювання може перебігати з переважанням іншої клінічної симптоматики (кардіальної, респіраторної тощо), що зумовлює звернення до інших лікарів та утруднює встановлення діагнозу. За даними 28 досліджень поширеності симптомів GERX, частота захворювання становить 18,1–27,8% у Північній Америці, 8,8–25,9% — в Європі, 2,5–7,8% — у Східній Азії, 8,7–33,1% — на Близькому Сході, 11,6% — в Австралії та 23% — у Південній Америці [5, 7, 13]. Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, проведених в Європі та Північній Америці, симптоми GERX щодня відчувають 10% населення; щотижня — 20–30%, щомісяця — 50%, а захворюваність неухильно зростає [8, 13, 15]. Дані щодо України — близько 30% пацієнтів, однак відзначено тенденцію до постійного збільшення кількості таких хворих [2, 13].

Розвиток GERX відбувається на тлі комплексу патологічних складових, до яких належать:

- безпосереднє зниження функції антирефлюксного бар'єра внаслідок порушення нейрогуморальної регуляції. При цьому розвивається недостатність нижнього стравохідного сфінктера, спостерігається збільшення кількості епізодів його спонтанного розслаблення, що призводить до дисфункції стравоходу і шлунка, які є складовими частинами так званого харчового конвеєра [1, 6, 14];
- зниження кліренсу стравоходу як хімічного (внаслідок зменшення продукції нейтралізуючих біологічних речовин слини та бікарбонатів слизу), так і механічного (результат зниження перистальтичної активності та тонуусу грудного відділу стравоходу) [7, 10];
- посилення агресивних властивостей рефлюкату (шлункового соку, особливо при гіперсекреції соляної кислоти), лужного розчину (жовчі, панкреатичного соку) [9, 10, 17];
- порушення кровообігу, функціональної і структурної цілісності тканин стравоходу, що призводить до зниження резистентності тканин [11, 13, 19].

Вважають, що GERX розвивається як наслідок дисбалансу між агресивним впливом компонентів рефлюкату і триступеневої системи захисту стравоходу (протирефлюксний бар'єр, механізм очищення від кислоти і тканинна резистентність) [14, 18].

Виділяють стравохідні вияви GERX (печія, відрижка повітрям, регургітація, дисфагія) та позастравохідні, які перебігають під маскою респіраторного, отоларингологічного, стоматологічного,

анемічного і кардіального синдромів [6, 16, 20]. Співвідношення зазначених клінічних виявів досить варіабельне та часто залежить від фонові або супутньої патології. Серед несприятливих коморбідних станів останніми роками розглядають надлишкову масу тіла або ожиріння [19, 20] через наявність понад 1,5 млрд таких осіб.

Ожиріння і GERX мають тісний зв'язок, який формується при дії багатьох механізмів [15, 21]. Так, наявність ожиріння може призводити до механічного пошкодження гастроєзофагеального з'єднання: відзначають підвищення інтрагастрального тиску і градієнта тиску між шлунком та стравоходом, відбувається також розтягнення проксимального відділу шлунка [17, 18]. Жирова тканина — ендокринний орган, який продукує понад 50 високоактивних складових — адипоцитокінів. Доведено участь більшості з них у формуванні інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу, гіперліпідемії тощо. Наявність супутнього ожиріння може провокувати появу інших клінічних симптомів, зокрема кардіальних. Однією з патогенетичних ланок такого поєднання, окрім наведених, також можуть бути аберації різних генів-кандидатів, серед яких можна розглядати ген ендотеліальної NO-синтази (eNOS) [13, 15, 21].

Оксид азоту (NO) — один із найважливіших біологічних медіаторів, який бере участь у багатьох фізіологічних і патофізіологічних процесах. Він унікальний за своєю природою та механізмами дії — вторинним месенджером у більшості клітин організму. NO — локальний тканинний гормон, який підтримує активну вазодилатацію [11]. Він чинить кардіопротективну дію через збільшення коронарного кровообігу, пригнічення накопичення нейтрофілів, підтримку функції ендотелію, збереження чутливості кальцію та скоротливої функції без збільшення енергетичних потреб і зниження споживання міокардом кисню [4, 11].

Серед фізіологічних функцій NO найбільш важливою є забезпечення моторної функції травного тракту, а також регуляція надходження жовчі до кишечника. Окрім того, NO є важливим чинником захисту слизової оболонки шлунка шляхом впливу на кровообіг слизової оболонки [10, 11].

Можна припустити, що атипичний перебіг GERX із залученням до патологічного процесу серцево-судинної системи може бути наслідком поліморфних змін у гені eNOS.

Мета роботи — визначити генетичну детермінанту серцево-судинного ризику у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із супутнім ожирінням при поліморфізмі T-786C промотора гена eNOS.

Матеріали та методи

Обстежено 43 хворих на GERX із супутнім ожирінням (основна група) і 36 пацієнтів з ізольованою GERX (група порівняння). Середній вік пацієнтів — $(37,4 \pm 6,3)$ та $(38,1 \pm 5,2)$ року відповідно. В обох групах переважали жінки (69,8 та 63,9%), тобто гендерних відмінностей між групами не виявлено. Тривалість анамнезу основного захворювання — 2–11 років.

Первинний скринінг GERX проводили з використанням анкети GERD Screener. Чутливість і специфічність опитувальника — до 85%. Анкета містила запитання щодо клінічних виявів захворювання, частоти їх появи і можливого атипичного перебігу нозології. Верифікацію діагнозу GERX (шифр K21 за МКБ-10) проводили ендоскопічним методом (система Fujinon) з дослідженням не менше ніж 3 біоптатів, отриманих зі слизової оболонки стравоходу. Встановлення ендоскопічного діагнозу проводили з використанням Лос-Анджелеської класифікації.

Функцію ендотелію оцінювали при проведенні ДНК-діагностики поліморфізму генотипу C/T T-786C промотора гена eNOS, який вважають одним з найважливіших маркерів стану ендотелію. ДНК виділяли з лейкоцитів крові за допомогою реагента «ДНК-експрес-кров» — діагностична тест-система СНП-експрес» (НПФ «Литех», Росія).

Трофологічний стан оцінювали за індексом маси тіла (ІМТ), розрахованим за формулою Кетле. Ожиріння 2-ї стадії зареєстрували у 26 (60,5%) пацієнтів, 3-ї стадії — у 17 (39,5%). Абдомінальне ожиріння відповідно до критеріїв Міжнародної федерації діабету (2005) діагностували у разі об'єму талії (ОТ) понад 94 см у чоловіків та понад 84 см у жінок. Також вимірювали обвід стегон (ОС) для розрахунку відношення ОТ/ОС.

У всіх пацієнтів визначали стан вуглеводного обміну шляхом оцінки рівня глюкози в сироватці крові натщесерце та вмісту глікозильованого гемоглобіну, що дало змогу виключити пацієнтів з наявністю таких змін з дослідження.

Контрольні показники генетичних досліджень було отримано у 50 практично здорових осіб аналогічної статі та віку.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою ліцензійних програм Microsoft Excel і Statistica 10.0.

Результати та обговорення

При проведенні ендоскопічного дослідження було виділено дві візуальні форми ураження стравоходу — ерозивну (65,1% в основній групі та 47,2% у групі порівняння) і неерозивну (34,9

і 52,8% відповідно). Зіставлення варіантів ураження слизової з ІМТ в основній групі осіб не виявило суттєвої залежності. Вік не впливав на зазначені зміни.

Морфологічна картина захворювання характеризувалася наявністю в усіх випадках запальної інфільтрації епітелію. У 34,9% хворих основної групи та 22,2% пацієнтів групи порівняння виявлено білкову дистрофію епітелію, у 32,6 та 27,8% відповідно — інфільтрацію власної пластинки.

При дослідженні поліморфізму T-786C промотора гена eNOS виявлено всі три можливі генотипи: нормальні гомозиготи (ТТ), гетерозиготи (СТ), патологічні або мутантні гомозиготи (СС).

ДНК-діагностика з дослідженням інсерційно-делеційного поліморфізму гена eNOS виявила в контрольній групі ТТ-генотип у 48% випадків, СТ-генотип — у 46%, мутантні гомозиготи (СС) — у 6,0%, у групі порівняння — у 41,7, 38,9 і 19,4% відповідно. Таким чином, вже при формуванні GERB як самостійного захворювання визначаються зміни в поліморфізмі гена eNOS з переважанням патологічного генотипу.

При коморбідності GERX та ожиріння нормальні гомозиготи гена eNOS виявлено в 14,0% спостережень, гетерозиготи — у 37,2%, патологічний генотип СС — у 48,8%, тобто GERX у 3,2 рази частіше визначали у хворих з патологічним генотипом СС гена eNOS ($\chi^2 = 5,4$; $p = 0,02$), а при поєднанні GERX та ожиріння кількість мутацій гена збільшувалася більше ніж у 8 разів ($\chi^2 = 21,125$; $p < 0,001$).

Установлено, що перебіг захворювання у хворих з патологічним генотипом СС гена eNOS характеризувався тривалішим періодом загострення захворювання (1,5–2,0 міс), що зумовлено малою ефективністю загальноприйнятої терапії, різноманітною клінічною симптоматикою і вираженим гастроєзофагеальним рефлюксом. Зіставлення клінічної симптоматики з поліморфними варіантами гена eNOS дало змогу встановити, що коморбідність GERX та ожиріння часто в період загострення захворювання призводила до підвищення артеріального тиску (51,2%): систолічного в середньому до $(154,4 \pm 6,2)$ мм рт.ст., діастолічного — до $(96,1 \pm 5,1)$ мм рт.ст. Виникнення кардіалгій відзначали 44,2% пацієнтів, при тому больовий синдром не залежав від фізичного навантаження, тривав 2–3 год та не мав належної іррадіації; наявність аритмій (у 7 випадках — екстрасистолії та в 2 — пароксизмальної тахікардії) тривалістю від кількох годин до 2–3 діб, які не потребували додаткової терапії і на тлі зменшення клінічної симптоматики захворювання минали самостійно, — 20,9%.

У групі порівняння скарги з боку серцево-судинної системи зареєстрували лише у 7 (19,4 %) пацієнтів.

Таким чином, поєднаний перебіг ГЕРХ та ожиріння часто виникає в осіб з мутацією гена eNOS, що асоціюється з формуванням ендотеліальної дисфункції, тобто із залученням до патологічного процесу серцево-судинної системи.

Серед хворих з ізольованою ГЕРХ частіше, ніж серед здорових донорів, виявляють гомозиготи з патологічним генотипом CC промотора гена eNOS (відповідно 19,4 і 6,0 %; $p < 0,05$). Зміна трофологічного статусу у більшості випадків спостерігалася при патологічному генотипі CC (48,8 %).

Отже, можна говорити про патогенетичне значення зазначеного поліморфізму в розвитку ГЕРХ. Такі аберації гена eNOS зумовлюють зниження синтезу фермента і вивільнення NO, наслідком чого є дисфункція ендотелію, тобто патологічний генотип промотора гена eNOS (CC) можна розглядати як предиктор збільшення тонуусу вільцевих артерій і підвищеної схильності до коронаростазу.

Аналіз розподілу частот алелей і генотипів поліморфного маркера T-786C гена eNOS показав, що носії генотипу CC мають не лише підвищений ризик розвитку ГЕРХ (відношення шансів (ВШ) 5,81), а і вияви кардіальної симптоматики, тоді як

Конфлікту інтересів немає.

носії генотипу TT мають низький ризик розвитку ГЕРХ (ВШ 0,23) і позастравохідних ускладнень.

З огляду на важливу роль, яку відіграє NO в регуляції судинного тонуусу, обґрунтованим є твердження, що мутації в гені eNOS можуть спричинити прогресування перебігу ГЕРХ з розвитком ускладнень.

Висновки

Ізольований перебіг ГЕРХ у 19,4 % випадків відбувається у пацієнтів зі змінами генотипу гена eNOS з формуванням мутантних (CC) гомозигот T-786C промотора гена.

У разі коморбідності ГЕРХ та ожиріння спостерігається значне збільшення (48,8 %) патологічних поліморфних варіантів гена eNOS, що дає підставу говорити про підвищений ризик ендотеліальних і гемостатичних порушень у хворих з поєднаною формою патології.

У разі поєднання ГЕРХ та ожиріння, які перебігають у носіїв патологічних гомозигот CC гена eNOS, виявлено підвищений ризик позастравохідної кардіальної симптоматики, що можна пояснити розвитком ендотеліальної дисфункції і тканинної гіпоксії. Ці чинники можуть спричинити формування атипичних форм захворювання, ефективність терапії яких є малою, та його прогресування.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от понимания механизмов заболевания к уменьшению клинических симптомов // Сучасна гастроентерол. — 2012. — № 3. — С. 32—35.
2. Бичков М.А. Поширеність неерозивної ГЕРХ та функціональної печії серед пацієнтів ревматологічного профілю // Сучасна гастроентерол. — 2011. — № 3 (59). — С. 39—41.
3. Бордин Д.С. Алгоритм ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Человек и лекарство. — 2011. — № 2. — С. 326—338.
4. Деміденко Г.В. Ендотеліальна дисфункція — патологічний каскад формування серцево-судинного ризику // Серцево-судинний ризик: стратифікація, патогенез, прогноз: монографія / За ред. О.М. Ковальової. — Харків: Раритети України, 2011. — 346 с.
5. Денисова Т.П., Шульдяков В.А., Тюльгяева Л.А. Мониторинг распространенности заболеваний внутренних органов на примере патологии пищеварительной системы // Саратов. науч.-мед. журн. — 2011. — Т. 5, № 4. — С. 772—776.
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Клинические рекомендации. — М., 2013. — 22 с.
7. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представления о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2010. — № 2. — С. 13—19.
8. Лабезник Л.Б., Машарова А.А., Бородин Д.С. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЭ) // Тер. архив. — 2011. — № 1. — С. 5—25.
9. Маев И.В., Андреев Д.И., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам // Consilium medicum. — 2013. — № 15 (8). — С. 30—34.
10. Опарин А.А., Шаповалова О.Е., Опарин Т.Н. Состояние секреторной и моторно-эвакуаторной функции пищевода и желудка с учетом психосоматического статуса при гастроэзофагеальной болезни у студентов // Вісн. пробл. біол. і мед. — 2010. — № 1. — С. 170—173.
11. Синяченко О.В., Звягина Т.В. Оксид азота в терапевтической практике. — Донецк: Юго-Восток, 2001. — 258 с.
12. Сторонова О.А., Джахая Н.Л., Тухманов А.С. и др. Нарушение пищевода клиренса при ГЭРБ и возможности их коррекции // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 2. — С. 14—21.
13. Фадеев Г.Д., Гріднев А.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пищеводные, внепищеводные проявления и коморбидность. — К: Здоров'я України, 2014. — 376 с.
14. Cohen L.B. Gastroesophageal reflux disease // Mount Sinai Expert Guides Gastroenterology. — 2014. — P. 99—110.
15. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. — 2005. — N 54. — P. 710—717.
16. Emerenziani S., Woald J. Gastro-esophageal reflux disease and obesity, where is the link? // Gastroenterol. — 2013. — N 19 (39). — P. 6536—6539.

17. Kramer J.R., Fischbach L.A., Richardson P. et al. Visceral fat predominance is associated with erosive esophagitis in Japanese men with metabolic syndrome // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — N 11. — P. 373—381.
18. Lim C.H., Choi M.G., Baeg M.-K. Symptom characteristics and psychosomatic profiles in different spectrum of gastroesophageal reflux disease // *Gut Liver.* — 2014. — N 8 (2). — P. 165—169.
19. Nam S.Y., Choi I.J., Ryu K.H. Abdominal visceral adipose tissue volume is associated with increased risk of erosive esophagitis in men and women // *Gastroenterol.* — 2010. — N 139. — P. 1902—1911.
20. Singh S., Lee J., Gupta N. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial // *Obesity.* — 2013. — N 21. — P. 284—290.
21. Wu Y.W., Tseng P.H., Lee Y.Ch. Association of esophageal inflammation, obesity and gastroesophageal reflux disease: From FDG PET/CT Perspective // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9, N 3. — P. 147—165.

Л. М. Пасиешвили

Харьковский национальный медицинский университет

Оценка вклада полиморфных вариантов гена эндотелиальной NO-синтазы в формирование гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сопутствующем ожирении

Цель — определить генетическую детерминанту сердечно-сосудистого риска у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и сопутствующим ожирением при полиморфизме T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS).

Материалы и методы. Обследованы 43 пациента с ГЭРБ и сопутствующим ожирением (основная группа) и 36 больных с изолированной ГЭРБ (группа сравнения). Применяли клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Функцию эндотелия оценивали при проведении ДНК-диагностики полиморфизма генотипа C/T T-786C промотора гена eNOS.

Результаты. ДНК-диагностика с исследованием инсерционно-делеционного полиморфизма гена eNOS позволила установить перераспределение аллелей в основной группе больных с преобладанием патологического генотипа CC (у 48,8%). При коморбидности ГЭРБ и ожирения количество мутаций гена увеличивается более чем в 8 раз. При этом клинические проявления характеризуются более длительным периодом обострения заболевания (1,5—2,0 мес), малой эффективностью терапии, разнообразной симптоматикой и выраженным гастроэзофагеальным рефлюксом. Часто в период обострения заболевания наблюдали повышение артериального давления (51,2%), кардиалгии (44,2%); аритмии (20,9%). Пациенты с сочетанным течением ГЭРБ и ожирения при генотипе CC имеют повышенный риск не только развития ГЭРБ, но и проявления кардиальной симптоматики. Носители генотипа TT имеют низкий риск развития ГЭРБ и формирования внепищеводных осложнений.

Выводы. При коморбидности ГЭРБ и ожирения наблюдается значительное увеличение (48,8%) патологических полиморфных вариантов гена eNOS, что позволяет говорить о повышенном риске эндотелиальных и гемостатических нарушений у таких больных. На фоне патологических гомозигот CC гена eNOS установлен повышенный риск развития внепищеводной кардиальной симптоматики, что может быть следствием развития эндотелиальной дисфункции и тканевой гипоксии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, патогенез, полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы.

L. M. Pasiyeshvili

Kharkiv National Medical University

The assessment of the contribution of polymorphic variants of the endothelial NO-synthase gene to the formation of gastroesophageal reflux disease with concomitant obesity

Objective — to define genetic determinant of the cardiovascular risk in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and concomitant obesity at the polymorphism C/T T-786C gene promoter of the endothelial NO-synthase (eNOS).

Materials and methods. Investigation involved 43 patients with GERD and concomitant obesity (the main group) and 36 patients with isolated GERD (comparison group). The clinical, laboratory and instrumental meth-

ods of investigation were used. Endothelial function was assessed with the conduction of DNA-diagnosis of the polymorphism C/T T-786C gene promoter of the eNOS.

Results. DNA-diagnosis with the investigation of insertion-deletion polymorphism eNOS gene resulted in the establishing of the alleles redistribution in the main group of patients with prevalence of pathological genotype SS (in 48.8%). At the GERD and obesity comorbidity, the number of gene mutations increased in more than 8 times. With this, clinical manifestations were characterized by more prolonged exacerbation period (1.5—2.0 months), low efficacy of the therapy, variable complexes of symptoms and intensive gastroesophageal reflux. The increased arterial pressure (51.2%), cardialgias (44.2%), arrhythmias (20.9%) were often observed in the periods of the disease exacerbation. Patients with the combined GERD and obesity and CC genotype had the elevated risk of not only GERD development, but also the manifestations of cardiac symptoms. The carriers of TT genotype had the low risk of GERD development and formation of the extra-esophageal complications.

Conclusions. At the comorbidity of GERD and obesity, the significant increase (48.8%) of the pathological polymorphic variants of eNOS gene, that allows expecting the increased risk of endothelial and haemostatic disorders in this group of patients. The increased risk of developing of the non-esophageal cardiac symptoms has been established against the background of the pathological CC homozygotes of eNOS gene, which may be a consequence of the development of endothelial dysfunction and tissue hypoxia risk.

Key words: gastroesophageal reflux disease, obesity, pathogenesis, polymorphism of endothelial NO-synthase gene.

Контактна інформація

Пасієшвілі Людмила Михайлівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
61011, м. Харків, вул. Текстильна, 4
Тел. (57) 733-87-81

Стаття надійшла до редакції 8 червня 2017 р.