

УДК 612.143:575.174.015.3

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА -786T>C ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ В ФОРМИРОВАНИИ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

© 2018 г. Н. А. Бебякова, О. М. Феликсова, А. В. Хромова, И. А. Шабалина

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск

Исследования показывают наличие связи между генотипом по полиморфизму -786T>C гена eNOS, уровнем NO и отдельными параметрами функционирования сердечно-сосудистой системы. Большинство подобных исследований включают лиц среднего и пожилого возраста с различной патологией системы кровообращения, что не позволяет оценить роль определенного генотипа по данному полиморфизму в формировании факторов риска развития артериальной гипертензии. *Цель работы* – установить роль полиморфизма -786T>C гена eNOS в формировании гемодинамических и сосудистых факторов риска развития артериальной гипертензии у практически здоровых юношей и девушек, постоянно проживающих в условиях Европейского Севера. *Методы*. В поперечном исследовании участвовали практически здоровые юноши и девушки (286 человек), постоянно проживающие в условиях арктического региона. У обследованных проводили генотипирование, определяли гемодинамические показатели (до и после дозированной физической нагрузки): индекс периферического сопротивления, артериальное давление, частоту сердечных сокращений, рассчитывали пульсовое, среднединамическое давление, определяли уровень оксида азота (NO) и эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови, рассчитывали индекс NO/ЭТ-1. Статистическую взаимосвязь между гемодинамическими показателями и вариантом генотипа по изучаемому полиморфизму гена eNOS оценивали с помощью χ^2 Пирсона. *Результаты*. У юношей с генотипом CC выявлен сдвиг продукции вазоактивных эндотелиальных факторов в сторону вазоконстрикции по индексу NO/ЭТ-1, в данной группе чаще выявлялись гемодинамические факторы риска по сравнению с юношами с другими генотипами. У девушек данный генотип не оказывал выраженного влияния на синтез вазоактивных эндотелиальных факторов и механизмы поддержания артериального давления. *Вывод*. Результаты исследования позволяют предположить, что генотип CC полиморфизма -786T>C гена eNOS является генетическим предиктором риска артериальной гипертензии у юношей, проживающих на арктических и приарктических территориях, и не влияет на риск развития артериальной гипертензии у девушек, проживающих в этих же широтах.

Ключевые слова: полиморфизм -786T>C гена eNOS, эндотелин-1, оксид азота, артериальная гипертензия

POLYMORPHISM -786T>C ENDOTHELIAL NO-SYNTHASE AS A RISK FACTOR OF ARTERIAL HYPERTENSION

N. A. Bebyakova, O. M. Feliksova, A. V. Khromova, I. A. Shabalina

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

A variety of studies demonstrates the association between the -786T>C polymorphism of eNOS, nitric oxide (NO) level and different parameters of cardiovascular system (CVS). The majority of these studies includes middle-aged and elderly individuals with cardiovascular disorders (CVD), so it is difficult to evaluate the role of genotypes of -786T>C polymorphism of eNOS in arterial hypertension (AH). *The aim* of this study is to determine the association between -786T>C polymorphism of eNOS and hemodynamic and vascular risk factors of AH in young healthy adults from European North. *Methods*. 286 healthy young men and women constantly living in Arctic region were examined in this cross-sectional study. Genotyping of -786T>C polymorphism of eNOS, hemodynamic parameters before and after physical probe (peripheral resistance, arterial pressure, heart rate, pulse pressure etc.), NO and endothelin-1 (ET-1) plasma level, index NO/ET-1 were determined in this study. Statistical methods include Pearson χ^2 test. *Results*. The imbalance of vasoactive endothelial factors (which lead to vasoconstriction) and higher incidence of hemodynamic risk factors were revealed in young men with CC genotype. There is no association between CC genotype and NO, ET-1 level and hemodynamics in the group of young women. *Conclusion*. Genotype CC of -786T>C polymorphism of eNOS can be genetic predictor of AH for young men from European North but not for young women from European North.

Key words: -786T>C polymorphism of eNOS gene, endothelin-1, nitric oxide, arterial hypertension

Библиографическая ссылка:

Бебякова Н. А., Феликсова О. М., Хромова А. В., Шабалина И. А. Роль полиморфизма -786T>C гена эндотелиальной NO-синтазы в формировании факторов риска развития артериальной гипертензии // Экология человека. 2018. № 4. С. 36–42.

Bebyakova N. A., Feliksova O. M., Khromova A. V., Shabalina I. A. Polymorphism -786T>C Endothelial No-Synthase as a Risk Factor of Arterial Hypertension. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2018, 4, pp. 36-42.

Проживание в неблагоприятных для человека климатогеографических условиях Европейского Севера предъявляет повышенные требования практически ко всем системам организма человека, и прежде всего к сердечно-сосудистой [7, 11]. Функциональное состояние данной системы отражает «цену адаптации» к дискомфортным условиям проживания [11]. Нахож-

дение большей части года жителей Севера в условиях низких температур способствует поддержанию у них более высокого уровня артериального давления (АД) по сравнению с жителями комфортных климатических зон [2, 5], что является одним из факторов риска развития в дальнейшем артериальной гипертензии. Помимо исходно высокого нормального уровня АД

существуют и другие гемодинамические и гуморальные (уровень продукции вазоактивных эндотелиальных факторов) факторы риска, указывающие на снижение адаптационных возможностей организма и риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и артериальной гипертензии [12]. При этом изучение гемодинамических факторов риска развития артериальной гипертензии и развития её осложнений, как правило, проводится без учета генотипа организма. В то же время ряд исследований сосредоточены на определении роли молекулярно-генетических детерминант в синтезе эндотелием вазоактивных факторов. Эндотелиальная дисфункция, приводящая к росту периферического сосудистого тонуса (одно из патогенетических звеньев развития артериальной гипертензии), проявляется в дисбалансе продукции вазоконстрикторов и вазодилататоров [3, 10], в первую очередь соответственно эндотелина-1 (ЭТ-1) и оксида азота (NO). За синтез NO в клетках эндотелия отвечает фермент эндотелиальная NO-синтаза (eNOS). В гене, кодирующем синтез eNOS, выявлено 11 полиморфизмов, одним из наиболее хорошо изученных является полиморфизм в зоне промотора -786T>C [20]. В ряде мета-обзоров показаны связи между вариантом генотипа по данному полиморфизму гена eNOS, уровнем NO и отдельными параметрами функционирования сердечно-сосудистой системы [13, 17]. Однако практически все подобные исследования выполнены на лицах среднего и пожилого возраста с различной патологией системы кровообращения, что затрудняет оценку роли определенного генотипа по полиморфизму -786T>C гена eNOS в формировании гемодинамических и сосудистых факторов риска развития артериальной гипертензии и не позволяет оценить перспективы его использования в качестве раннего маркера возникновения артериальной гипертензии.

Цель исследования — установить роль полиморфизма -786T>C гена eNOS в формировании гемодинамических и гуморальных факторов риска развития артериальной гипертензии у практически здоровых юношей и девушек, постоянно проживающих в условиях Европейского Севера.

Методы

Исследования проводились в 2014–2016 годах в рамках гранта РФФИ и Правительства Архангельской области регионального конкурса «Север», проект № 14-04-98823 «Ассоциации полиморфизмов в генах NOS3, EDN1, EDNRA, EDNRB с периферической вазоконстрикцией». В поперечном исследовании участвовали 286 практически здоровых русских юношей и девушек.

Критерии включения в исследование: постоянное проживание (с момента рождения) обследуемых лиц в условиях Европейского Севера Российской Федерации, возраст от 18 до 22 лет. Наличие у девушек устоявшегося регулярного, нормопонирующего менструального цикла, исследование проводили в фолликулярную (5–7 день) фазу овариально-менстру-

ального цикла. Наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: наличие у обследуемых острых воспалительных заболеваний, любых хронических заболеваний внутренних органов, в том числе и в стадии стойкой ремиссии, ожирение, прием гормональных контрацептивов, курение. Кроме того, в изучаемую выборку не включались лица, имеющие регулярные (2–3 раза в неделю) физические нагрузки, поскольку систематические физические нагрузки динамического характера способствуют повышению эндотелийзависимой релаксации сосудов [15].

Все исследования проводились в осенний период в утренние часы при комфортной комнатной температуре.

Тонус сосудов оценивался по данным периферической реовазографии с использованием индекса периферического сопротивления сосудов (ИПС). Реовазограмма снималась с указательного пальца левой руки. Для записи реовазограммы использовали многофункциональный диагностический компьютерный комплекс «Диастом-01» (ГОСТ 15.013-94). За нормальные показатели тонуса периферических сосудов принимались показатели ИПС от 80 до 90 удельных единиц (согласно инструкции к аппарату «Диастом-01»). Тонус сосудов фиксировался до и после (через 3 мин) пробы с дозированной физической нагрузкой по Мартине — Кушелевскому [9] с выделением типов гемодинамической реакции с учетом показателей системной гемодинамики: систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД соответственно, мм рт. ст.) и частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин). Проба Мартине — Кушелевского позволяет оценить реакцию сердечно-сосудистой системы на нагрузку и выявить предрасположенность к периферической вазоконстрикции, которая в дальнейшем будет способствовать возникновению артериальной гипертензии. Артериальное давление и ЧСС фиксировали на автоматическом цифровом приборе для измерения давления и пульса МТ-40 производства «Meditech» (США). Общепринятыми расчетными методами определяли пульсовое давление (ПД, мм рт. ст.) и среднединамическое давление (СДД, мм рт. ст.). В качестве гемодинамических предикторов сердечно-сосудистого риска согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии [19] рассматривали ПД более 60 мм рт. ст. и нестабильность СДД при физической нагрузке (отклонение более 15 % от исходной величины). Концентрацию NO в сыворотке крови оценивали по суммарной концентрации стабильных метаболитов нитратов/нитритов биохимическим методом с использованием набора «Total NO/Nitrite/Nitrate («R&D Systems», США)». Содержание в плазме ЭТ-1 анализировали методом ИФА с использованием диагностического набора «Enzyme immunoassay for the quantitative determination of human endothelin 1-21 («BIOMEDICA GRUPPE», Австрия)». Рассчитывали индекс соотношения вазодилататор NO/вазоконстриктор ЭТ-1 по концентрации этих факторов в крови. Данный индекс

позволяет оценить баланс продукции вазоактивных эндотелиальных факторов [6]. Генотипирование полиморфизма -786T>C в гене eNOS проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на базе молекулярно-генетической лаборатории ЦНИЛ Северного государственного медицинского университета с использованием реактивов фирмы «Литех» (Москва). Все материалы были собраны анонимно, с соблюдением правил биоэтики и подписанием информированного согласия. В соответствии с законом о персональных данных данные были деперсонализованы.

Статистическую обработку результатов производили с помощью пакета программы «SPSS 17». Нормальность распределения оценивали с помощью критериев Колgomорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Поскольку количественные показатели не подчинялись закону нормального распределения, результаты исследования представляли в виде медианы и квартилей (Me , Q_1 , Q_3). При множественном сравнении независимых групп использовали тест Крускала – Уоллеса, попарные сравнения проводили с помощью критерия Манна – Уитни. Статистическую взаимосвязь между количественными данными (прирост САД, ДАД, ПД и СДД, ИПС) и вариантом генотипа по полиморфизму -786T>C гена eNOS оценивали с использованием критерия χ^2 Пирсона. Данный показатель рассчитывали с использованием он-лайн калькулятора, размещенного на сайте medstatistic.ru. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Характеристика гемодинамических показателей и уровня продукции вазоактивных эндотелиальных факторов у юношей с различными генотипами по полиморфизму -786T>C гена eNOS.

Проведенное генотипирование полиморфизма -786T>C в промоторе гена eNOS у юношей выявило распределение генотипов -786TT – 42,4 %, -786TC – 46,5 % и -786CC – 11,1 %. Наблюдаемое распределение частот различных аллелей и генотипов в группе обследованных соответствовало закону равновесия Харди – Вайнберга. Показатели, отражающие функциональное состояние сердечно-сосудистой системы юношей-северян, представлены в табл. 1. Все анализируемые фоновые гемодинамические показатели соответствуют нормативным значениям. Однако после проведения пробы с дозированной физической нагрузкой вне зависимости от генотипа были выявлены гемодинамические факторы риска артериальной гипертензии: гипертоническая реакция на нагрузку, периферическая вазоконстрикция (ИПС > 90), высокое ПД, нестабильность СДД. При этом изучаемые факторы риска чаще выявлялись у юношей с генотипом CC по сравнению с гетерозиготами и дикими гомозиготами по полиморфизму -786T>C промотора гена eNOS (см. табл. 1). Так, у юношей, гомозиготных по аллелю C, концентрация ЭТ-1 была статистически значимо выше (примерно в 2 раза) и

соответственно индекс NO/ЭТ-1 – в 2 раза меньше, чем у лиц с генотипами СТ и ТТ (табл. 2), что свидетельствует о сдвиге баланса продукции вазоактивных эндотелиальных факторов в сторону вазоконстрикции и позволяет оценивать данный генотип как предиктор возникновения эндотелиальной дисфункции, формирования периферической вазоконстрикции и артериальной гипертензии.

Характеристика гемодинамических показателей и уровня продукции вазоактивных эндотелиальных факторов у девушек с различными генотипами по полиморфизму -786T>C гена eNOS.

Проведенное генотипирование полиморфизма -786T>C в промоторе гена eNOS у девушек выявило распределение генотипов -786TT – 42,2 %, -786TC – 47,4 % и 786CC – 10,4 %. Наблюдаемое распределение частот различных аллелей и генотипов в группе обследованных соответствовало закону равновесия Харди – Вайнберга.

Показатели, отражающие функциональное состояние сердечно-сосудистой системы девушек-северянок, представлены в табл. 1. Фоновые гемодинамические показатели, а также гемодинамические показатели после пробы с дозированной физической нагрузкой у девушек значительно не различались в зависимости от генотипа по полиморфизму -786T>C гена eNOS (см. табл. 1). Анализ вазоактивных эндотелиальных факторов не выявил статистически значимых различий по уровню продукции ЭТ-1 и NO в зависимости от генотипа по полиморфизму -786T>C гена eNOS (см. табл. 2).

Обсуждение результатов

В результате молекулярно-генетического исследования были определены все аллели и генотипы изучаемого полиморфизма -786T>C в промоторе гена eNOS. Преобладающими генотипами как у юношей, так и девушек являлись генотипы, содержащие дикий вариант изучаемого аллеля, а именно вариант Т. Наиболее редким являлся генотип СС, что согласуется с общемировыми данными [14, 16].

Были выявлены половые различия содержания вазоактивных эндотелиальных факторов в плазме крови (см. табл. 2). Известно, что эстрогены участвуют в активации синтеза эндотелийзависимых вазодилататоров, в том числе и NO [18], а андрогены увеличивают синтез ЭТ-1 [21]. В связи с этими данными ожидалось повышение уровня NO и снижение уровня ЭТ-1 у девушек по сравнению с юношами. Однако согласно результатам нашего исследования уровень ЭТ-1 у девушек оказался выше, чем у юношей: у лиц с генотипом ТТ по исследуемому полиморфизму на 53,5 % ($p = 0,013$), ТС – 75,0 % ($p = 0,001$), СС – 24,1 % ($p = 0,013$), а уровень NO у девушек был ниже, чем у юношей: у лиц с генотипом ТТ по исследуемому полиморфизму на 64,4 % ($p = 0,001$), ТС – 37,0 % ($p = 0,001$), СС – 13,6 % ($p = 0,242$). При этом у обследованных девушек изменений показателя NO/ЭТ-1 в зависимости от генотипа по по-

Таблица 1

Показатели гемодинамики у юношей и девушек с различными генотипами по полиморфизму -786T>C гена eNOS, Me (Q₁; Q₃)

Показатель	ТТ (1)		ТС (2)		СС (3)		Значимость различий (p)	
	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки
n	72	49	79	55	19	12		
В покое								
САД, мм рт. ст.	132 (124; 138)	115 (112; 121)	130 (122; 140)	112 (108; 119)	125 (122; 132)	120 (111; 129)	(1-2) 0,23 (2-3) 0,25 (1-3) 0,03	(1-2) 0,31 (2-3) 0,03 (1-3) 0,11
ДАД, мм рт. ст.	79 (74; 86)	71 (66; 75)	80 (73; 85)	72 (66; 77)	72 (66; 84)	74 (70; 85)	(1-2) 0,98 (2-3) 0,07 (1-3) 0,10	(1-2) 0,38 (2-3) 0,23 (1-3) 0,07
ПД, мм рт. ст.	51 (46; 59)	58 (36; 67)	50 (44; 56)	51 (34; 67)	50 (45; 58)	51 (34; 69)	(1-2) 0,35 (2-3) 0,72 (1-3) 0,74	(1-2) 0,04 (2-3) 0,13 (1-3) 0,79
СДД, мм рт. ст.	96 (91; 102)	86 (81; 89)	97 (90; 101)	85 (80; 91)	91 (85; 100)	89 (86; 95)	(1-2) 0,74 (2-3) 0,09 (1-3) 0,05	(1-2) 0,31 (2-3) 0,03 (1-3) 0,11
ЧСС, уд/мин	72 (64; 79)	73 (66; 84)	72 (65; 80)	76 (68; 94)	75 (66; 80)	79 (69; 89)	(1-2) 0,62 (2-3) 0,99 (1-3) 0,63	(1-2) 0,39 (2-3) 0,05 (1-3) 0,49
ИПС, усл. ед.	87 (81; 91)	82 (75; 92)	87 (81; 90)	84 (77; 90)	86 (80; 94)	83 (78; 90)	(1-2) 0,71 (2-3) 0,44 (1-3) 0,06	(1-2) 0,53 (2-3) 0,88 (1-3) 0,64
Через 3 мин после пробы с дозированной физической нагрузкой								
САД, ммрт. ст.	160 (147; 170)	132 (116; 142)	158 (145; 172)	130 (113; 142)	163 (156; 180)	134 (116; 145)	(1-2) 0,43 (2-3) 0,09 (1-3) 0,20	(1-2) 0,73 (2-3) 0,56 (1-3) 0,69
ДАД, мм рт. ст.	84 (78; 93)	72 (67; 78)	84 (73; 92)	76 (70; 81)	86 (75; 91)	74,5 (69; 81)	(1-2) 0,50 (2-3) 0,86 (1-3) 0,69	(1-2) 0,06 (2-3) 0,66 (1-3) 0,47
ПД, мм рт. ст.	75 (63; 86)	58 (36; 67)	74 (65; 80)	51 (40; 67)	82 (71; 90)	52 (47; 69)	(1-2) 0,73 (2-3) 0,02 (1-3) 0,06	(1-2) 0,13 (2-3) 0,53 (1-3) 0,65
СДД, мм рт. ст.	107 (104; 119)	93 (83; 97)	108 (97; 116)	94 (87; 101)	113 (101; 118)	94 (85; 100)	(1-2) 0,32 (2-3) 0,34 (1-3) 0,77	(1-2) 0,39 (2-3) 0,32 (1-3) 0,49
ЧСС, уд/мин	96 (83; 101)	93 (84; 102)	93 (87; 103)	93 (73; 103)	89 (81; 98)	94 (84; 110)	(1-2) 0,55 (2-3) 0,07 (1-3) 0,21	(1-2) 0,60 (2-3) 0,31 (1-3) 0,98
ИПС, усл. ед.	93 (85; 92)	82 (76; 91)	91 (83; 98)	86 (81; 94)	102 (87; 108)	90 (81; 103)	(1-2) 0,21 (2-3) 0,01 (1-3) 0,05	(1-2) 0,17 (2-3) 0,37 (1-3) 0,31

Примечания: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое давление, СДД – среднединамическое давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИПС – индекс периферического сопротивления; жирным шрифтом обозначено статистически значимое различие показателей в группах.

Таблица 2

Продукция вазоактивных эндотелиальных факторов у юношей и девушек с различными генотипами по полиморфизму -786T>C гена eNOS, Me (Q₁; Q₃)

Показатель	ТТ (1)		ТС (2)		СС (3)		Значимость различий (p)	
	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки
n	72	49	79	55	19	12		
NO, ммоль/л	21,7 (17,6; 28,6)	13,2 (9,4; 17,0)	21,1 (18,6; 28,2)	15,4 (12,5; 18,2)	19,6 (18,2; 22,6)	16,9 (13,8; 24,2)	(1-2) 0,81 (2-3) 0,17 (1-3) 0,17	(1-2) 0,08 (2-3) 0,27 (1-3) 0,06
ЭТ-1, фмоль/мл	0,39 (0,29; 0,57)	0,84 (0,59; 1,1)	0,35 (0,24; 0,62)	1,0 (0,75; 1,14)	0,66 (0,34; 0,82)	0,87 (0,51; 2,80)	(1-2) 0,38 (2-3) 0,01 (1-3) 0,01	(1-2) 0,43 (2-3) 0,93 (1-3) 0,54
NO/ЭТ-1	58,9 (38,9; 100,7)	15,0 (9,0; 24,0)	66,6 (37,2; 104,5)	17,0 (8,0; 22,0)	29,3 (23,2; 64,2)	17,0 (7,5; 26,7)	(1-2) 0,51 (2-3) 0,03 (1-3) 0,08	(1-2) 0,72 (2-3) 0,97 (1-3) 0,91

Примечание. NO – оксид азота, ЭТ-1 – эндотелин-1, NO/ЭТ-1 – соотношение вазодиллятор оксид азота/ вазоконстриктор эндотелин-1.

лиморфизму -786T>C гена eNOS выявлено не было, в то время как у юношей самый низкий показатель был в группе с генотипом СС (см. табл. 2). При этом у юношей, как и у девушек, статистически значимой разницы в уровне NO в зависимости от генотипа по

полиморфизму -786T>C гена eNOS выявлено не было (см. табл. 2). Вместе с тем у юношей с генотипом СС по исследуемому полиморфизму уровень ЭТ-1 был выше на 46,9 % (p = 0,01) и 40,9 % (p = 0,01), чем у юношей с генотипами ТС и ТТ соответственно.

В целом у девушек по сравнению с юношами вне зависимости от генотипа были выявлены статистически значимо более низкие показатели индекса отношения вазодиллятор/вазоконстриктор. Однако ИПС у девушек как до, так и после нагрузки не выходил за пределы нормы и не зависел от генотипа по изучаемому полиморфизму, что, вероятно, связано с действием эндогенных эстрогенов, повышающих эластичность стенок артерий и проходимость системы мелких артерий, в том числе и за счет усиления активности эндотелийзависимого ответа, снижения активности ангиотензинпревращающего фермента и других эстрогенопосредуемых механизмов вазодилатации [8]. При этом у юношей, несмотря на значительно более высокие значения индекса отношения вазодиллятор/вазоконстриктор по сравнению с девушками, ИПС как в покое, так и после физической нагрузки был выше, чем у девушек, причем статистически значимой эта разница становилась после нагрузки ($\chi^2 = 9,913$, $p = 0,01$). Наиболее высокие показатели ИПС после проведения пробы Мартине – Кушелевского были зафиксированы у юношей с генотипом СС по полиморфизму -786Т>С гена eNOS. У юношей с данным генотипом уровень ИПС после нагрузки оказался выше, чем у юношей с генотипами ТТ и ТС, на 8,8 % ($p = 0,05$) и 10,8 % ($p = 0,01$) соответственно.

У юношей по сравнению с девушками после проведения пробы Мартине – Кушелевского чаще выявлялась гипертоническая реакция (рис. 1). При этом у юношей выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости гипертонической реакции на нагрузку в зависимости от генотипа по полиморфизму -786Т>С гена eNOS ($\chi^2 = 13,4$; $p = 0,01$). Наиболее часто гипертоническая реакция встречалась у юношей с генотипами СС (см. рис. 1). В основе этой реакции лежит повышение периферического сопротивления, т. е. спазм артериол. Таким образом, склонность лиц с генотипом СС к прессорным реакциям подтвердилась и при анализе

типа гемодинамической реакции в тесте с дозированной физической нагрузкой. В группах девушек с генотипами ТТ, СТ, СС по полиморфизму -786Т>С гена eNOS преобладала нормотоническая реакция на нагрузку (рис. 2). Статистически значимой разницы по частоте встречаемости гипертонической реакции у девушек в зависимости от генотипа по исследуемому полиморфизму не было выявлено ($\chi^2 = 3,85$, $p \geq 0,05$).

Таким образом, можно сделать вывод, что генотип СС промотора гена eNOS (-786Т>С) у юношей обуславливает склонность к периферическому вазоспазму и не влияет негативным образом на периферический сосудистый тонус у девушек.

У девушек во всех группах после выполнения пробы с дозированной физической нагрузкой ПД составляло менее 60 мм рт. ст. У юношей в отличие от девушек после проведения пробы Мартине – Кушелевского вне зависимости от генотипа было выявлено высокое ПД. Наиболее высокий уровень ПД после проведения пробы был зафиксирован у юношей с генотипом СС. У юношей с данным генотипом уровень ПД после нагрузки оказался выше, чем у юношей с генотипами ТТ и ТС, на 8,5 % ($p = 0,05$) и 9,8 % ($p = 0,02$) соответственно. Нестабильность СДД свидетельствует о напряженности механизмов регуляции АД и является гемодинамическим фактором риска возникновения артериальной гипертензии [1]. У большинства девушек вне зависимости от генотипа по полиморфизму -786Т>С гена eNOS изменение СДД после нагрузки не превышало 15 % от исходного, статистической взаимосвязи с генотипом по данному показателю выявлено не было ($\chi^2 = 5,18$, $p \geq 0,05$). У юношей была установлена статистически значимая связь данного показателя с генотипом СС ($\chi^2 = 6,25$; $p = 0,044$). У 68,0 % юношей с данным генотипом СДД после нагрузки превышал фоновое значение более чем на 15 %.

Таким образом, в качестве генетического предиктора формирования ряда гемодинамических факторов сердечно-сосудистого риска у юношей можно рассматри-

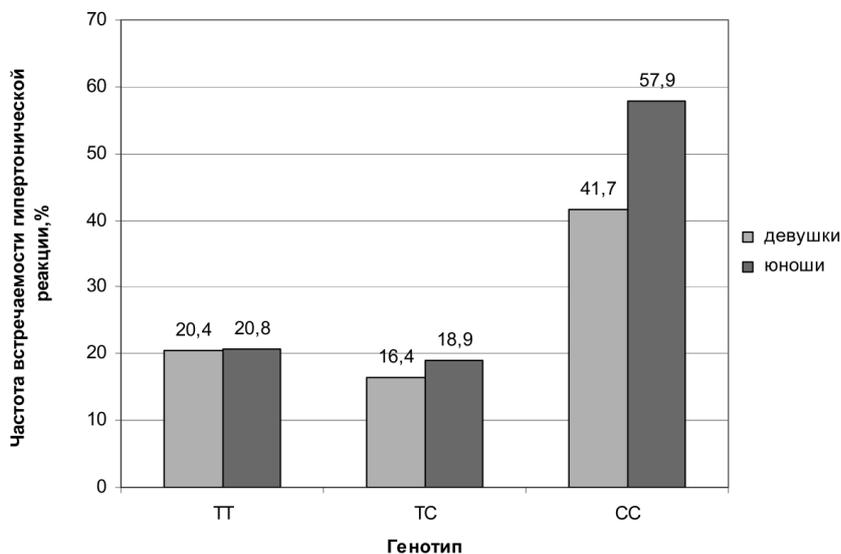


Рис 1. Частота встречаемости гипертонической реакции на дозированную физическую нагрузку среди лиц с разными генотипами по полиморфизму -786Т>С гена eNOS

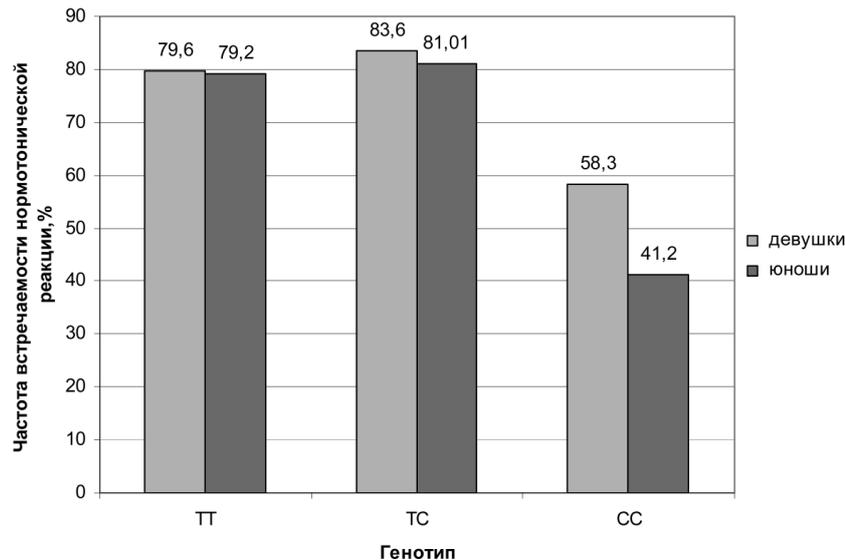


Рис. 2. Частота встречаемости нормотонической реакции на дозированную физическую нагрузку среди лиц с разными генотипами по полиморфизму -786T>C гена eNOS.

вать генотип СС промотора гена eNOS (-786T>C), у девушек данный генотип не оказывает выраженного отрицательного влияния на механизмы регуляции АД.

В целом результаты исследования позволяют сделать вывод, что генотип СС полиморфизма -786T>C гена eNOS является генетическим предиктором риска артериальной гипертензии у юношей, проживающих на арктических и приарктических территориях, внося определенный негативный вклад в формирование ряда гемодинамических и сосудистых факторов риска развития этой патологии, в то время как его влияние на риск развития артериальной гипертензии у девушек, проживающих в этих же широтах, менее выражено. В связи с этим представляется целесообразным для более детального понимания патогенетических механизмов развития артериальной гипертензии дальнейшее проведение комплексных клинических исследований по изучению роли полиморфизма -786T>C гена eNOS в возникновении этой патологии у мужчин различных возрастных групп.

Список литературы

1. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. 236 с.
2. Варламова Н. Г. Артериальное давление у мужчин и женщин Севера // Известия Коми научного центра УрО РАН. 2011. Вып. 4. № 8. С. 52–55.
3. Гайнуллина Д. К., Кирюхина О. О., Тарасова О. С. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия // Успехи физиологических наук. 2013. Т. 44, № 4. С. 88–102.
4. Гудков А. Б., Мосягин И. Г., Иванов В. Д. Характеристика фазовой структуры сердечного цикла у новобранцев учебного центра ВМФ на Севере // Военно-медицинский журнал. 2014. Т. 335, № 2. С. 58–59.
5. Евдокимов В. Г. Состояние кардиореспираторной системы человека на Севере // Сезонная динамика физиологических функций у человека на Севере. Екатеринбург: УрО РАН, 2009. С. 69.
6. Лямина С. В., Лямина Н. П., Сенчихин В. Н., Додина К. А. Эндотелиальные биомаркеры – потенциальные индикаторы клинического течения артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста // Артериальная гипертензия. 2010. Т. 16, № 3. С. 261–265.
7. Никитин Ю. П., Хаснулин Ю. В., Гудков А. Б. Итоги деятельности академии полярной медицины и экстремальной экологии человека за 1995–2015 года: современные проблемы северной медицины и усилия учёных по их решению // Медицина Кыргызстана. 2015. Т. 1, № 2. С. 8–14.
8. Подзолков В. И., Брагина А. Е., Родионова Ю. Н., Колода Ю. А. Центральные и гуморальные механизмы формирования артериальной гипертензии у женщин // Системные гипертензии. 2015. Т. 12, № 1. С. 76–82.
9. Спортивная медицина: нац. рук. / гл. ред. С. П. Мирнова, Б. А. Поляева, Г. А. Макарова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1184 с.
10. Тимашева Я. Р., Насибуллин Т. Р., Имаева Э. Б., Мирсаева Г. Х., Мустафина О. Е. Полиморфизм генов системы эндотелина-1 и риск эссенциальной гипертензии // Медицинская генетика. 2015. № 10. С. 29–35.
11. Хаснулин В. И., Артамонова О. Г., Хаснулина А. В., Павлов А. Н. Адаптивные типы мобилизации приспособительных резервов организма и устойчивость к артериальной гипертензии на Севере // Экология человека. 2014. № 7. С. 24–29.
12. Шулутко Б. И. Артериальная гипертензия 2000. СПб.: РЕНКОР, 2001. 382 с.
13. Casas J. P., Bautista L. E., Humphries S. E., Hingorani A. D. Endothelial Nitric Oxide Synthase Genotype and Ischemic Heart Disease. Meta-Analysis of 26 Studies Involving 23028 Subjects // Circulation. 2004. N 109. P. 1359–1365.
14. Colombo M. G., Paradossi U., Andreassi M. G., Botto N., Manfredi S., Masetti S., Biagini A., Clerico A. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease // Clinical Chemistry. 2003. Vol. 49 (3). P. 389–395.
15. Green D. J., Maiorana A., O'Driscoll G. L., Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans // Journal of Physiology. 2004. Vol. 561 (Pt. 1). P. 1–25.
16. Hyndman M. E., Parsons H. G., Verma S., Bridge P. J., Edworthy S., Jones C., Lonn E., Charbonneau F.,

Anderson T. J. The T-786->C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension // *Hypertension*. 2002. Vol. 39 (4). P. 919–922.

17. Li J., Wu X., Li X. Feng G., He L., Shi Y. The Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Is Associated with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. // *Cardiology*. 2010. Vol. 116. P. 271–278.

18. Majmudar N. G., Robinson S. C., Ford G. A. Effect of the Menopause, Gender and Hormone Replacement therapy on Vascular Nitric Oxide Activity // *Journal of Clinical. Endocrinology and Metabolism*. 2000. Vol. 85 (4). P. 15577–15583.

19. Manica G., Fagard R., Narciewiicz et al. 2013 ESH/ESG Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESG) // *Journal of Hypertension*. 2013. Vol. 31 (7). P. 1281–1357.

20. Naber C. K., Oldenburg O., Frey U. H., Brauk K., Eggbrecht H., Shcmermund A., Baumgart D., Erbel R., Siffert W., Heusch G. Relevance of the NOS3 T-786C and Glu298Asp variants in the endothelial nitric oxide synthase gene for cholinergic and adrenergic coronary vasomotor responses in man // *Circulation*. 2003. Vol. 106. P. 1042.

21. Van Kesteren P. J., Kooistra T., Lansink M. et al. The effects of sex steroids on plasma levels of market proteins of endothelial cell functioning // *Thrombosis and Haemostasis*. 1998. Vol. 79. P. 1029–1033.

References

1. Baevskii R. M., Berseneva A. P. *Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostei organizma i riska razvitiya zabolevanii* [Assessment of adaptive capabilities of the body and the risk of developing diseases]. Moscow, Meditsina Publ., 1997, 236 p.

2. Varlamova N. G. Arterial pressure in men and women of the North. *Izvestiya Komi nauchnogo tsentra UrO RAN* [News of the Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences]. 2011, iss. 4 (8), pp. 52-55. [In Russian]

3. Gainullina D. K., Kiryukhina O. O., Tarasova O. S. Nitric oxide in the vascular endothelium: product regulation and mechanisms of action. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* [Successes of physiological sciences]. 2013, 44 (4), pp. 88-102. [In Russian]

4. Gudkov A. B., Mosyagin I. G., Ivanov V. D. Characteristic of cardiac cycle phase structure in recruits of a Navy Training Center in the North. *Voенно-медицинский журнал* [Military-Medical Journal]. 2014, 335 (2), pp. 58-59. [In Russian]

5. Evdokimov V. G. Sostoyaniye kardiorespiratornoi sistemy cheloveka na Severe [The state of the cardiorespiratory system in the North]. In: *Sezonnaya dinamika fiziologicheskikh funktsii u cheloveka na Severe* [Seasonal dynamics of physiological functions in humans in the North]. Yekaterinburg, 2009, p.69.

6. Lyamina S. V., Lyamina N. P. Senchikhin V. N., Dodina K. A. Endothelial biomarkers as are potential indicators of clinical course of arterial hypertension in patients of young age. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial hypertension]. 2010, 16 (3), pp. 261-265. [In Russian]

7. Nikitin Yu. P., Khasnulin V. I., Gudkov A. B. Results of the activities of the Academy of Polar Medicine and Extreme Human Ecology for 1995-2015: contemporary problems of Northern medicine and researchers' efforts to solve them. *Meditsina Kirgystana* [Medicine of Kirgystan]. 2015, 1 (2), pp. 8-14. [In Russian]

8. Podzolkov V. I., Bragina A. E., Rodionova Yu. N., Koloda Yu. A. Central and humoral mechanisms of arterial

hypertension in women. *Sistemnye gipertenzii* [Systemic hypertension]. 2015, 12 (1), pp. 76-82. [In Russian]

9. *Sportivnaya meditsina: nats. ruk.* [Sports medicine: national leadership]. Eds.: S. P. Mironov, B. A. Polyayev, G. A. Makarova. Moscow, 2013, 1184 p.

10. Timasheva Ya. R., Nasibullin T. R., Imaeva E. B., Mirsaeva G. Kh., Mustafina O. E. Polymorphism of the endothelin-1 system genes and the risk of essential hypertension. *Meditsinskaya genetika* [Medical genetics]. 2015, 10, pp. 29-35. [In Russian]

11. Hasnulin V. I., Artamonova O. G., Hasnulina A. V., Pavlov A. N. Adaptive types of mobilization of adaptive reserves of the organism and resistance to arterial hypertension in the North. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014, 7, pp. 24-29. [in Russian]

12. Shulutko B. I. *Arterial'naya gipertenziya 2000* [Arterial hypertension 2000]. Saint Petersburg, 2001, 382 p.

13. Casas J. P., Bautista L. E., Humphries S. E., Hingorani A. D. Endothelial Nitric Oxide Synthase Genotype and Ischemic Heart Disease. Meta-Analysis of 26 Studies Involving 23028 Subjects. *Circulation*. 2004, 109, pp. 1359-1365.

14. Colombo M. G., Paradossi U., Andreassi M. G., Botto N., Manfredi S., Masetti S., Biagini A., Clerico A. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease. *Clinical Chemistry*. 2003, 49 (3), pp. 389-95.

15. Green D. J., Maiorana A., ODriscoll G. L., Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *Journal of Physiology*. 2004, 561 (pt. 1), pp. 1-25.

16. Hyndman M. E., Parsons H. G., Verma S., Bridge P. J., Edworthy S., Jones C., Lonn E., Charbonneau F., Anderson T. J. The T-786->C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension. *Hypertension*. 2002, 39 (4), pp. 919-22.

17. Li J., Wu X., Li X. Feng G., He L., Shi Y. The Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Is Associated with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Cardiology*. 2010, 116, pp. 271–278.

18. Majmudar N. G., Robinson S. C., Ford G. A. Effect of the Menopause, Gender and Hormone Replacement therapy on Vascular Nitric Oxide Activity. *Journal of Clinical. Endocrinology and Metabolism*. 2000, 85 (4), pp. 15577-83.

19. Manica G., Fagard R., Narciewiicz et al. 2013 ESH/ESG Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESG). *Journal of Hypertension*. 2013, 31 (7), pp. 1281-357.

20. Naber C. K., Oldenburg O., Frey U. H., Brauk K., Eggbrecht H., Shcmermund A., Baumgart D., Erbel R., Siffert W., Heusch G. Relevance of the NOS3 T-786C and Glu298Asp variants in the endothelial nitric oxide synthase gene for cholinergic and adrenergic coronary vasomotor responses in man. *Circulation*. 2003, 106, p. 1042.

21. Van Kesteren P. J., Kooistra T., Lansink M. et al. The effects of sex steroids on plasma levels of market proteins of endothelial cell functioning. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998, 79, pp. 1029-33.

Контактная информация:

Белякова Наталья Александровна — доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51
E-mail: nbebyakova@mail.ru