

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1:575.174.015.3

Полиморфизм –786T>C (rs2070744) гена NOS3 как фактор риска формирования гемодинамических нарушений жителей-северян

И. В. Аверьянова, И. Н. Безменова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук, Магадан, Россия

Контактная информация:

Безменова Ирина Николаевна,
ФГБУН НИЦ «Арктика» ДВО РАН,
пр. Карла Маркса, д. 24, Магадан,
Россия, 685000.
E-mail: lependina_bel@mail.ru

Статья поступила в редакцию
10.01.23 и принята к печати 31.01.23.

Резюме

Цель исследования — изучение влияния полиморфизма –786T>C (rs2070744) гена NOS3 на формирование гемодинамических нарушений жителей-северян. **Материалы и методы.** Получены данные молекулярно-генетического обследования 101 добровольца, преимущественно европейского этноса, проживающих или рожденных на территории Магаданской области. Формирование выборок осуществлялось сплошным методом. Выделение ДНК — методом фенол-хлороформной экстракции с последующим генотипированием полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции. **Результаты.** В группе мужчин-северян выявлено следующее распределение частот генотипов по локусу eNOS (rs2070744): –786TT — 42,57 %, –786TC — 43,56 %, –786CC — 13,87 %. Концентрация аллеля eNOS *C составила 35,64 %, предковый аллель eNOS *T встречался с частотой 64,36 %. Наблюдаемое распределение частот аллелей и генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2_{(HWE)} = 0,26, p > 0,05$). Установлено, что присутствие даже одного аллеля eNOS *C в генотипе приводит к значимому повышению уровня диастолического артериального давления. Группа гомозигот по предковому аллелю eNOS *T характеризуется минимальным показателем уровня артериального давления ($80,3 \pm 5,9$ мм рт. ст.), в то время как в группах гетерозигот T/C и гомозигот с генотипом C/C данные показатели значимо выше ($83,2 \pm 7,3$ и $82,9 \pm 3,7$ мм рт. ст. соответственно). Выявлено, что адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы у лиц с генотипом C/C значимо ниже, о чем свидетельствуют более низкие показатели ударного объема крови (УОК) и минутного объема крови (МОК) ($43,6 \pm 3,7$ мл и $2836,3 \pm 182,4$ мл/мин соответственно) при значимом повышении общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) ($3028,3 \pm 252,7$ дин² с см⁻⁵) в отличие от группы гомозигот T/T (УОК — $49,6 \pm 7,9$ мл, МОК — $3393,1 \pm 546,8$ мл/мин и ОПСС — $2572,8 \pm 559,4$ дин² с см⁻⁵). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что аллель eNOS *C является предиктором гемодинамических нарушений у жителей-северян, что может быть использовано для расчета риска формирования сердечно-сосудистой патологии в экстремальных условиях Севера уже в молодом возрасте.

Ключевые слова: гемодинамические показатели, сердечно-сосудистая патология, жители-северяне, генетический полиморфизм

Для цитирования: Аверьянова И. В., Безменова И. Н. Полиморфизм –786T>C (rs2070744) гена NOS3 как фактор риска формирования гемодинамических нарушений жителей-северян. Артериальная гипертензия. 2023;29(4):411–418. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-411-418

The NOS3 gene polymorphism –786T>S (rs2070744) as the risk factor of hemodynamic disorders in Northerners

I. V. Averyanova, I. N. Bezmenova

Scientific Research Center “Arktika”, Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

Corresponding author:

Irina N. Bezmenova,
Scientific Research Center “Arktika”,
Far East Branch of the Russian
Academy of Sciences,
24 Karl Marx avenue, Magadan,
685000 Russia.
E-mail: lependina_bel@mail.ru

Received 10 January 2023;
accepted 31 January 2023.

Abstract

Objective. This research assessed the influence of polymorphism –786T>C (rs2070744) of the NOS3 gene on the hemodynamic impairments in the Northern residents. **Design and methods.** One hundred and one volunteers of Magadan region, mainly Caucasians by ethnicity, underwent molecular genetic examination, and a continuous method was used to form the study sample. DNA was isolated by phenol-chloroform extraction followed by polymorphism genotyping by the polymerase chain reaction. **Results.** In male Northerners, the following percentage variation in the genotype frequencies by the eNOS locus (rs2070744) was found: –786TT — 42,57%, –786TC — 43,56%, –786CC — 13,87%. The concentration of the eNOS *C allele was 35,64%, the ancestral eNOS *T allele occurred with the frequency of 64,36%. The observed distribution of frequencies of alleles and genotypes corresponded to the Hardy–Weinberg equilibrium ($\chi^2_{(HWE)} = 0.26, p > 0.05$). The presence of even one eNOS *C allele in the genotype causes a significant increase in diastolic blood pressure level. The lowest blood pressure ($80,3 \pm 5,9$ mmHg) was found in male homozygotes by the ancestral eNOS *T allele, while the T/C heterozygotes and the C/C homozygotes showed significantly higher blood pressure ($83,2 \pm 7,3$ and $82,9 \pm 3,7$ mmHg, respectively). The individuals with the C/C genotype showed lower cardiovascular adaptabilities, in particular lower indicators of stroke volume (SV, $43,6 \pm 3,7$ mL) and cardiac output (CO, $2836,3 \pm 182,4$ mL/min) with a significant increase in total peripheral vascular resistance (TPVR, $3028,3 \pm 252,7$ dyn² s cm⁻⁵) compared to the T/T homozygotes (SV, $49,6 \pm 7,9$ mL; CO, $3393,1 \pm 546,8$ mL/min; TPVR, $2572,8 \pm 559,4$ dyn² s cm⁻⁵). **Conclusions.** This study showed that the eNOS *C allele is associated with the hemodynamic disorders. These results can be used to calculate the risk of cardiovascular pathologies at younger ages, which can develop under the North extremes.

Key words: hemodynamic parameters, cardiovascular pathology, Northerners, genetic polymorphism

For citation: Averyanova IV, Bezmenova IN. The NOS3 gene polymorphism –786T>S (rs2070744) as the risk factor of the hemodynamic disorders in Northerners. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(4):411–418. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-411-418

Введение

Проживание в условиях севера вызывает напряжение в работе сердечно-сосудистой системы жителей-северян. Это обусловлено тем, что длительная экспозиция холода приводит к повышению тонуса периферических сосудов и энергозатрат организма [1].

В целом экстремальные условия Севера оказывают гипертензивное влияние на организм человека. Артериальная гипертензия (АГ) на Севере является одной из серьезнейших проблем современного здравоохранения, так как протекает более агрессивно, нежели в комфортных климатических условиях,

и чаще дебютирует в молодом возрасте. В связи с вышесказанным особую актуальность приобретают исследования, посвященные изучению молекулярно-генетических детерминант в развитии гемодинамических нарушений, реализующихся в результате адаптации жителей Севера [2–4].

Оксид азота (NO) является важным биологическим медиатором, вовлеченным в нейротрансмиссию, антимикробную и противоопухолевую активность, а также выполняет вазодилаторную функцию посредством расширения сосудов и снижения их тонуса [5]. Снижение выработки NO напрямую связано с нарушением вазодилатации, вследствие чего увеличивается периферическое сосудистое сопротивление и значение артериального давления (АД) [6, 7]. Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) [8] является одной из трех изоформ синтазы оксида азота, стимулирующая выработку NO эндотелием сосудов. Ген эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) клонирован в 1993 году и локализован в хромосоме 7q35–36 [9].

Литературные данные свидетельствуют о том, что ген NOS3 является высокополиморфным — на данный момент описано не менее 11 полиморфизмов [10]. Полиморфизм –786T>C (rs2070744) представляет собой SNP в промоторной области гена NOS3, приводящий к значительному снижению экспрессии фермента при наличии полиморфного варианта C. Поэтому данный полиморфизм могут рассматривать в качестве возможного предиктора сердечно-сосудистой патологии, в частности — АГ и ишемической болезни сердца [11, 12]. Согласно литературным данным, носители хотя бы одного аллеля NOS3 *C (rs2070744) имеют меньшее количество МРНК и сниженный уровень NO в крови по сравнению с носителями предкового аллеля NOS3 *T (rs2070744) [13–15]. В ряде метаобзоров показаны связи между вариантами генотипа по данному полиморфизму и отдельными параметрами функционирования сердечно-сосудистой системы [12, 16].

Целью настоящего исследования является изучение влияния полиморфизма –786T>C (rs2070744) гена NOS3 на формирование гемодинамических нарушений жителей-северян.

Материалы и методы

Молекулярно-генетические данные получены для 101 добровольца, преимущественно европейцев в возрасте от 29 до 57 лет. Средний возраст обследуемых составил $43,7 \pm 14,06$ года. Критериями включения в группу исследуемых являются: условно здоровые лица 1–2 групп здоровья, неродственные мужчины, проживающие или рожденные

на территории Магаданской области. Критериями исключения из обследований являлись наличие подтвержденных хронических или инфекционных заболеваний, жалобы на состояние здоровья в период исследования. Формирование выборок осуществлялось сплошным методом.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, закрепленными в Хельсинкской декларации (2013). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУН НИЦ «Арктика» ДВО РАН (заключение от 26.11.2021). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В соответствии с законом о персональных данных сведения были деперсонифицированы.

Выделение ДНК осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции с последующим генотипированием полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции на базе лаборатории молекулярной генетики человека кафедры медико-биологических дисциплин НИУ БелГУ (руководитель — доктор медицинских наук, профессор М. И. Чурносков).

Расчет фенотипических и генных частот, наблюдаемого и ожидаемого уровня гетерозиготности осуществляли стандартными методами [17]. Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 (Пирсона) (при $p > 0,05$ равновесие выполняется). Для вычислений использовали онлайн-калькулятор, размещенный на сайте medstatistic.ru.

С помощью тонометра (Nessei DS-1862, Япония) измерялись показатели систолического АД (САД, мм рт. ст.) и диастолического АД (ДАД, мм рт. ст.), пульса (частота сердечных сокращений, уд./мин). Рассчитывались следующие показатели: ударный объем крови (УОК, мл) по Старру, минутный объем крови (МОК, л/мин), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, $\text{дин}^2 \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$) [18]. При величинах САД ≥ 130 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст. определяли высокое нормальное АД (ВНАД), а при САД ≥ 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. — АГ [19].

Результаты подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ Statistica 7.0. Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро–Уилка. Поскольку количественные показатели подчинялись закону нормального распределения, результаты исследования представлены в виде среднего значения и его стандартного квадратичного отклонения ($M \pm SD$). При множественном сравнении для выборок с нор-

мальным распределением был использован параметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Далее, для выявления статистически значимых различий между конкретными группами, был использован апостериорный анализ с помощью теста для множественных сравнений Scheffé. Для установления силы взаимного влияния определяемых параметров в выборке применяли метод линейной корреляции Пирсона.

Степень связи определяли следующим образом: при значении коэффициента корреляции $0 < r < 0,25$ связь между признаками оценивалась как слабая, при $0,25 < r < 0,5$ — как средняя, при $0,501 < r < 0,75$ — как сильная, при $0,751 < r < 1$ — как очень сильная. Для построения корреляционных плеяд использовались только сильные связи. Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05, 0,01, 0,001 [20].

Результаты

В группе мужчин-северян выявлено следующее распределение частот генотипов по локусу eNOS (rs2070744): –786ТТ — 42,57%, –786ТС — 43,56%, –786СС — 13,87%. Распространенность аллеля, увеличивающего риск развития АГ, eNOS *С — составила 35,64%, предковый аллель eNOS *Т встречался с частотой 64,36%. Наблюдаемое распределение частот аллелей и генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2_{(HWE)} = 0,26$, $p > 0,05$). Полученные данные демонстрируют сходство в распределении частот генов и генотипов системы eNOS исследуемой популяции с популяциями европейцев [21, 22].

Соматометрические характеристики (показатели массы и роста) мужчин-северян в группах с раз-

личными генотипами следующие: в группе мужчин гомозигот ТТ — $87,6 \pm 7,2$ кг, $178,1 \pm 3,93$ см (соответственно); в группе гетерозигот ТС — $82,2 \pm 7,9$ кг, $177,3 \pm 5,3$ см (соответственно); в группе гомозигот СС — $86,9 \pm 4,4$ кг и $177,6 \pm 3,0$ см (соответственно).

Основные гемодинамические показатели обследованных мужчин-северян представлены в таблице.

Обсуждение

Уровень АД относится к основным индикаторам функционального состояния сердечно-сосудистой системы, при этом поддержание оптимальной величины АД обеспечивается достаточно сложной морфофизиологической системой, включающей совокупность нейрогуморальных процессов и соматометрических структур, объединенных сетью взаимосвязей [23]. Полученные данные указывают на то, что присутствие даже одного аллеля eNOS *С в генотипе приводит к значимому повышению уровня диастолического АД. Группа гомозигот по предковому аллелю eNOS *Т характеризуется минимальным показателем уровня АД, в то время как в группах гетерозигот ТС и гомозигот с генотипом СС данные показатели значимо выше относительно лиц с генотипом ТТ. Связь между ДАД и сердечно-сосудистыми заболеваниями, по мнению некоторых авторов, отражает более быстрое прогрессирование сосудистой жесткости [24], что согласуется и с результатами нашего исследования, так как показано, что уровень ДАД положительно взаимосвязан с нездоровым сердечно-сосудистым статусом в более позднем возрасте.

Необходимо отметить, что в зависимости от генотипа доля лиц с уровнем САД, соответствующего градации ВНАД, возрастала (на 7% у гомо-

Таблица

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У МУЖЧИН-СЕВЕРЯН С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ –786Т>С (rs2070744) ГЕНА eNOS, (M ± SD)

Изучаемые показатели	Анализируемые группы			Уровень значимости различий		
	СС (1)	ТС (2)	ТТ (3)	1–2	2–3	1–3
n	14	44	43			
САД, мм рт. ст.	$131,1 \pm 4,4$	$130,6 \pm 11,9$	$127,7 \pm 9,8$	$p = 0,812$	$p = 0,222$	$p = 0,082$
ДАД, мм рт. ст.	$82,9 \pm 3,7$	$83,2 \pm 7,3$	$80,3 \pm 5,9$	$p = 0,841$	$p = 0,027$	$p = 0,052$
ЧСС, уд./мин	$66,8 \pm 4,4$	$69,0 \pm 7,3$	$69,1 \pm 5,9$	$p = 0,173$	$p = 0,963$	$p = 0,132$
УОК, мл	$43,6 \pm 3,7$	$46,3 \pm 7,9$	$49,6 \pm 7,9$	$p = 0,091$	$p = 0,053$	$p < 0,001$
МОК, мл/мин	$2836,3 \pm 182,4$	$3135,2 \pm 594,7$	$3393,1 \pm 546,8$	$p = 0,005$	$p = 0,039$	$p < 0,001$
ОПСС, $\text{дин}^2 \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$	$3028,3 \pm 252,7$	$2952,8 \pm 750,4$	$2572,8 \pm 558,4$	$p = 0,571$	$p = 0,009$	$p < 0,001$

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление; МОК — минутный объем крови; ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов; САД — систолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; УОК — ударный объем крови.

зигот СС, 11 % у гетерозигот ТС, 14 % у гомозигот ТТ) на фоне снижения частоты встречаемости обследуемых с АГ (21, 20, 14 соответственно). Более высокая частота ВНАД и АГ в группах гомозигот СС и гетерозигот ТС может быть обусловлена как значимо более высокими показателями массы тела у представителей данных выборок, так и наличием в генотипе полиморфизма eNOS *C.

Показано, что суммарный процент лиц с уровнем ДАД, превышающим нормативный диапазон (ВНАД + АГ), возрастал в ряду: гомозиготы ТТ — гетерозиготы ТС — гомозиготы СС, и составил: 19 % (ВНАД — 7, АГ — 12 %), 25 % (ВНАД — 5, АГ — 21 %), 30 % (ВНАД — 15, АГ — 15 %) соответственно.

Анализ суммы частот — лиц с ВНАД и АГ 1-й степени, как по САД, так и по ДАД, позволил рассчитать степень напряжения в деятельности сердечно-сосудистой системы, которая в группе обследуемых с генотипом СС максимальна и составила 59 %, у лиц с генотипом ТС — 49 %, и в группе гомозигот ТТ — 47 %. В целом полученные результаты свидетельствуют о более значительных нарушениях АД у гомозиготных носителей мутантного аллеля eNOS *C.

Известно, что УОК является важнейшим показателем гемодинамики, который, в том числе, характеризует адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы, при этом в условиях относительного покоя их величины зависят от уровня основного обмена [25]. В наших исследованиях установлено, что средние величины УОК значимо снижались в ряду от группы гомозигот ТТ к группе гомозигот СС. В клинической и физиологической практике уровень функционирования сердечно-сосудистой системы принято определять по МОК, обеспечивающему адекватное снабжение кровью органов и тканей, поддержание максимального потребления кислорода и физическую работоспособность [26]. Из приведенных данных видно, что наименьшие величины МОК были характерны в группе гомозигот СС, тогда как, напротив, для выборки гомозигот ТТ диагностировались статистически значимо более высокие показатели МОК относительно групп с генотипами ТС и СС. В наших исследованиях самые низкие показатели МОК отмечались у обследуемых гомозигот СС, обусловленные статистически значимо более низкими величинами УОК. При этом следует отметить, что увеличение данного показателя за счет более высоких показателей УОК, что характерно для обследуемых с генотипом ТТ, является отражением инотропного — более эффективного и менее энергоемкого функционирования сердечно-сосудистой системы. В то же время в группе

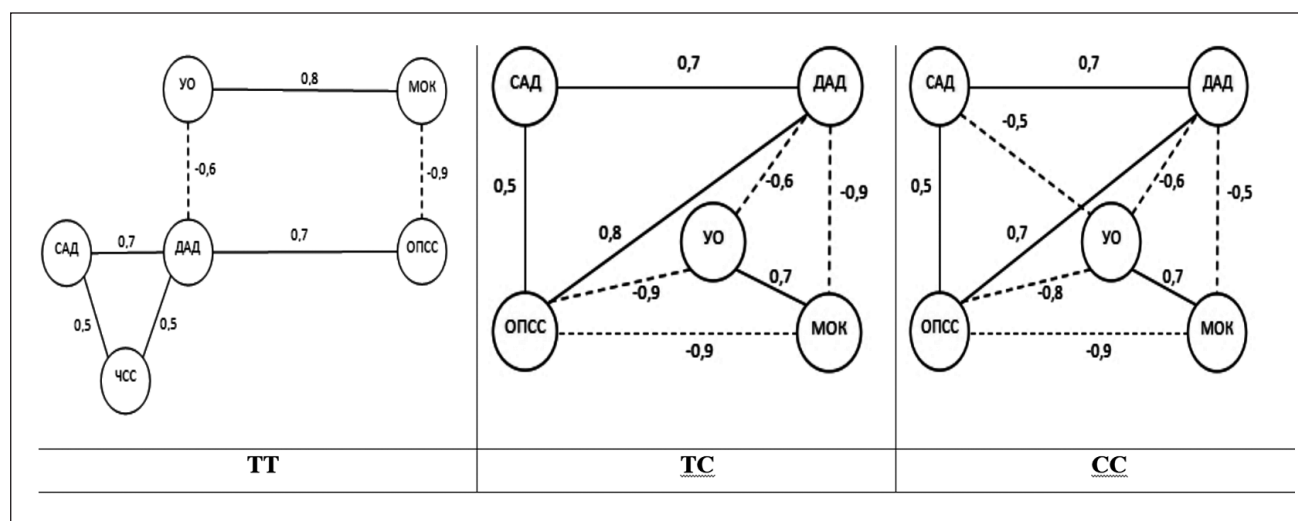
обследуемых с генотипами ТС и СС поддержание МОК достигалось за счет сосудистого (ОПСС) компонента сердечно-сосудистой системы. Сниженные величины МОК, не компенсированные повышением частоты сердечных сокращений, приводят к индуцированному снижению максимального сердечного выброса, кульминацией которого в конечном счете является скомпрометированная емкость сердечного резерва в целом [27].

Исходя из концепции В. П. Казначеева (1980) о повышенной роли сосудистого тонуса в обеспечении гомеостаза сердечно-сосудистой системы в условиях северных территорий [28], большой интерес представляло изучение показателей ОПСС в зависимости от полиморфизма генов эндотелиальной NO-синтазы (NOS 3).

Показано, что в группе мужчин с генотипом ТТ были зафиксированы наименьшие значения ОПСС, тогда как в группе с генотипом СС наблюдались значимо более высокие показатели, что связано с компенсаторными перестройками в системе кровообращения за счет снижения УОК и увеличения ДАД. Известно, что показатель ОПСС отражает состояние прекапиллярного кровотока и является важным регулятором градиента давления между артериальной и венозной системами [29]. Периферическое сосудистое сопротивление — стационарный компонент сердечно-сосудистой системы, обеспечивающий противодействие постоянному кровотоку. Периферическое сосудистое сопротивление измеряется путем деления среднего АД на сердечный выброс и обратно пропорционально площади поперечного сечения периферического сосудистого русла [30]. Повышенная постнагрузка вызывает повышение кровяного давления, что в полной мере согласуется с результатами данных, в которых для групп с генотипами ТС и СС на фоне значимо более высоких показателей ОПСС отмечалось превалирование и по величине ДАД относительно группы с генотипом ТТ. Артериальная жесткость является маркером сосудистой дисфункции [31]. Чем жестче артерия, тем больше воздействие эндотелия на гемодинамическую нагрузку, индуцирующую активацию эндотелия, воспаление и повреждение [32], что по большей части может быть обусловлено снижением биодоступности NO, способствующей нарушению растяжимости артерий через изменения тонуса гладких мышц [33].

Учитывая значимые различия по ряду анализируемых показателей сердечно-сосудистой системы в зависимости от наличия полиморфизма эндотелиальной NO-синтазы (NOS 3), увеличивающего риск развития АГ, представляло интерес изучить структуру взаимосвязей в каждой анализируемой группе.

Рисунок. Структуры корреляционных плеяд основных характеристик сердечно-сосудистой системы в группах жителей-северян с различными генотипами по полиморфизму $-786T>C$ (rs2070744) гена eNOS



Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление; МОК — минутный объем крови; ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов; САД — систолическое артериальное давление; УО — ударный объем по Старру; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Корреляционные плеяды, включающие основные анализируемые показатели сердечно-сосудистой системы, представлены на рисунке. Отметим, что ядром корреляционной плеяды во всех анализируемых выборках выступает показатель ДАД, имеющий взаимосвязи с четырьмя из шести включенных в анализ показателей, при этом характер связи и ее сила во всех группах совпадают. В этом случае необходимо отметить, что ДАД выступает в качестве интегральной характеристики кровообращения, позволяя выявить особенности взаимосвязей показателей сердечно-сосудистой системы в группе лиц с различными генотипами. Показано, что у обследуемых с генотипом ТС и СС корреляционные плеяды имели более жесткую структуру с возрастанием силы и количества корреляций, при этом их структуры во многом совпадали, однако в группе обследуемых с генотипом СС отмечалось появление обратной ассоциации САД и УОК, указывающей на то, что чем выше САД, тем ниже УОК, величины которого имели самые низкие числовые значения именно в этой группе. При этом у выборки с генотипом ТТ общая сумма значений коэффициентов корреляции (без учета знака) составила 4,7 усл. ед. относительно 5,9 и 6,0 усл. ед. в группах СС и ТС соответственно. Ранее было показано, что повышение структурированности плеяды посредством увеличения количества и силы взаимосвязей, по всей видимости, снижает пластичность системы, тем самым уменьшая возможность достижения оптимального состояния физиологических систем, особенно в процессе адаптивных перестроек при

воздействии факторов окружающей среды [34], что отмечено в особенностях корреляционных плеяд у выборок с генотипами ТС и СС.

Заключение

Проведенные исследования показали, что наиболее оптимальные показатели сердечно-сосудистой системы, а именно значимо более низкие показатели ДАД, ОПСС на фоне достаточных показателей УОК и МОК наблюдались в группе мужчин с генотипом ТТ. Анализ факторов риска (повышенный уровень САД, ДАД, ОПСС) выявил негативное влияние генотипа СС на гемодинамические показатели обследуемых северян.

Проведенный корреляционный анализ выявил отличающуюся корреляционную плеяду в группе лиц с генотипом ТТ, однако в группах с генотипами ТС и СС количество связей и их сила увеличилась, демонстрируя наиболее жесткую структуру взаимовлияния характеристик сердечно-сосудистой системы. Тогда как для группы с генотипом ТТ отмечено уменьшение взаимовлияния показателей сердечно-сосудистой системы, обуславливающее увеличение пластичности системы на фоне снижения суммы значений коэффициентов корреляции.

В целом результаты исследования убедительно свидетельствуют о том, что наличие в генотипе полиморфизма $786T>C$ (rs2070744) гена eNOS является фактором риска развития гемодинамических нарушений у жителей-северян, которые в дальнейшем могут быть ассоциированы с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, таких как АГ и инфаркт

миокарда. Полученные результаты могут иметь значение для расчета риска формирования сердечно-сосудистой патологии уже в молодом возрасте в экстремальных условиях Севера.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-20001. / The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation No. 23-15-20001.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Бебякова Н. А., Левицкий С. Н., Первухина О. А. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у жителей Европейского Севера. Современные проблемы науки и образования. 2019;3:108 [Bebyakova NA, Levitsky SN, Pervukhina OA. Polymorphism genes of the renin-angiotensin system in residents of the European North. Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education. 2019;3:108. In Russian].
2. Пизов Н. А., Пизов А. В., Скачкова О. А., Пизова Н. В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. Медицинский совет. 2019;6:154–159 [Pizov NA, Pizov AV, Skachkova OA, Pizova NV. Endothelial function in normal and pathological conditions. Meditsinskiy Sovet = Medical Advice. 2019;6:154–159. In Russian].
3. Радайкина О. Г., Власов А. П., Мышкина Н. А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2018;4:8–17 [Radaikina OG, Vlasov AP, Myshkina NA. The role of endothelial dysfunction in the pathology of the cardiovascular system. Ul'yankovskiy Mediko-Biologicheskii Zhurnal = Ulyanovsk Biomedical Journal. 2018;4:8–17. In Russian].
4. Mudau M, Genis A, Locher A, Strijdom H. Endothelial dysfunction the early predictor of atherosclerosis. Cardiovasc J Afr. 2012;23(4):222–231. doi:10.5830/CVJA-2011-068
5. Голивец Т. П., Дубоносова Д. Г., Осипова О. А., Петрова Г. Д. Эффекты эндотелина-1 в развитии и прогрессировании метаболического синдрома и других социально значимых неинфекционных заболеваний (обзор литературы). Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. 2017;19(268)39:5–20 [Golivets TP, Dubonosova DG, Osipova OA, Petrova GD. Effects of endothelin-1 in the development and progression of the metabolic syndrome and other socially significant non-communicable diseases (literature review). Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Meditsina. Farmatsiya = Scientific Statements of the Belgorod State University. The Medicine. Pharmacy. 2017;19(268)39:5–20. In Russian].
6. Reia TA, da Silva RF, Jacomini AM, Moreno AMG, Ferezin LP, Pereira SC et al. Acute exercise, plasma nitric oxide, and blood pressure in older adults with different levels of training status: the influence of polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase. J Phys Act Health. 2021;18(5):516–523. doi:10.1123/jpah.2020-0442
7. DaSilvaRF, Trapé ÁA, Reia TA, Lacchini R, Oliveira-Paula GH, Pinheiro LC et al. Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms and physical fitness levels with plasma nitrite concentrations and arterial blood pressure values in older adults. PLoS One. 2018;13(10):e0206254. doi:10.1371/journal.pone.0206254
8. Casas JP, Cavalleri GL, Bautista LE, Smeeth L, Humphries SE, Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review. Am J Epidemiol. 2006;164(10):921–935. doi:10.1093/aje/kwj302
9. Кравченко Н. А., Ярмыш Н. В. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии. Цитология и генетика. 2008;42(4):69–81 [Kravchenko NA, Yarmysh NV. Regulation of expression of endothelial NO-synthase and dysfunction of the vascular endothelium in cardiovascular pathology. Tsitol Genet. 2008;42(4):69–81. In Russian].
10. Naber ChK, Frey UH, Oldenburg O, Brauck K, Eggebrecht H, Schmermund A et al. Relevance of the NOS 3 T-786C and G894T variants for cholinergic and adrenergic coronary vasomotor responses in man. Basic Res Cardiol. 2005;100(5):453–460. doi:10.1007/s00395-005-0530-y
11. Бебякова Н. А., Фадеева Н. А., Хромова А. В. Влияние полиморфизма –786T>C гена eNOS на параметры гемодинамики у девушек. Журнал медико-биологических исследований. 2018;6(3):205–214 [Bebyakova NA, Fadeeva NA, Khromova AV. Influence of polymorphism –786T>C of the eNOS gene on hemodynamic parameters in girls. Zhurnal Mediko-Biologicheskikh Issledovaniy = Journal of Biomedical Research. 2018;6(3):205–214. In Russian].
12. 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(4):271–278. doi:10.1159/000316063
13. Miyamoto Y, Saito Y, Nakayama M, Shimasaki Y, Yoshimura T, Yoshimura M et al. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a –786T>C mutation associated with coronary spastic angina. Hum Mol Genet. 2000;9(18):2629–2637. doi:10.1093/hmg/9.18.2629
14. Vecoli C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in cardiovascular disease. Vitam Horm. 2014;96:87–406. doi:10.1016/B978-0-12-800254-4.00015-5
15. Yaghoubi AR, Khaki-Khatibi F. T-786C singlenucleotide polymorphism (sNP) of endothelial nitric oxide synthase gene and serum level of vascular endothelial relaxant factor (VeRF) in nondiabetic patients with coronary artery disease. African J Biotechnol. 2012;11(93):15945–15949. doi:10.5897/AJB12.104
16. Casas JP, Bautista LE, Humphries SE, Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. Circulation. 2004;109(11):1359–1365. doi:10.1161/01.CIR.0000121357.76910.A3
17. Животовский Л. А. Статистические методы анализа частот генов в природных популяциях. Итоги науки и техники. Общая генетика. М.: ВИНТИ, 1983. 104 с. [Zhivotovsky LA. Statistical methods for analyzing gene frequencies in natural populations. Itogi Nauki i Tehniki. Obshhaya Genetika = Results of Science and technology. General Genetics. Moscow: VINITI, 1983. 104 p. In Russian].
18. Юрьев В. В., Симаходский А. С., Воронович Н. Н. Рост и развитие ребенка. СПб.: Питер, 2007. 272 с. [Yuryev VV, Simakhodsky AS, Voronovich NN. The growth and development of the child. St Petersburg: Peter, 2007. 272 p. In Russian].
19. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;1–98. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

20. Боровиков В. П. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов (2-е издание). СПб.: Питер, 2003. 688 с. [Borovikov VP. Statistics. The art of computer data analysis: for professionals (2nd Edition). St Petersburg: Peter; 2003. 688 p. In Russian].
21. ALFRED (Allele Frequency Database). Available et URL: <https://alfred.med.yale.edu/Alfred> (accessed 01.12.2022)
22. Database catalogs of single nucleotide polymorphisms (SNPedia). [Electronic resource]. Available et URL: <https://www.snpedia.com/index.php/SNPedia> (accessed 01.12.2022)
23. Кобалава Ж. Д., Колесник Э. Л., Троицкая Е. А. Современные европейские рекомендации по артериальной гипертензии: обновленные позиции и нерешенные вопросы. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(2):7–18 doi:10.32756/0869-5490-2019-2-7-18 [Kobalava ZhD, Kolesnik EL, Troitskaya EA. Modern European guidelines for arterial hypertension: updated positions and unresolved issues. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy. 2019;28(2):7–18. doi:10.32756/0869-5490-2019-2-7-18. In Russian].
24. Jia X, Sun C, Nambi V, Virani SS, Taffet G, Boerwinkle E et al. Midlife determinants of healthy cardiovascular aging: the atherosclerosis. Atherosclerosis. 2022;350:82–89. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.028
25. Солодков А. С., Сологуб Е. Б. Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная. М.: Спорт, 2015. 620 с [Solodkov AS, Sologub EB. Human physiology. General. Sports. Age. M.: Sport, 2015. 620 p. In Russian].
26. Гудков А. Б., Попова О. Н., Ефимова Н. В. Сезонные изменения показателей гемодинамики и резервных возможностей сердечно-сосудистой системы у уроженцев Европейского Севера 18–22 лет. Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: медико-биологические науки. 2013;3:35–44 [Gudkov AB, Popova ON, Efimova NV. Seasonal changes in hemodynamic parameters and reserve capacity of the cardiovascular system in natives of the European North aged 18–22 years. Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) Federal'nogo Universiteta. Seriya: Mediko-Biologicheskie Nauki = Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Biomedical Sciences. 2013;3:35–44. In Russian].
27. Tomas MT, Galan-Mercant A, Carnero EA, Fernandes B. Functional capacity and levels of physical activity in aging: a 3-year follow-up. Front Med (Lausanne). 2018;4:244. doi:10.3389/fmed.2017.00244
28. Казначеев В. П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука, 1980. 191 с. [Kaznacheev VP. Modern aspects of adaptation. Novosibirsk: Nauka, 1980. 191 p. In Russian].
29. Баранник И. А., Лавинская Н. Н., Святков Д. И., Леонтьева М. Н. Кластерный анализ системного кровообращения у практически здоровых мужчин молодого-среднего возраста. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2007;8(1):184–186 [Barannik IA, Lavinskaya NN, Svyatov DI, Leontieva MN. Cluster analysis of systemic circulation in apparently healthy young-middle-aged men. Vestnik Sankt-Peterburskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii im. I. I. Mechnikova = Bulletin of the St Petersburg State Medical Academy I. I. Mechnikov. 2007;8(1):184–186. In Russian].
30. Aronow WS. Cardiovascular system. Encyclopedia of gerontology. In: Birren JE, editor. Second Edition. Elsevier; 2007. p. 224–229. doi:10.1016/B0-12-370870-2/00029-9
31. Janić M, Lunder M, Šabovič M. Arterial stiffness and cardiovascular therapy. Biomed Res Int. 2014;2014:621437. doi:10.1155/2014/621437
32. Walker AE, Henson GD, Reihl KD, Morgan RG, Dobson PS, Nielson EI et al. Greater impairments in cerebral artery compared with skeletal muscle feed artery endothelial function in a mouse model of increased large artery stiffness. J Physiol. 2015;593(8):1931–1943. doi:10.1113/jphysiol.2014.285338
33. Isabelle M, Simonet S, Ragonnet C, Sansilvestri-Morel P, Clavreul N, Vayssettes-Courchay C et al. Chronic reduction of nitric oxide level in adult spontaneously hypertensive rats induces aortic stiffness similar to old spontaneously hypertensive rats. J Vasc Res. 2012;49(4):309–318. doi:10.1159/000337470
34. Савельев А. В. Онтологическое расширение теории функциональных систем. Журнал проблем эволюции открытых систем. 2005;2(7):101 [Saveliev AV. Ontological extension of the theory of functional systems. Zhurnal Problem Evolyutsii Otkrytykh Sistem = Journal of Problems in the Evolution of Open Systems. 2005;2(7):101. In Russian].

Информация об авторах

Аверьянова Инесса Владиславовна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией физиологии экстремальных состояний ФГБУН НИЦ «Арктика» ДВО РАН, ORCID: 0000-0002-4511-6782, e-mail: Inessa1382@mail.ru;

Безменова Ирина Николаевна — кандидат биологических наук, доцент, научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний ФГБУН НИЦ «Арктика» ДВО РАН, ORCID: 0000-0003-3251-5159, e-mail: lependina_bel@mail.ru.

Author information

Inessa V. Averyanova, Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, Head, Laboratory of the Physiology of Extreme Conditions, Scientific Research Center “Arktika”, Far East Branch, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-4511-6782, e-mail: Inessa1382@mail.ru;

Irina N. Bezmenova, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Researcher, Laboratory of Physiology of Extreme Conditions of the Scientific Research Center “Arktika”, Far East Branch, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-3251-5159, e-mail: lependina_bel@mail.ru.