

УДК 612.133:575.113

doi 10.17238/issn2308-3174.2015.4.107

ХРОМОВА Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, научный сотрудник отдела клинической медицины Центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск). Автор 45 научных публикаций, в т. ч. одной монографии

ФЕЛИКСОВА Ольга Михайловна, старший преподаватель кафедры медицинской биологии и генетики Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск). Автор 19 научных публикаций

КУБА Анастасия Александровна, аспирант кафедры медицинской биологии и генетики Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск). Автор 7 научных публикаций

БЕБЯКОВА Наталья Александровна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии и генетики Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск). Автор 183 научных публикаций, в т. ч. трех монографий

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ СТРУКТУРНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ ПРОМОТОРА ГЕНА NOS3 НА ПРОДУКЦИЮ ВАЗОАКТИВНЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ¹

В данной статье проведен анализ частоты встречаемости полиморфизма -786T>C гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) среди практически здоровых юношей в возрасте 18–22 лет, постоянно проживающих в условиях Европейского Севера. Выявлено, что наиболее редким аллельным вариантом полиморфизма является вариант CC. Данный вариант характерен для 11,2 % обследованных, что согласуется с общемировыми данными. У юношей с нормотонической реакцией сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку статистически значимой разницы в продукции вазоактивных эндотелиальных факторов в зависимости от полиморфизма -786T>C гена NOS3 выявлено не было. Наиболее неблагоприятным аллельным вариантом полиморфизма в отношении формирования периферической вазоконстрикции в ответ на физическую нагрузку является вариант CC. Среди лиц с генотипом CC у 57,9 % наблюдалась гипертоническая реакция при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой. При этом фоновые показатели индекса периферического сопротивления сосудов в покое значительно не различались у всех обследованных с гипертонической реакцией вне зависимости от генотипа и соответствовали норме. Среди всех лиц с гипертонической реакцией максимальные значения индекса периферического сопротивления сосудов после нагрузки были выявлены также у лиц с генотипом CC. Однако статистически значимой

¹Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и правительства Архангельской области в рамках регионального конкурса «Север» (научный проект №14-04-98823 «Ассоциации полиморфизмов в генах NOS3, EDN1, EDNRA, EDNRB с периферической вазоконстрикцией»).

разницы в продукции вазодилатора оксида азота (NO) в зависимости от генотипа выявлено не было, при этом наиболее низкий уровень NO наблюдался у лиц с генотипом СС. В то же время уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) и величина индекса NO/ЭТ-1 статистически значимо отличались у лиц с генотипом СС по сравнению с генотипами СТ и ТТ. Таким образом, у юношей с генотипом СС наблюдался сдвиг баланса продукции вазоактивных эндотелиальных факторов в сторону вазоконстрикции главным образом за счет повышения продукции ЭТ-1. В целом результаты исследования позволяют оценить гомозиготный вариант СС полиморфизма -786Т>С гена NOS3 как предиктор возникновения эндотелиальной дисфункции, формирования периферической вазоконстрикции и артериальной гипертензии в будущем.

Ключевые слова: полиморфизма -786Т>С гена NOS3, эндотелин-1, оксид азота, индекс периферического сопротивления.

Производство вазоактивных эндотелиальных факторов играет важнейшую роль в механизмах формирования тонуса периферических сосудов. В физиологических условиях у здоровых людей наблюдается динамическое равновесие между действием эндотелиальных прессорных и депрессорных систем, что позволяет поддерживать нормальный тонус периферических сосудов и обеспечивает адекватную циркуляцию в организме в целом. Ключевую роль в системе локальных вазодилаторов/вазоконстрикторов играет соотношение оксида азота (NO) к эндотелину-1 (ЭТ-1). Снижение продукции NO приводит к изменению реологических свойств крови, нарушению NO-зависимого расслабления артерий, а повышенный синтез ЭТ-1 ведет к вазоспазму, провоцируя тем самым формирование периферической вазоконстрикции и способствуя в дальнейшем возникновению артериальной гипертензии [1–4]. В ряде клинических работ [5, 6], посвященных изучению сердечно-сосудистой патологии, выявлены нарушения баланса продукции эндотелиальных вазодилаторов/вазоконстрикторов. Подобный дисбаланс выявлен и нами в ранее проведенных исследованиях [7] у практически здоровых юношей с гипертонической реакцией на нагрузку. При этом в доступной литературе мы не встретили данных об ассоциации структурной перестройки промотора гена NOS3 с продукцией NO и ЭТ-1 у практически здоровых лиц.

Ген NOS 3 кодирует фермент NO-синтазу 3-го типа, отвечающий за синтез оксида азота

клетками эндотелия. Ген NOS3 картирован и секвенирован. К настоящему времени в данном гене описано 11 полиморфизмов, но наиболее изученными являются полиморфизм 4a/4b 4 интрона, полиморфизм G894T 7 экзона и полиморфизм -786Т>С промотора гена NOS 3. В ряде исследований [8, 9], проведенных на больных людях, показано, что наличие полиморфизмов гена NOS3 ассоциировано с повышенным риском возникновения ИБС, инфаркта миокарда, различных нарушений проводимости сердца, лакунарным ишемическим инсультом и в ряде случаев сопровождается эндотелиальной дисфункцией. Полученные данные о роли функционально значимых полиморфизмов гена NOS3 систематизированы в ряде статей [10] и мета-обзоров по данной тематике [11, 12].

В связи с вышеизложенным целью данной работы явилось изучение влияния полиморфизма -786Т>С гена NOS 3 (rs2070744) на продукцию вазоактивных эндотелиальных факторов у практически здоровых юношей с различными типами гемодинамической реакции на нагрузку.

Материалы и методы. Всего было обследовано 170 юношей, постоянно проживающих в условиях Европейского Севера. Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст 18–22 года, отсутствие острых инфекционных и хронических соматических заболеваний. Критериями исключения из исследования являлись: наличие у обследуемых острых воспалительных заболеваний, хронических заболеваний внутренних органов, в т. ч. и в стадии

стойкой ремиссии, ожирения. В изучаемую выборку не включались лица, имеющие регулярные (два-три раза в неделю) физические нагрузки, т. к. систематические физические нагрузки динамического характера способствуют повышению эндотелий-зависимой релаксации сосудов [13, 14].

У всех юношей было проведено молекулярно-генетическое исследование. ДНК выделяли из клеток крови при помощи набора «ДНК-экспресс кровь» («Литех»). Генотипирование полиморфизма -786T>C в гене NOS3 проводили методом полимеразной цепной реакции на базе молекулярно-генетической лаборатории ЦНИЛ СГМУ с использованием реактивов фирмы «Литех» (Москва).

Оценку концентрации NO в сыворотке крови по суммарной концентрации стабильных метаболитов нитратов/нитритов проводили биохимическим методом с использованием набора «Total NO/Nitrite/Nitrate («R&D Systems», США)». Анализ плазменного содержания ЭТ-1 осуществляли 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 [15].

Тонус сосудов оценивался по данным периферической реовазографии с использованием индекса периферического сопротивления сосудов (ИПС). Для записи реовазограммы использовали многофункциональный диагностический компьютерный комплекс «Диастом-01». Тонус сосудов фиксировался до (ИПС 1) и после (ИПС 2) пробы с дозированной физической нагрузкой по Мартине-Кушелевскому [16] с выделением типов реакции сердечно-сосудистой системы.

Все участники исследования подписывали информированное согласие. Исследование одобрено Этическим комитетом СГМУ.

Статистическую обработку результатов производили с помощью пакета программы «SPSS 17». Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колгоморова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В случае ненормального распределения результаты представляли в виде медианы (Me) и первого и третьего квартилей (Q1 и Q3). Для попарного критерия использовали критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение. В результате молекулярно-генетического исследования были определены все аллели и генотипы изучаемого полиморфизма в промоторе гена NOS3, частоты которых не отклонялись от закона равновесия Харди-Вайнберга. Преобладающими генотипами являлись генотипы, содержащие дикий вариант изучаемого аллеля, а именно вариант T. Соотношение различных аллельных вариантов промотора гена NOS 3 (TT, TC, CC) у юношей было близким к таковому у европейцев [17] и распределялось следующим образом: 35,3, 53,5 и 11,2 %. Таким образом, наиболее редким являлся генотип CC, что согласуется с общемировыми данными [18, 19].

У лиц с генотипом CC выявлена наиболее низкая концентрация NO в сыворотке крови, однако статистически значимых различий в продукции этого эндотелиального вазодилататора у лиц с различными вариантами полиморфизма -786T>C промотора гена NOS3 выявлено не было (*табл. 1*).

При этом у больных с патологией сердечно-сосудистой системы ряд авторов [20, 21] выявил значительное (примерно в два раза) снижение продукции NO по сравнению со здоровыми лицами той же возрастной группы. Экспериментально было показано, что наличие аллеля C в положении 786 промотора гена NOS3 приводит к снижению его активности на 52 ± 11 %, что было подтверждено и в клиническом исследовании [22]. Таким образом, у лиц с генотипом CC генетически детерминирован низкий уровень экспрессии гена NOS3. С течением времени, вероятно, транскрипционная

**ПРОДУКЦИЯ ВАЗОАКТИВНЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ И ТОНУС СОСУДОВ
У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМИ АЛЛЕЛЬНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПОЛИМОРФИЗМА -786T>C ГЕНА NOS3,
ME (Q1; Q3)**

Показатель	Аллельный вариант генотипа			Значимость различий (p)
	СС	СТ	ТТ	
ЭТ-1, фмоль/мл	0,6588 (0,3453; 0,8421)	0,3464 (0,2448; 0,6250)	0,3878 (0,2950; 0,5708)	0,01 (СС-СТ) 0,91 (СТ-ТТ) 0,007 (СС-ТТ)
NO, мкмоль/л	19,57 (18,15; 22,62)	21,13 (18,55; 28,23)	21,73 (17,61; 28,63)	0,13 (СС-СТ) 0,75 (СТ-ТТ) 0,06 (СС-ТТ)
NO/ЭТ-1	29,3 (23,6; 63,6)	69,4 (38,4; 102,4)	58,9 (39,0; 100,4)	0,08 (СС-СТ) 0,99 (СТ-ТТ) 0,03 (СС-ТТ)
ИПС 1, у. е.	85,8 (80,9; 94,2)	86,6 (81,3; 90,1)	86,7 (81,8; 91,1)	0,44 (СС-СТ) 0,71 (СТ-ТТ) 0,06 (СС-ТТ)
ИПС 2, у. е.	101,6 (87,1; 108,0)	90,9 (83,3; 98,4)	92,5 (85,0; 102,5)	0,01 (СС-СТ) 0,21 (СТ-ТТ) 0,05 (СС-ТТ)

активность гена уменьшается, что приводит к снижению генерации NO и возникновению эндотелиальной дисфункции у лиц среднего и пожилого возраста.

Однако в нашем исследовании у лиц молодого возраста с генотипом СС продукция NO сохраняется на уровне, сопоставимом с таковым у лиц с генотипами СТ и ТТ, и позволяет поддерживать нормальный тонус периферических сосудов. Фоновые показатели ИПС в покое значительно не различаются у всех обследованных вне зависимости от генотипа и соответствуют норме (табл. 1).

При этом у юношей гомозиготных по аллелю С концентрация ЭТ-1 была статистически выше (примерно в два раза) и соответственно индекс NO/ЭТ-1 в два раза меньше, чем у лиц с генотипами СТ и ТТ (см. табл. 1), что говорит о сдвиге баланса продукции вазоактивных эндотелиальных факторов в сторону вазоконстрикции и позволяет оценивать данный генотип как предиктор возникновения эндотелиальной

дисфункции и формирования периферической вазоконстрикции.

Конституционально обусловленная склонность к периферической вазоконстрикции у лиц с генотипом СС была выявлена и при проведении функциональной пробы Мартине-Кушелевского. После проведения пробы с дозированной физической нагрузкой у лиц с данным генотипом ИПС был статистически выше по сравнению с гетерозиготами и дикими гомозиготами по полиморфизму -786T>C промотора гена NOS3.

При этом у юношей с генотипами СТ и ТТ в ответ на нагрузку преобладала нормотоническая реакция со стороны сердечно-сосудистой системы, в то время как у лиц с генотипом СС – гипертоническая (табл. 2).

Гипертоническая реакция на нагрузку у лиц с генотипами СС, СТ и ТТ была выявлена у 57,9, 25 и 16,5 % соответственно. В основе этой реакции лежит повышение периферического сопротивления, т. е. спазм артериол вместо их

Таблица 2

СТРУКТУРА ТИПОВ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ НА НАГРУЗКУ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛЛЕЛЬНОГО ВАРИАНТА ПОЛИМОРФИЗМА -786T>C ГЕНА NOS3, % чел.

Аллельный вариант генотипа	Гипертоническая реакция (n = 41)	Нормотоническая реакция (n = 129)
СС (n = 19)	57,9	42,1
СТ (n = 60)	25,0	75,0
ТТ (n = 91)	16,5	83,5

расширения. Таким образом, склонность лиц с генотипом СС к прессорным реакциям подтвердилась и при проведении теста с дозированной физической нагрузкой.

Результаты оценки биохимических показателей и молекулярно-генетических данных в зависимости от нормо- и гипертонического

типа реакции сосудов представлены в *табл. 3*.

У юношей с нормотонической реакцией разницы в изучаемых показателях в зависимости от полиморфизма -786T>C гена NOS3 выявлено не было. Среди лиц с гипертонической реакцией наиболее низкий уровень продукции NO, максимально высокий уровень ЭТ-1 и по-

Таблица 3

ПРОДУКЦИЯ ВАЗОАКТИВНЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ И ТОНУС СОСУДОВ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМИ АЛЛЕЛЬНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПОЛИМОРФИЗМА -786T>C ГЕНА NOS3 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ НА НАГРУЗКУ, МЕ (Q1; Q3)

Показатель	Гипертоническая реакция	Нормотоническая реакция	Значимость различий (p)
СС			
ЭТ-1, фмоль/мл	0,7599 (0,7060; 0,8830)	0,3144 (0,2653; 0,44630)	0,001
NO, мкмоль/л	19,29 (18,15; 21,88)	21,13 (18,15; 23,21)	0,61
NO/ЭТ-1	23,9 (23,0; 24,8)	67,5 (50,2; 82,80)	0,01
ИПС 1, у. е.	92,4 (86,1; 99,5)	80,9 (79,7; 81,5)	0,01
ИПС 2, у. е.	108,0 (104,2; 109,9)	86,7 (84,7; 87,8)	0,001
СТ			
ЭТ-1, фмоль/мл	0,6250 (0,4154; 1,0412)	0,3227 (0,2397; 0,4860)	0,001
NO, мкмоль/л	21,62 (19,80; 28,88)	21,13 (18,07; 27,55)	0,99
NO/ЭТ-1	48,3 (24,6; 60,8)	75,1 (49,8; 106,7)	0,03
ИПС 1, у. е.	90,1 (88,0; 96,3)	84,8 (80,5; 88,5)	0,01
ИПС 2, у. е.	101,0 (95,8; 111,80)	89,3 (83,1; 94,4)	0,001

Показатель	Гипертоническая реакция	Нормотоническая реакция	Значимость различий (p)
ТТ			
ЭТ-1, фмоль/мл	0,6021 (0,4120; 0,7500)	0,3642 (0,2677; 0,4367)	0,001
NO, мкмоль/л	21,73 (18,3; 25,9)	21,72 (17,6; 29,3)	0,45
NO/ЭТ-1	40,9 (26,3; 56,2)	61,0 (45,4; 105,4)	0,29
ИПС 1, у. е.	92,1 (85,7; 97,5)	85,6 (81,4; 89,7)	0,01
ИПС 2, у. е.	103,6 (100,5; 107,6)	89,4 (84,3; 95,3)	0,01

казатель ИПС после нагрузки наблюдались у юношей с генотипом СС. Минимальное значение индекса NO/ЭТ-1 также было выявлено у лиц с данным генотипом.

Заключение. Таким образом, в ходе проведенных исследований установлено, что наиболее неблагоприятным аллельным вариантом полиморфизма -786Т>С гена NOS3 в отношении формирования периферической вазоконстрикции в ответ на физическую нагрузку является вариант СС. Структурная перестройка зоны промотора гена NOS3 в положении 786, приводящая к полной утрате аллеля дикого типа (аллель Т), у лиц молодого возраста со-

провождается дисбалансом продукции вазоактивных эндотелиальных факторов главным образом за счет повышения продукции ЭТ-1. Вероятно, гомозиготный вариант полиморфизма -786Т>С гена NOS3 не только меняет уровень экспрессии самого гена NOS3, но и путем межгенных взаимодействий повышает уровень экспрессии гена EDN1, кодирующего синтез ЭТ-1.

Можно сделать вывод, что генотип СС промотора гена NOS3 (-786Т>С) обуславливает склонность к периферическому вазоспазму и является предрасполагающим фактором развития артериальной гипертензии.

Список литературы

1. Тихомирова И.А., Ослякова А.О. Влияние вазодилаторов на реологические свойства крови // Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Мед.-биол. науки. 2014. № 2. С. 63–69.
2. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология. 2001. № 2. С. 50–56.
3. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия // Вестн. ВГМУ. 2003. Т. 2, № 2. С. 5–15.
4. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях // Кардиология. 2005. № 2. С. 59–62.
5. Панасенко В.Г., Мироненко С.П., Караськов А.М., Пустоветова М.Г. Маркеры эндотелиальной дисфункции в динамике ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста // Медицина и образование в Сибири. 2011. № 6. URL: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=543> (дата обращения: 30.10.2015).
6. Денисов Е.Н., Маслова Н.В. Вазорегулирующая функция эндотелия при гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 2005. № 6. С. 28–31.
7. Куба А.А., Феликсова О.М., Хромова А.В. Маркеры вазоконстрикции у юношей // Ключови въпроси в съвременната наука 2012: материали за VIII междунар. науч. практ. конф. Т. 28. Биология. 2012. С. 49–51.

8. Чернова А.А., Никулина С.Ю., Третьякова С.С., Макимов В.Н., Воевода М.И., Чернов В.Н. Полиморфные аллельные варианты гена eNOS у больных с нарушениями проводимости сердца // Кардиология. 2014. № 10. С. 26–31.
9. Страмбовская Н.Н. Ассоциация полиморфных генетических маркеров с различными вариантами ишемического инсульта // Медицина и образование в Сибири. 2015. № 1. URL: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1635> (дата обращения: 30.10.2015).
10. Куба А.А., Никонова Ю.М., Феликсова О.М., Хромова А.В., Бебякова Н.А. Ассоциация генетического полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно-сосудистой патологией // Современ. проблемы науки и образования. 2015. № 3. URL: www.science-education.ru/123-17352 (дата обращения: 30.10.2015).
11. 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. P. 1359–1365.
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. Vol. 116, № 4. P. 271–278.
13. Green D.J., Maiorana A., O'Driscoll G.L., Taylor R. Effect of Exercise Training on Endothelium-Derived Nitric Oxide Function in Humans // J. Physiol. 2004. Vol. 561(Pt. 1). P. 1–25.
14. Осипенко А. Роль системы оксида азота в процессах адаптации организма к физическим нагрузкам // Наука в олимпийском спорте. 2014. № 1. С. 23–30.
15. 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.
16. Спортивная медицина: нац. рук. / гл. ред. С.П. Миронов, Б.А. Поляев, Г.А. Макарова. М., 2013. 1184 с.
17. 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 // Clin. Chem. 2003. № 49, № 3. P. 389–395.
18. 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.
19. Косьянкова Т.В. Гены синтазы оксида азота: полиморфизмы в сибирских популяциях и их функциональное значение: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2012. 22 с.
20. Метельская В.А., Оганов Р.Г., Евсиков Е.М., Теплова Н.В. Связь между уровнем оксида азота в сыворотке периферической крови и характером патологии сердечно-сосудистой системы и внутренних органов у больных первичной артериальной гипертензией // Рос. кардиолог. журн. 2011. № 4. С. 23–31.
21. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Досенко В.Е., Довгань Н.В., Мойбенко А.А. Распространенность, патогенетическое и прогностическое значение полиморфизма промотора гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острым коронарным синдромом // Укр. кардиолог. журн. 2005. № 4. С. 20–27.
22. Doshi A., Lesinski A.K., Binkley P.F. A Promoter Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Reduces Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression in Patients with Heart Failure // Circulation. 2006. Vol. 114, № 18. P. 802.

References

1. Tikhomirova I.A., Oslyakova A.O. Vliyaniye vazodilatorov na reologicheskie svoystva krovi [The Influence of Vasodilators on Rheological Properties of Blood]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Ser.: Mediko-biologicheskie nauki*, 2014, no. 2, pp. 63–69.
2. Gomazkov O.A. Endotelin v kardiologii: molekulyarnye, fiziologicheskie i patologicheskie aspekty [Endothelin in Cardiology: Molecular, Physiological and Pathological Aspects]. *Kardiologiya*, 2001, no. 2, pp. 50–56.
3. Manukhina E.B., Malyshev I.Yu. Rol' oksida azota v razviti i preduprezhdenii disfunktsii endoteliya [The Role of Nitric Oxide in the Development and Prevention of Endothelial Dysfunction]. *Vestnik VGMU*, 2003, vol. 2, no. 2, pp. 5–15.
4. Ostroumova O.D., Dubinskaya R.E. Disfunktsiya endoteliya pri serdechno-sosudistykh zabolovaniyakh [Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases]. *Kardiologiya*, 2005, no. 2, pp. 59–62.
5. Panasenko V.G., Mironenko S.P., Karas'kov A.M., Pustovetova M.G. Markery endotel'noy disfunktsii v dinamike ishemicheskoy bolezni serdtsa u lits molodogo vozrasta [Markers of Endothelial Dysfunction in Myocardial Ischemia Dynamics in Young People]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*, 2011, no. 6. Available at: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=543> (accessed 30 October 2015).

6. Denisov E.N., Maslova N.V. Vazoreguliruyushchaya funktsiya endoteliya prigipertonicheskoy bolezni i khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Vasoregulating Endothelial Function at Hypertension and Chronic Heart Failure]. *Kardiologiya*, 2005, no. 6, pp. 28–31.
7. Kuba A.A., Feliksova O.M., Khromova A.V. Markery vazokonstriksii u yunoshey [Markers of Vasoconstriction in Young Men]. *Klyuchovi v "prosi v s" vremennata nauka 2012: materialy za VIII mezhdunar. nauch. prakt. konf. T. 28. Biologiya [Key Issues in Modern Science 2012: Proc. 8th Int. Sci. Conf. Vol. 28. Biology]*. 2012, pp. 49–51.
8. Chernova A.A., Nikulina S.Yu., Tret'yakova S.S., Makimov V.N., Voevoda M.I., Chernov V.N. Polimorfnye allel'nye varianty gena eNOS u bol'nykh s narusheniyami provodimosti serdtsa [Polymorphic Allele Variants of eNOS Gene in Patients with Disorders of Cardiac Conduction]. *Kardiologiya*, 2014, no. 10, pp. 26–31.
9. Strambovskaya N.N. Assotsiatsiya polimorfnykh genicheskikh markerov s razlichnymi variantami ishemicheskogo insul'ta [Association of Polymorphic Genetic Markers with Various Options of Ischemic Stroke]. *Medsitsina i obrazovanie v Sibiri*, 2015, no. 1. Available at: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1635> (accessed 30 October 2015).
10. Kuba A.A., Nikonova Yu.M., Feliksova O.M., Khromova A.V., Bebyakova N.A. Assotsiatsiya geneticheskogo polimorfizma gena endotelial'noy sintazy oksida azota s serdechno-sosudistoy patologiyey [Association the Polymorphism of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Cardiovascular Diseases]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2015, no. 3. Available at: www.science-education.ru/123-17352 (accessed 30 October 2015).
11. 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, no. 109, pp. 1359–1365.
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, vol. 116, no. 4, pp. 271–278.
13. Green D.J., Maiorana A., O'Driscoll G.L., Taylor R. Effect of Exercise Training on Endothelium-Derived Nitric Oxide Function in Humans. *J. Physiol.*, 2004, vol. 561 (Pt. 1), pp. 1–25.
14. Osipenko A. Rol' sistemy oksida azota v protsessakh adaptatsii organizma k fizicheskim nagruzkam [The Role of Nitric Oxide in Human Adaptation to Physical Stress]. *Nauka v olimpiyskom sporte*, 2014, no. 1, pp. 23–30.
15. Lyamina S.V., Lyamina N.P., Senchikhin V.N., Dodina K.A. Endotelial'nye biomarkery – potensial'nye indikatory klinicheskogo techeniya arterial'noy gipertonii u patsientov molodogo vozrasta [Endothelial Biomarkers as Potential Indicators of the Clinical Course of Hypertension in Young Patients]. *Arterial'naya gipertenziya*, 2010, vol. 16, no. 3, pp. 261–265.
16. *Sportivnaya meditsina [Sports Medicine]*. Ed. by S.P. Mironov, B.A. Polyayev, G.A. Makarova. Moscow, 2013. 1184 p.
17. 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. *Clin. Chem.*, 2003, vol. 49, no. 3, pp. 389–395.
18. 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, no. 4, pp. 919–922.
19. Kosyankova T.V. *Geny sintaz oksida azota: polimorfizmy v sibirskikh populyatsiyakh i ikh funktsional'noe znachenie*: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk [Nitric Oxide Synthase Genes: Polymorphism in Siberian Populations and Their Functional Significance: Cand. Biol. Sci. Diss. Abs.]. Tomsk. 2012. 22 p.
20. Metel'skaya V.A., Oganov R.G., Evsikov E.M., Teplova N.V. Svyaz' mezhdu urovnem oksida azota v syvorotke perifericheskoy krovi i kharakterom patologii serdechno-sosudistoy sistemy i vnutrennikh organov u bol'nykh pervichnoy arterial'noy gipertenziey [Serum NO Levels, Cardiovascular Disease, and Concomitant Internal Pathology in Patients with Primary Arterial Hypertension]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*, 2011, no. 4, pp. 23–31.
21. Parkhomenko A.N., Lutay Ya.M., Dosenko V.E., Dovgan' N.V., Moybenko A.A. Rasprostranennost', patogeneticheskoe i prognosticheskoe znachenie polimorfizma promotora gena endotelial'noy NO-sintetazy u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom [Prevalence, Pathogenetic and Prognostic Value of Promoter Polymorphism of Endothelial NO-Synthase Gene in Patients with Acute Coronary Syndrome]. *Ukrainskiy kardiologicheskiy zhurnal*, 2005, no. 4, pp. 20–27.
22. Doshi A., Lesinski A.K., Binkley P.F. Abstract 3751: A Promoter Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Reduces Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression in Patients with Heart Failure. *Circulation*, 2006, vol. 114, no. 18, p. 802.

doi 10.17238/issn2308-3174.2015.4.107

Khromova Anna Vladimirovna

Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Feliksova Olga Mihailovna

Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Kuba Anastasiya Aleksandrovna

Postgraduate Student, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Bebyakova Natalya Aleksandrovna

Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

THE EFFECT OF STRUCTURAL ADJUSTMENT IN NOS3 GENE PROMOTER ON THE PRODUCTION OF ENDOTHELIUM-DERIVED VASOACTIVE FACTORS

The paper studied the incidence of -786T>C polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene among healthy young men aged 18–22 permanently living in the European North of Russia. It was revealed that the rarest polymorphic allele is CC. This variant was found in 11.2 % of the subjects, which is consistent with global data. In young men with normotensive response of the cardiovascular system to exercise, we found no statistically significant difference in the production of endothelium-derived vasoactive factors depending on -786T>C polymorphism in NOS3 gene. The worst polymorphic allele in terms of forming peripheral vasoconstriction in response to exercise is CC. Among the subjects with CC genotype, 57.9 % had hypertensive response to graduated exercise. The background index of peripheral vascular resistance at rest did not differ significantly among the subjects with hypertensive response regardless of the genotype and were normal. Among all the subjects with hypertensive response, the maximum peripheral resistance index after exercise was also found in CC genotype carriers. However, there was no statistically significant difference in the production of nitric oxide (NO) vasodilator depending on the genotype; while the lowest NO level was observed in the subjects with CC genotype. At the same time, the level of endothelin-1 (ET-1) and NO/ET-1 index in the subjects with CC genotype were statistically significantly different from those in CT and TT genotype carriers. Thus, the young men with CC genotype had a shift of balance in the production of endothelium-derived vasoactive factors towards vasoconstriction mainly due to increased production of ET-1. In general, the results allow us to consider the homozygous CC variant of -786T>C polymorphism in NOS3 gene as a predictor of endothelial dysfunction, peripheral vasoconstriction and arterial hypertension.

Keywords: -786T>C polymorphism of NOS3 gene, endothelin-1, nitric oxide, peripheral resistance index.

Контактная информация:

Хромова Анна Владимировна

адрес: 163000, г. Архангельск, Троицкий просп., д. 51;

e-mail: nadein@atknet.ru

Феликсова Ольга Михайловна

адрес: 163000, г. Архангельск, Троицкий просп., д. 51;

e-mail: felix2510@yandex.ru

Куба Анастасия Александровна

адрес: 163000, г. Архангельск, Троицкий просп., д. 51;

e-mail: ana-kuba@yandex.ru

Бебякова Наталья Александровна

адрес: 163000, г. Архангельск, Троицкий просп., д. 51;

e-mail: nbebyakova@mail.ru