

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА -786T>C ГЕНА eNOS НА ПАРАМЕТРЫ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕВУШЕК

Н.А. Бебякова, Н.А. Фадеева*, А.В. Хромова**

*Северный государственный медицинский университет
(г. Архангельск)

Рядом ученых выявлено наличие связи между генотипом по полиморфизму -786T>C гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), уровнем оксида азота (NO) и параметрами гемодинамики. Подобные исследования, проводимые среди женщин, как правило, включали лиц в возрасте постменопаузы, что не позволяет оценить роль определенного генотипа по данному полиморфизму в формировании факторов сердечно-сосудистого риска у женщин репродуктивного возраста. Цель работы – установить влияние полиморфизма -786T>C гена eNOS на параметры гемодинамики у практически здоровых девушек в возрасте 18–22 лет, постоянно проживающих в условиях Европейского Севера. У обследованных (116 человек) в фолликулярную фазу овариально-менструального цикла проводили генотипирование гена eNOS, определяли гемодинамические показатели до и после дозированной физической нагрузки: индекс периферического сопротивления сосудов (реографическим методом), артериальное давление, частоту сердечных сокращений, рассчитывали пульсовое, среднединамическое давление, определяли уровни NO и эстрадиола. Статистическую взаимосвязь между гемодинамическими показателями и вариантом генотипа по изучаемому полиморфизму гена eNOS оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. У всех обследованных уровень эстрадиола соответствует норме. У девушек с разными аллельными вариантами по полиморфизму -786T>C гена eNOS не выявлено различий в уровне NO. Однако результаты исследования гемодинамики позволяют сделать вывод, что генотип CC промотора гена eNOS (-786T>C) у девушек предрасполагает к гипертоническому типу реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку, обуславливает склонность к периферическому вазоспазму (более высокие значения индекса периферического сопротивления сосудов), более высоким показателям артериального давления в покое: систолического, диастолического и пульсового, что в дальнейшем при снижении влияния эстрогенов на кровеносные сосуды может привести к развитию артериальной гипертензии.

Ключевые слова: полиморфизм гена eNOS, оксид азота, факторы сердечно-сосудистого риска, индекс периферического сопротивления.

Ответственный за переписку: Бебякова Наталья Александровна, адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51; e-mail: nbebyakova@mail.ru

Для цитирования: Бебякова Н.А., Фадеева Н.А., Хромова А.В. Влияние полиморфизма -786T>C гена eNOS на параметры гемодинамики у девушек // Журн. мед.-биол. исследований. 2018. Т. 6, № 3. С. 205–213. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.3.205

Функциональные показатели сердечно-сосудистой системы зависят от многих факторов, в т. ч. и от уровня продукции эндотелием вазоактивных веществ. Модуляция функций эндотелиоцитов эстрогенами осуществляется посредством геномных и негеномных эффектов через α - и β -рецепторы эстрогенов [1], которые находятся на мембранах клеток эндотелия. Эстрогены участвуют в регуляции функции сосудистого эндотелия, способствуя синтезу оксида азота (NO) и простаглицлина, снижая содержание эндотелина-1 и уменьшая выработку тромбоксанов [2].

Важнейшим вазоактивным эндотелиальным фактором является NO, обладающий выраженным депрессорным действием на сосудистый тонус [3]. Синтез NO эндотелиоцитами осуществляется с участием фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). В гене, кодирующем данный фермент, выявлено несколько полиморфных сайтов, одним из наиболее изученных является полиморфизм -786T>C промотора гена eNOS [4]. Анализ связи данного полиморфизма с базальным уровнем NO, артериальной гипертензией (АГ) и повышенным сердечно-сосудистым риском показал противоречивые результаты [5, 6]. По мнению большинства авторов, наличие в генотипе аллеля С полиморфизма -786T>C гена eNOS сопровождается гипопродукцией NO [7–9]. Вследствие уменьшения синтеза NO ухудшается эндотелийзависимое расслабление сосудов, прежде всего мелких артерий мышечного типа, что запускает один из механизмов формирования АГ.

Известно, что у женщин до 40 лет АГ встречается значительно реже по сравнению с мужчинами этой же возрастной группы, что, вероятно, связано с протективным влиянием эстрогенов на сердечно-сосудистую систему у женщин репродуктивного возраста [10, 11]. В связи с этим большинство исследований, направленных на установление связи аллельного варианта полиморфизма -786T>C гена eNOS с риском возникновения сердечно-сосудистой патологии у женщин, выполнено на женщинах

в возрасте пре- и постменопаузы [12], на фоне значительного снижения уровня эстрогенов.

Таким образом, актуально исследование распространенности аллельных вариантов полиморфизма -786T>C гена eNOS и влияния данного полиморфизма на особенности функционирования сердечно-сосудистой системы у здоровых девушек.

Материалы и методы. Всего обследовано 116 практически здоровых девушек европейской расы в возрасте 18–22 лет, постоянно проживающих на территории Европейского Севера. В исследование включали девушек с устоявшимся регулярным (нормопонирующим) менструальным циклом. Исследование проводили в фолликулярную (5-7-й день) фазу овариально-менструального цикла, поскольку именно в эту фазу фолликул обеспечивает высокий уровень эстрогенов, необходимых для овуляции [13].

Критериями исключения из исследования являлись наличие у обследуемых острых воспалительных заболеваний, любых хронических заболеваний внутренних органов (в т. ч. и в стадии стойкой ремиссии), ожирения, отсутствие овуляции, уровень эстрадиола ниже 0,14 нмоль/л. Для исключения ановуляторного цикла у девушек проводили измерение базовой ректальной температуры в течение цикла. В изучаемую выборку не включали лиц, имеющих регулярные (2-3 раза в неделю) физические нагрузки, т. к. систематические физические нагрузки динамического характера способствуют повышению эндотелийзависимой релаксации сосудов [14].

Проводили молекулярно-генетическое исследование лейкоцитов, выделенных из периферической крови девушек. Генотипирование полиморфизма -786T>C в гене eNOS осуществляли методом пиросеквенирования с использованием тест-системы «Тоно-скрин» (профиль «Артериальная гипертензия») на секвенаторе «PyroMark Q24» («Qiagen», Германия) в лаборатории иммунологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера.

Оценку уровня 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). Уровень эстрадиола в плазме крови определяли иммуноферментным методом при помощи набора реагентов «Вектор-Бест» (Россия).

Тонус сосудов оценивали по данным периферической реовазографии с использованием индекса периферического сопротивления сосудов (ИПС). Для записи реовазограммы применяли многофункциональный диагностический компьютерный комплекс «Диастом-01». Для провокации возникновения периферической вазоконстрикции и выявления риска развития в дальнейшем АГ использовали пробу с дозированной физической нагрузкой по Мартине–Кушелевскому [15]. Тонус сосудов фиксировали до (ИПС 1) и после (ИПС 2) проведения данной пробы. Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы и определения типа реакции гемодинамики на нагрузку выявляли частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД). По данным артериального давления и ЧСС рассчитывали среднединамическое (СДД) и пульсовое артериальное (ПАД) давление. В качестве гемодинамических предикторов сердечно-сосудистого риска, согласно рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертонии, разработанным Европейским обществом гипертонии и Европейским кардиологическим обществом, рассматривали ПАД более 60 мм рт. ст. и нестабильность СДД при физической нагрузке (отклонение более 15 % от исходного значения) [16].

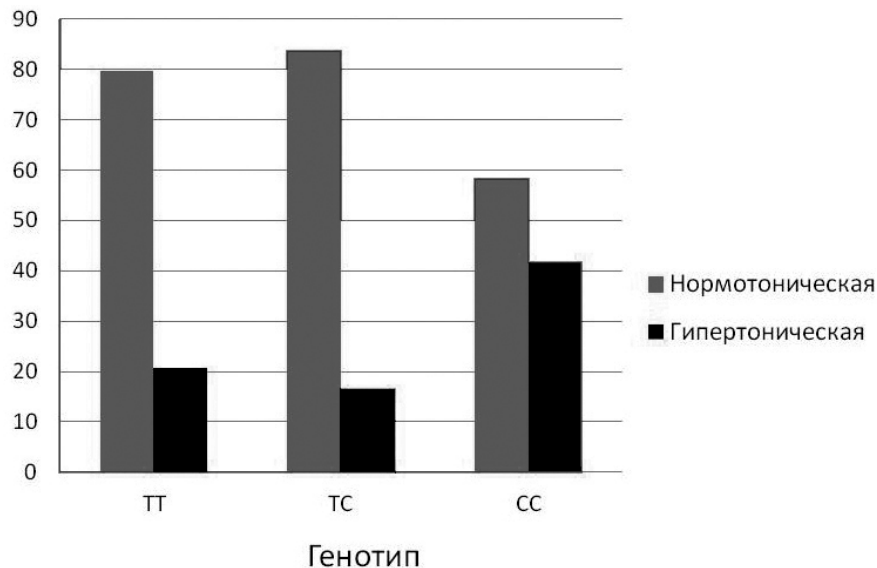
Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (с изме-

нениями 2000 года). Исследование одобрено этическим комитетом Северного государственного медицинского университета.

Статистическую обработку результатов производили с помощью программы «SPSS 17». Нормальность распределения оценивали с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. В случае ненормального распределения результаты представляли в виде медианы (*Me*) и первого и третьего квартилей (*Q1* и *Q3*). Для попарного сравнения использовали критерий Манна–Уитни. Статистическую взаимосвязь между количественными данными (прирост САД, ДАД, ПАД и СДД, ИПС) и вариантом генотипа по полиморфизму -786Т>С гена eNOS оценивали при помощи критерия χ^2 Пирсона. Данный показатель рассчитывали с использованием онлайн-калькулятора, размещенного на сайте medstatistic.ru. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты. Молекулярно-генетическое исследование позволило определить все аллели и генотипы изучаемого полиморфизма -786Т>С гена eNOS, частоты которых не отклонялись от закона равновесия Харди–Вайнберга. Преобладающими генотипами у девушек явились генотипы, содержащие дикий вариант изучаемого аллеля, а именно аллель Т (ТТ – 42 %, ТС – 48 %), а наиболее редким вариантом – генотип СС, выявленный только у 10 % обследованных. Частота встречаемости аллеля Т составила 0,67, а аллеля С – 0,33. Полученные результаты согласуются с данными, представленными в базе частот аллелей в популяциях людей для европейских групп (The Allele FREquency Database; <http://alfred.med.yale.edu>). Уровень эстрадиола у всех обследованных девушек соответствовал нормальным показателям и составил в среднем по группе $0,259 \pm 0,013$ нмоль/л.

Преобладающим типом гемодинамической реакции на нагрузку у девушек явилась нормотоническая реакция вне зависимости от генотипа по полиморфизму -786Т>С гена eNOS. При этом у девушек с генотипом СС гипертоническая реакция на нагрузку фиксировалась



Распределение типов гемодинамической реакции на нагрузку у девушек с разными аллельными вариантами полиморфизма -786T>C гена eNOS, %

значительно чаще по сравнению с другими генотипами (см. рисунок).

ИПС у девушек, как до нагрузки, так и после нее, не выходил за пределы нормы и не зависел от генотипа по изучаемому полиморфизму (см. таблицу). Однако индивидуальный анализ выявил, что высокий ИПС (более 90 у. е.) наблюдался: до нагрузки – у 25 % лиц с генотипом СС, у 31 % с генотипом ТС и у 30 % с генотипом ТТ, после нагрузки – у 50, 32 и 30 % лиц соответственно.

Анализ показателей артериального давления в покое и после нагрузки показал (см. таблицу), что у девушек с генотипом СС наблюдались более высокие, но не выходящие за пределы нормы значения САД и ДАД, чем у девушек с генотипами ТС и ТТ. ПАД в покое и после проведения пробы Мартине–Кушелевского у девушек с различными генотипами по полиморфизму -786T>C гена eNOS практически не выходило за пределы нормы, что свидетельствует об адекватном выполнении сердцем насосной функции. Од-

нако индивидуальный анализ выявил, что до нагрузки высокое ПАД (более 60 мм рт. ст.), рассматриваемое как фактор сердечно-сосудистого риска, наблюдалось у 12 % девушек с генотипом СС и лишь у 3 % девушек с генотипами СТ и ТТ.

Исследование СДД в покое выявило более высокие показатели у девушек с генотипом СС, наблюдались статистически значимые различия между генотипами СС и ТС, в то время как после дозированной физической нагрузки статистически значимых различий не установлено. У большинства девушек вне зависимости от генотипа по полиморфизму -786T>C гена eNOS не выявлено нестабильности СДД на фоне нагрузки (изменение этого параметра гемодинамики после нагрузки не превышало 15 % от исходного), статистической взаимосвязи с генотипом по данному показателю отмечено не было ($\chi^2 = 5,18$; $p \geq 0,05$).

Уровень NO в сыворотке крови у девушек с разными аллельными вариантами по изучае-

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕВУШЕК С РАЗНЫМИ АЛЛЕЛЬНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПОЛИМОРФИЗМА -786Т>С ГЕНА eNOS, *Me (Q1; Q3)*

Показатель	Генотип			Значимость различий
	ТТ (1)	ТС (2)	СС (3)	
<i>Состояние покоя</i>				
САД, мм рт. ст.	115 (112; 121)	112 (108; 119)	120 (111; 129)	$p_{1-2} = 0,31$ $p_{2-3} = \mathbf{0,03}$ $p_{1-3} = 0,11$
ДАД, мм рт. ст.	71 (66; 75)	72 (66; 77)	74 (70; 85)	$p_{1-2} = 0,38$ $p_{2-3} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,07$
ПАД, мм рт. ст.	58 (36; 67)	51 (34; 67)	51 (34; 69)	$p_{1-2} = \mathbf{0,04}$ $p_{2-3} = 0,13$ $p_{1-3} = 0,80$
СДД, мм рт. ст.	86 (81; 89)	85 (80; 101)	89 (86; 95)	$p_{1-2} = 0,31$ $p_{2-3} = \mathbf{0,03}$ $p_{1-3} = 0,11$
ИПС, у. е.	82 (75; 92)	84 (77; 90)	83 (78; 90)	$p_{1-2} = 0,53$ $p_{2-3} = 0,88$ $p_{1-3} = 0,64$
<i>Проба с дозированной физической нагрузкой (спустя 3 мин)</i>				
САД, мм рт. ст.	132 (116; 142)	130 (113; 142)	134 (116; 145)	$p_{1-2} = 0,73$ $p_{2-3} = 0,56$ $p_{1-3} = 0,69$
ДАД, мм рт. ст.	72 (67; 78)	76 (70; 81)	75 (69; 81)	$p_{1-2} = 0,06$ $p_{2-3} = 0,66$ $p_{1-3} = 0,47$
ПАД, мм рт. ст.	58 (36; 67)	51 (40; 67)	52 (47; 69)	$p_{1-2} = 0,13$ $p_{2-3} = 0,53$ $p_{1-3} = 0,65$
СДД, мм рт. ст.	93 (83; 97)	94 (87; 101)	94 (85; 100)	$p_{1-2} = 0,39$ $p_{2-3} = 0,32$ $p_{1-3} = 0,50$
ИПС, у. е.	82 (76; 91)	86 (81; 94)	90 (81; 103)	$p_{1-2} = 0,17$ $p_{2-3} = 0,37$ $p_{1-3} = 0,31$

тому полиморфизму гена eNOS не различался, *Me (Q1; Q3)*: для генотипа ТТ – 13,2 (9,4; 17,0) ммоль/л; ТС – 15,4 (12,5; 18,2) ммоль/л; СС – 16,9 (13,8; 24,2) ммоль/л ($p > 0,05$).

Обсуждение. Полученные результаты анализа частоты встречаемости полиморфизма -786Т>С гена eNOS (частота аллеля С = 0,33) согласуются с данными, представленными в

базе частот аллелей в популяциях людей для европейских групп. В европейских популяциях частота аллеля С колеблется от 0,296 до 0,420, в то время как в азиатских популяциях аллель С встречается в интервале от 0,058 до 0,138, а в африканских – от 0,047 до 0,093 (The Allele Frequency Database; <http://alfred.med.yale.edu>).

В ранее выполненных исследованиях с участием практически здоровых юношей, постоянно проживающих на территории Европейского Севера, установлена негативная роль генотипа СС полиморфизма -786Т>С гена eNOS в формировании периферической вазоконстрикции и других факторов сердечно-сосудистого риска [9]. В то же время анализ результатов исследования факторов сердечно-сосудистых рисков у девушек, проживающих в этих же условиях, не выявил однозначно негативного влияния генотипа СС полиморфизма -786Т>С гена eNOS на параметры функционирования сердечно-сосудистой системы. Более высокие значения ИПС, совпадающие с верхней границей нормы, у девушек с генотипом СС после пробы с физической нагрузкой свидетельствуют о том, что генотип СС промотора гена eNOS (-786Т>С) у них обуславливает склонность к периферическому вазоспазму. Обращает на себя внимание значительно большая частота встречаемости в группе девушек с генотипом СС такого фактора сердечно-сосудистого риска, как ПАД, превышающее 60 мм рт. ст. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии, разработанным Европейским обществом гипертензии и Европейским кардиологическим обществом [16], ПАД более

60 мм рт. ст. является одним из ведущих предикторов сердечно-сосудистого риска, способствующих формированию и прогрессу АГ, ишемической болезни сердца и повышению сердечно-сосудистой смертности в более старших возрастных группах [17].

Имеются литературные данные, что аллель С полиморфизма -786Т>С гена eNOS приводит к гипопродукции NO [7–9]. В данном исследовании наличие в генотипе аллеля С изучаемого полиморфизма не приводило к депрессии синтеза NO, что связано с наличием у женщин механизма активации эстрогенами синтеза эндотелийзависимых вазодилататоров, в т. ч. и NO [1]. Влияние эстрогенов приводит к кратковременному расширению сосудов за счет повышения концентрации NO, путем активации фермента eNOS. Известно, что прямое фосфорилирование эстрогеновых рецепторов обеспечивает передачу сигнала через протеинкиназные каскады, приводящие к активации фермента eNOS [1].

Таким образом, генотип СС полиморфизма -786Т>С гена eNOS у девушек сопровождается исходно более высоким уровнем САД, ДАД, ПАД и ИПС, что в дальнейшем, при снижении влияния эстрогенов на кровеносные сосуды, может привести к развитию АГ. У женщин, находящихся в постменопаузе, уменьшается число и снижается активность эстрогеновых рецепторов в стенках сосудов, что ослабляет вазодилатационную функцию эндотелия [18] и способствует фенотипическому проявлению генетически предопределенных нарушений механизмов регуляции артериального давления.

Список литературы

1. Сметник В.П., Сметник А.А. Женские половые гормоны и сердечно-сосудистая система // Мед. совет. 2011. № 3-4. С. 40–45.
2. Пустоветова М.Г., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Кудлай О.А. Состояние эндотелиальных факторов регуляции тонуса сосудов при артериальной гипертензии у женщин с гиперхолестеринемией в постменопаузальном периоде // Бюл. СО РАМН. 2011. Т. 31, № 1. С. 69–73.
3. Гайнуллина Д.К., Кирюхина О.О., Тарасова О.С. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия // Успехи физиол. наук. 2013. Т. 44, № 4. С. 88–102.

4. Naber Ch.K., Frey U.H., Oldenburg O., Brauck K., Eggebrecht H., Schmermund A., Baumgart D., Erbel R., Siffert W., Heusch G. Relevance of the NOS3 T-786C and G894T Variants for Cholinergic and Adrenergic Coronary Vasomotor Responses in Man // *Basic Res. Cardiol.* 2005. Vol. 100, iss. 5. P. 453–460.

5. Niu W., Qi Y. An Updated Meta-Analysis of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene: Three Well-Characterized Polymorphisms with Hypertension // *PLoS One.* 2011. Vol. 6, № 9. Art. № e24266.

6. 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 // *Соврем. проблемы науки и образования.* 2015. № 3. URL: <http://www.science-education.ru/123-17352> (дата обращения: 07.07.2018).

7. Досенко В.Є., Загорій В.Ю., Мойбенко О.О., Пархоменко О.М. Патологічні аспекти генетичного поліморфізму ендотеліальної NO-синтази // *Фізіол. журн.* 2002. Т. 48, № 6. С. 86–102.

8. Song J., Yoon Y., Park K.U., Park J., Hong Y.J., Hong S.H., Kim J.Q. Genotype-Specific Influence on Nitric Oxide Synthase Gene Expression, Protein Concentrations, and Enzyme Activity in Cultured Human Endothelial Cells // *Clin. Chem.* 2003. Vol. 49, № 6, pt. 1. P. 847–852.

9. Хромова А.В., Феликсова О.М., Куба А.А., Бебякова Н.А. Анализ влияния структурной перестройки промотора гена NOS3 на продукцию вазоактивных эндотелиальных факторов // *Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Мед.-биол. науки.* 2015. № 4. С. 107–115.

10. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2012. № 11(4). С. 101–104.

11. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Колода Ю.А. Центральные и гуморальные механизмы формирования артериальной гипертензии у женщин // *Систем. гипертензии.* 2015. Т. 12, № 1. С. 76–82.

12. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И., Кожухов С.Н., Скаржевский А.А., Досенко В.Е., Мойбенко А.А. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острыми коронарными синдромами // *Медицина неотлож. состояний.* 2014. № 3(58). С. 45–54.

13. Леонова З.А., Флоренсов В.В. Синтез и функции женских половых гормонов // *Сиб. мед. журн.* 2013. № 2. С. 10–13.

14. Green D.J., Maiorana A., O'Driscoll G., Taylor R. Effect of Exercise Training on Endothelium-Derived Nitric Oxide Function in Humans // *J. Physiol.* 2004. Vol. 561, pt. 1. P. 1–25.

15. Алексанянц Г.Д., Бурмакова Г.М., Ваваев А.В., Выходец И.Т., Гольдберг Н.Д., Гуревич Т.С., Деревоедов А.А. Спортивная медицина: нац. рук. / под ред. С.П. Миронова, Б.А. Поляева, Г.А. Макаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1184 с.

16. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31, № 7. P. 1281–1357.

17. Остроумова О.Д., Галеева Н.Ю. Новые тенденции в лечении артериальной гипертензии 2013 года: ренессанс пульсового АД // *Систем. гипертензии.* 2014. Т. 11, № 1. С. 52–56.

18. Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E., Wu L., Barad D., Barnabei V.M., Ko M., LaCroix A.Z., Margolis K.L., Stefanick M.L. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause // *JAMA.* 2007. Vol. 297, № 13. P. 1465–1477.

References

1. Smetnik V.P., Smetnik A.A. Zhenskies polovye gormony i serdechno-sosudistaya sistema [Female Sex Hormones and Cardiovascular System]. *Meditinskiy sovet*, 2011, no. 3-4, pp. 40–45.

2. Pustovetova M.G., Berezikova E.N., Shilov S.N., Kudlay O.A. Sostoyanie endotelial'nykh faktorov regulyatsii tonusa sosudov pri arterial'noy gipertenzii u zhenshchin s giperkholesterinemiei v postmenopauzal'nom periode [State of Endothelial Factors of Vascular Tone Regulation Under Arterial Hypertension at Women with Hypercholesterinemia in Postmenopausal Period]. *Byulleten' SO RAMN*, 2011, vol. 31, no. 1, pp. 69–73.

3. Gaynullina D.K., Kiryukhina O.O., Tarasova O.S. Oksid azota v endotelii sudov: regulatsiya produktsii i mekhanizmy deystviya [Nitric Oxide in Vascular Endothelium: Control of Production and Mechanisms of Action]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, 2013, vol. 44, no. 4, pp. 88–102.
4. Naber Ch.K., Frey U.H., Oldenburg O., Brauck K., Eggebrecht H., Schmermund A., Baumgart D., Erbel R., Siffert W., Heusch G. Relevance of the NOS3 T-786C and G894T Variants for Cholinergic and Adrenergic Coronary Vasomotor Responses in Man. *Basic Res. Cardiol.*, 2005, vol. 100, iss. 5, pp. 453–460.
5. Niu W., Qi Y. An Updated Meta-Analysis of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene: Three Well-Characterized Polymorphisms with Hypertension. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 9. Art. no. e24266.
6. 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 Between the Polymorphism of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Cardiovascular Diseases]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, 2015, no. 3. Available at: <http://www.science-education.ru/123-17352> (accessed 7 July 2018).
7. Dosenko V.C., Zagoriy V.Yu., Moybenko O.O., Parkhomenko O.M. Patofiziologichni aspekti geneticheskogo polimorfizmu endotelial'noi NO-sintazy [Pathophysiological Aspects of Endothelial NO-Synthase Genetic Polymorphism]. *Fiziologichnyy zhurnal*, 2002, vol. 48, no. 6, pp. 86–102.
8. Song J., Yoon Y., Park K.U., Park J., Hong Y.J., Hong S.H., Kim J.Q. Genotype-Specific Influence on Nitric Oxide Synthase Gene Expression, Protein Concentrations, and Enzyme Activity in Cultured Human Endothelial Cells. *Clin. Chem.*, 2003, vol. 49, no. 6, pt. 1, pp. 847–852.
9. Khromova A.V., Feliksova O.M., Kuba A.A., Bebyakova N.A. Analiz vliyaniya strukturnoy perestroyki promotora gena NOS3 na produktsiyu vazoaktivnykh endotelial'nykh faktorov [The Effect of Structural Adjustment in NOS3 Gene Promoter on the Production of Endothelium-Derived Vasoactive Factors]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Ser.: Mediko-biologicheskie nauki*, 2015, no. 4, pp. 107–115.
10. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Gendernyye razlichiya kardiovaskulyarnoy patologii [Gender Specifics of Cardiovascular Pathology]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2012, no. 11, pp. 101–104.
11. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Rodionova Yu.N., Koloda Yu.A. Tsentral'nye i gumoral'nye mekhanizmy formirovaniya arterial'noy gipertenzii u zhenshchin [Central and Humoral Mechanisms for Arterial Hypertension in Women]. *Sistemnyye gipertenzii*, 2015, vol. 12, no. 1, pp. 76–82.
12. Parkhomenko A.N., Lutay Ya.M., Irkin O.I., Kozhukhov S.N., Skarzhhevskiy A.A., Dosenko V.E., Moybenko A.A. Kliniko-prognosticheskoe znachenie polimorfizma gena endotelial'noy NO-sintetazy u bol'nykh s ostrymi koronarnymi sindromami [Clinical and Prognostic Value of Endothelial NO-Synthetase Gene Polymorphism in Patients with Acute Coronary Syndromes]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*, 2014, no. 3, pp. 45–54.
13. Leonova Z.A., Florensov V.V. Sintez i funktsii zhenskikh polovykh gormonov [Synthesis and Functions of Female Sex Hormones]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 2013, no. 2, pp. 10–13.
14. Green D.J., Maiorana A., O'Driscoll G., Taylor R. Effect of Exercise Training on Endothelium-Derived Nitric Oxide Function in Humans. *J. Physiol.*, 2004, vol. 561, pt. 1, pp. 1–25.
15. Aleksanyants G.D., Burmakova G.M., Vavaev A.V., Vykhodets I.T., Gol'dberg N.D., Gurevich T.S., Derevodov A.A. *Sportivnaya meditsina* [Sports Medicine]. Moscow, 2013. 1184 p.
16. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*, 2013, vol. 31, no. 7, pp. 1281–1357.
17. Ostroumova O.D., Galeeva N.Yu. Novyye tendentsii v lechenii arterial'noy gipertonii 2013 goda: renessans pul'sovogo AD [New Trends in the Treatment of Hypertension in 2013: The Renaissance of Pulse Pressure]. *Sistemnyye gipertenzii*, 2014, vol. 11, no. 1, pp. 52–56.
18. Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E., Wu L., Barad D., Barnabei V.M., Ko M., LaCroix A.Z., Margolis K.L., Stefanick M.L. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause. *JAMA*, 2007, vol. 297, no. 13, pp. 1465–1477.

*Natal'ya A. Bebyakova**, *Natal'ya A. Fadeeva**, *Anna V. Khromova**

*Northern State Medical University
(Arkhangelsk, Russian Federation)

INFLUENCE OF -786T>C POLYMORPHISM OF eNOS GENE ON HAEMODYNAMIC PARAMETERS IN WOMEN AGED 18–22 YEARS

A number of studies have revealed a correlation between the genotype of -786T>C polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene, the level of nitric oxide (NO), and haemodynamic parameters. Such research involving women usually focused on pre- and postmenopausal subjects, which made it impossible to evaluate the role of a particular genotype of this polymorphism in the formation of cardiovascular risk factors in women of reproductive age. This paper aimed to reveal the influence of -786T>C polymorphism of eNOS gene on haemodynamic parameters in apparently healthy women ($n = 116$) aged 18–22 years permanently living in the European North of Russia. During the follicular phase of the ovarian/menstrual cycle, genotyping of the eNOS gene was performed and haemodynamic parameters before and after graded physical exercises were determined, including the following: peripheral resistance (by the rheographic method), arterial blood pressure, heart rate, pulse pressure and average dynamic pressure, as well as NO and oestradiol levels. The statistical correlation between haemodynamic parameters and the genotype variant of the eNOS gene polymorphism under study was evaluated using Pearson's χ^2 test. In all of the subjects, the level of oestradiol was normal. The same NO level was revealed in women with different allelic variants of -786T>C polymorphism of eNOS gene. However, our analysis of haemodynamics indicates that the CC genotype of eNOS gene promoter (-786T>C) in young women predisposes them to the hypertonic type of cardiovascular system response to physical stress and makes them susceptible to peripheral vasospasm (higher peripheral resistance index) and higher levels of arterial (systolic, diastolic and pulse) pressure at rest, which in the future, with the lessening effect of oestrogens on the blood vessels, can lead to the development of arterial hypertension.

Keywords: *eNOS gene polymorphism, nitric oxide, cardiovascular risk factors, peripheral resistance.*

Поступила 27.02.2018
Received 27 February 2018

Corresponding author: Natal'ya Bebyakova, *address:* prosp. Troitskiy 51, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation; *e-mail:* nbebyakova@mail.ru

For citation: Bebyakova N.A., Fadeeva N.A., Khromova A.V. Influence of -786T>C Polymorphism of eNOS Gene on Haemodynamic Parameters in Women Aged 18–22 Years. *Journal of Medical and Biological Research*, 2018, vol. 6, no. 3, pp. 205–213. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.3.205