

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФИЗМА T786C ГЕНА eNOS

Жадько Д. Д., Зинчук В. В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Взаимосвязь между полиморфизмом T786C гена eNOS и функциональным состоянием организма изучена недостаточно.

Цель работы. Установление ассоциации между полиморфизмом T786C и функциональным состоянием организма.

Материал и методы. Участники исследования – здоровые добровольцы мужского пола (n=117). Определяли полиморфный вариант гена eNOS по локусу T786C. Оценивали физическое и функциональное состояние организма. Результаты обрабатывали общепринятыми статистическими методами.

Результаты. У лиц с генотипом TT диастолическое давление на 4,2 и 5,2% ниже в сравнении с генотипами TC и CC, соответственно. Среднее динамическое давление при генотипе TT на 2,7 и 3,1% меньше, чем при генотипах TC и CC. Периферическое сосудистое сопротивление при доминантном генотипе на 14,7% меньше, чем при рецессивном. Значения индекса Кердо и сердечного индекса у лиц, имеющих аллель C, статистически значимо ниже в сравнении с испытуемыми с генотипом TT.

Выводы. Выявлена ассоциация полиморфизма T786C с функциональным состоянием организма. Представляется целесообразным изучение формирования кислородзависимых процессов с учетом данного полиморфизма.

Ключевые слова: полиморфизм T786C, функциональное состояние организма.

Для цитирования: Жадько, Д. Д. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы с учетом полиморфизма T786C гена eNOS / Д. Д. Жадько, В. В. Зинчук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 6. С. 637-643. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-6-637-643>

Введение

Физические и функциональные возможности организма человека в значительной степени обусловлены генетическими факторами. В спортивной деятельности существует ограничение на улучшение результатов, которое можно получить только за счет тренировок. Выход на высокий уровень подготовки во многом возможен только благодаря унаследованным качествам [1].

Адаптация к несоответствию между потребностями тканей в O₂ и его потреблением имеет определенные физиологические особенности из-за кинетики связывания кислорода в крови и специфической S-образной формы кривой диссоциации гемоглобина [2]. Вместе с тем на адаптивные реакции организма к гипоксии влияют и другие факторы. В первую очередь это функциональные возможности дыхательной и сердечно-сосудистой системы, особенности физического развития (жизненная ёмкость легких, антропометрические показатели) [3]. При снижении концентрации O₂ в артериальной крови одним из механизмов уровня кислорода является гипоксическая вазодилатация [4].

Моноксид азота (NO), являясь сигнальной и эффекторной молекулой, опосредующей реакцию организма на гипоксию, обладает уникальными вазодилаторными свойствами, обеспечивающими улучшение кровотока, снабжение рабочих органов кислородом, модуляцию энергетического метаболизма и стимулирование использования альтернативных путей энергообмена [5]. Однонуклеотидный полиморфизм T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) модулирует активность фермента

eNOS и влияет на образование базального NO [6]. В литературе неоднократно предпринимались попытки выяснить ассоциации между данным полиморфным вариантом и показателями артериального давления, функционального состояния организма и ряда антропометрических параметров.

Так, в работе Zintzaras E. et al. [7] оценивалась взаимосвязь данного полиморфного локуса с развитием артериальной гипертензии, при этом результаты исследования не выявили статистически значимых корреляций. Однако в сообщении Tanus-Santos J. E., Casella-Filho A. [8] авторы заключают, что генетически опосредованный эффект на артериальное давление следует рассматривать не в рамках одного полиморфизма, а во взаимосвязи с другими полиморфными вариантами. Спустя три года были опубликованы данные о том, что отдельные гаплотипы локусов T786C, G894T, 4a/4b гена eNOS могут участвовать в развитии гипертензии [9].

В ряде работ оценивалась частота аллельного полиморфизма T786C у лиц с избыточной массой тела [10, 11]. Однако эффект данного полиморфного локуса на антропометрические показатели и физический потенциал человека изучен недостаточно полно. Цель исследования – установление ассоциации между полиморфизмом T786C и функциональным состоянием организма.

Материал и методы

Экспериментальная часть работы проведена при участии добровольцев мужского пола (n=117). Отбор испытуемых проходил с учетом возраста, состояния здоровья и физической активности. Возраст участников исследования

составил от 18 до 24 лет. Все испытуемые по состоянию здоровья и физического развития относились к основной медицинской группе и получали допуск к участию в исследовании после прохождения процедуры медицинского обследования, включавшего сбор анамнеза, антропометрические измерения, осмотр врачом-терапевтом. Исследование одобрено комитетом по биоэтике Гродненского государственного медицинского университета, все участники подписали письменное информированное согласие.

Определение полиморфизма T786C. Определение полиморфного варианта гена eNOS по локусу T786C проводили методом полимеразной цепной реакции с детекцией результата в режиме реального времени. Выделение ДНК осуществлялось набором реагентов «ДНК-экспресс-кровь» («Литех», РФ), предназначенным для выделения геномной ДНК из лейкоцитов цельной венозной крови. Выявление полиморфного варианта гена проводили с помощью набора реактивов производства «Синтол» (РФ). Набор реагентов состоял из нескольких компонентов, включающих Taq ДНК-полимеразу, разбавитель, 2,5-кратную реакционную смесь с двумя аллель-специфичными зондами, помеченными разными флуорофорами. Рабочую реакционную смесь готовили согласно инструкции производителя, исходя из количества исследуемых образцов, а также трех положительных и отрицательного контролей. Амплификацию исследуемого локуса ДНК проводили на амплификаторе Rotor Gene-Q («Qiagen», Германия). Дискриминацию аллелей осуществляли средствами программного обеспечения амплификатора, в основе которых лежит зависимость интенсивности флуоресценции соответствующего красителя и количество копий исследуемого участка гена. В ходе анализа полученных результатов проверяли соответствие контрольных генотипов заявленным.

Изучение функционального состояния организма. Оценивалась масса тела (МТ) на медицинских весах, длина тела (ДТ). Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле $МТ/ДТ^2$, площадь тела – по формуле Дюбуа. Мышечную силу кистей рук измеряли с помощью динамометра ДРП-90, измеряли окружность грудной клетки на вдохе (ОГКвд), выдохе (ОГКвыд) и в покое (ОГКп). Определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС) на лучевой артерии пальпаторно, систолическое (Рс) и диастолическое (Рд) артериальное давление – методом Н.С. Короткова. Рассчитывали пульсовое давление (Рп) по формуле $Рп=Рс-Рд$; $Рср$ – по формуле среднее динамическое давление как $Рср = Рд+0,42 \times Рп$. Оценивали минутный объем кровообращения (МОК) непрямым способом Лилье-Штрандера и Цандера по формуле $МОК = ((Рс-Рд) \times 160 / (Рд + 1/3 \times (Рс-Рд))) \times ЧСС$ [12]. Ударный объем вычисляли по формуле $МОК/ЧСС$, сердечный индекс как соотношение $МОК/площадь\ тела$, коэффициент экономичности кровообращения как $КЭЖ=Рп \times ЧСС$. Общее периферическое сопротивление сосудов вычисляли по формуле

$(Рср \times 1333 \times 60) / МОК$, показатель кровоснабжения тканей как $МОК/масса\ тела$. Рассчитывали индекс Кердо по формуле $(1 - Рд/ЧСС) \times 100$, а также индекс Робинсона = $(Рс \times ЧСС) / 100$. Коэффициент выносливости считали как $ЧСС \times 10 / Рп$ (ед.), индекс уравновешенности кровообращения как $УО/ЧСС$ (мл/уд/мин), индекс недостаточности кровообращения как $Рс/ЧСС$ (ед.). Значения ЧСС выражали в уд/мин, Рс, Рд, Рп, Рср – в мм рт. ст., МОК – в л/мин, ударный объем – в мл, сердечный индекс – в л/мин/м², общее периферическое сосудистое сопротивление – в дин \times с \times см⁻⁵, кровоснабжение тканей – в мл/кг/мин, индекс Кердо и индекс Робинсона – в условных единицах.

Статистическая обработка результатов. Распределение генотипов исследуемых полиморфных локусов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 Пирсона. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программного обеспечения «Statistica 10.0» (StatSoft, USA). Нормальность распределения количественных признаков оценивали по критерию Шапиро-Уилка. При нормальном распределении признаков средние выборочные значения представлены в виде $M \pm s$, где M – среднее значение, s – среднее квадратическое отклонение, статистическую значимость различий определяли по t-критерию для независимых выборок. При распределении, отличающемся от нормального, данные репрезентированы в виде: $Me [25-75\%]$, где Me – медиана, $[25-75\%]$ – (25 процентиль – 75 процентиль), статистическую значимость различий при этом оценивали по критерию Манна-Уитни. Критический уровень значимости (p) в обоих случаях принимали $<0,05$.

Результаты и обсуждение

Распределение частот аллелей полиморфного локуса T786C гена eNOS у исследуемой категории лиц представлено в таблице 1. Отклонений от равновесия Харди-Вайнберга не наблюдается, что характеризует отсутствие дрейфа генов, мутаций, не случайного скрещивания в изучаемой выборке. Аллель T присутствует у 83,8% добровольцев, аллель C – у 65,0%. Гомозиготный доминантный генотип TT выявлен у 35,0% испытуемых, гетерозиготный генотип TC – у 48,7%, гомозиготный рецессивный CC – у 16,2% (рисунок 1). Соответственно, встречаемость генотипа CC в популяции жителей Гродненского региона меньше TT в 2,16 раза, а TC – в 3,00 раза. В свою очередь генотип TC выявляется в 1,39 раза чаще, чем генотип TT.

Нами проведена оценка ряда антропометрических показателей испытуемых с учетом полиморфного варианта T786C (табл. 2). Как видно, группы однородны, статистически значимых различий не установлено, что свидетельствует об отсутствии влияния данного полиморфизма на изучаемые параметры.

Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы (табл. 3) показала, что у лиц с генотипом TT диастолическое давление

Таблица 1. – Распределение частот аллелей полиморфного варианта T786C
Table 1. – Frequency distribution of alleles of the T786C polymorphic variant

Полиморфизм	Распределение генотипов		Частота аллелей	Равновесие Харди-Вайнберга	
	ТТ, ТС	ТС, СС		χ^2	Р
T786C (n=117)	98	76	0,59/0,41	0,012	0,913

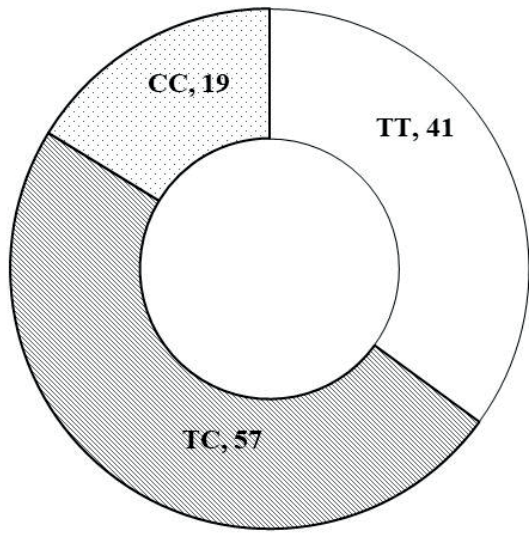


Рисунок 1. – Распределение генотипов полиморфизма T786C

Figure 1. – Distribution of T786C polymorphism genotypes

на 4,2% ниже в сравнении с добровольцами, имеющими гетерозиготный генотип, и на 5,2% ниже, чем у испытуемых с генотипом СС. Данные различия повлияли на ряд других расчетных показателей.

Так, среднее динамическое давление при генотипе ТТ на 2,7% меньше, чем при генотипе ТС и на 3,1% меньше в сравнении с генотипом СС. Периферическое сосудистое сопротивление при доминантном генотипе на 14,7% меньше, чем при рецессивном. Сердечный выброс и минутный объем кровообращения также статистически значимо выше при генотипе ТТ в сравнении с аллельными вариантами, имеющими дикий тип.

Полученные данные свидетельствуют о том, что различия гемодинамических показателей наблюдаются в доминантной модели сравнения (рис. 2). В частности, диастолическое давление у лиц, имеющих аллель С на 4,6% выше в сравнении с доминантным генотипом. Среднее динамическое давление у испытуемых с генотипами ТС, СС на 2,9% выше, чем у добровольцев с генотипом ТТ. МОК и УО в модели ТС+СС vs. ТТ ниже на 10,5 и 9,4%, соответственно, а общее периферическое сосудистое сопротивление на 2,6% выше. Как видно, наличие аллеля С в генотипе оказывает определенный эффект на гемодинамические параметры.

Оценка функционального состояния организма показала (табл. 4), что значения индекса Кер-

Таблица 2. – Параметры физического развития с учетом полиморфизма T786C
Table 2. – Parameters of physical development, taking into account T786C polymorphism

Показатель	Аллельный вариант					
	ТТ, ТС, СС (n=117)	ТТ, ТС (n=98)	ТС, СС (n=76)	ТТ (n=41)	ТС (n=57)	СС (n=19)
Длина тела, см	180,5±10,0	180,3±10,3	180,0 [175,5; 186,0]	180,1±13,5	180,0 [175,0; 185,0]	181,0 [176,0; 186,0]
Масса тела, кг	75,9±11,0	76,2±10,9	75,0 [68,0; 81,0]	76,5±10,3	76,0 [69,0; 82,0]	74,1±11,3
ОГКвд, см	93,0 [90,0; 97,0]	94,0 [90,0; 98,0]	93,0 [90,0; 98,0]	94,0 [90,0; 96,0]	94,0 [90,5; 98,0]	91,0 [90,0; 95,0]
ОГКвдв, см	87,0 [84,0; 92,0]	87,0 [85,0; 93,0]	87,0 [84,0; 92,0]	88,0 [84,0; 91,0]	87,0 [84,0; 92,0]	86,0 [84,0; 91,0]
ОГКп, см	89,0 [85,0; 94,0]	89,0 [85,0; 93,0]	89,0 [85,0; 94,0]	90,0 [85,0; 93,0]	89,0 [85,0; 95,0]	90,0 [85,0; 94,0]
ОГКр, см	5,9±2,2	6,0±2,3	5,9±2,4	6,0 [5,0; 7,0]	6,1±2,5	5,0 [4,0; 6,0]
Динамометрия кистевая (п),	45,8±8,5	45,7±8,6	45,8±8,8	48,0 [40,0; 50,0]	45,7±9,0	48,0 [40,0; 50,0]
Динамометрия кистевая (л),	42,3±8,9	42,1±9,1	42,3±9,9	42,0 [38,0; 45,0]	42,1±10,5	42,0 [38,0; 48,0]
Площадь тела, м ²	1,952±0,163	1,954 ±0,166	1,946 [1,842; 2,047]	1,955±0,169	1,951 [1,848; 2,058]	1,940 ±0,150
ИМТ, кг/м ²	23,5±5,7	23,7±6,0	22,5 [21,1; 25,2]	24,3±8,8	22,9 [21,3; 25,1]	21,5 [20,3; 25,2]

Таблица 3. – Показатели сердечно-сосудистой системы с учетом аллельного полиморфизма T786C
Table 3. – Indicators of the cardiovascular system, taking into account the allelic polymorphism T786C

Показатель	ТТ	ТС	СС
ЧСС, уд/мин	76±9,9	74,0 [70,0; 80,0]	74,0 [68,0; 80,0]
Рс, мм рт. ст.	121,5±7,5	122,3±7,6	122,0±10,7
Рд, мм рт. ст.	78,0±6,6	81,4±6,2*	82,3±5,9*
Рп, мм рт. ст.	43,4±8,6	40,9±6,0	39,7±9,0
Рср., мм рт. ст.	92,5±5,6	95,1±6,1*	95,5±6,2*
МОК, л/мин	5,7±1,6	5,1* [4,5; 5,8]	5,1* [3,9; 5,5]
Ударный объем, мл	75,5±17,2	69,0±10,7*	68,6* [56,5; 68,6]
ОПСС, дин*с*см ⁻⁵	1439 [1088; 1588]	1471 [1295; 1711]	1687* [1361; 1962]

Примечание: * – различия статистически значимы по отношению к генотипу ТТ

Таблица 4. – Функциональное состояние организма при разных вариантах полиморфизма T786C
Table 4. – The functional state of the body with different variants of T786C polymorphism

Показатель	ТТ, ТС, СС (n=117)	ТТ, ТС (n=98)	ТС, СС (n=76)	ТТ (n=41)	ТС (n=57)	СС (n=19)
Индекс Кердо	-9,4±17,7	-8,3±17,6	-9,6*[-25,0; 1,0]	-4,9±18,5	-9,6*[-21,6; 1,2]	-12,7* [-26,8; -2,6]
Индекс Робинсона	92,4[84,0; 101,2]	92,2 [84,0; 101,3]	93,0 [82,4; 101,0]	92,0 [84,0; 104,0]	92,4 [83,9; 101,3]	93,6 [77,0; 98,6]
Коэффициент выносливости	18,5±3,9	18,4±3,8	18,5 [16,1; 20,7]	17,8 [15,4; 20,3]	18,7±3,7	19,5 [16,6; 22,0]
Индекс недостаточности кровообращения	1,7±0,3	1,6±0,2	1,6 [1,5; 1,9]	1,6±0,3	1,6 [1,5; 1,9]	1,6 [1,5; 1,9]
Коэффициент экономичности кровообращения	3119±728	3160±708	3000 [2558; 3460]	3296±812	3000 [2560; 3400]	3000 [2240; 3520]
Показатель кровоснабжения тканей	71,4±20,1	72,4±20,3	68,7±18,0	72,2 [61,9; 92,3]	69,5±17,8	65,1 [51,4; 79,4]
Индекс уравновешенности кровообращения	1,0±0,2	1,0±0,2	0,9±0,2	1,0 [0,8; 1,2]	0,9 [0,8; 1,1]	0,9±0,2
Сердечный индекс	2,7±0,7	2,8±0,7	2,6*±0,6	3,0±0,8	2,7±0,6*	2,6*[2,0; 3,0]

Примечание: * – различия статистически значимы по отношению к генотипу ТТ

до и сердечного индекса у лиц, имеющих аллель С, статистически значимо ниже в сравнении с испытуемыми с генотипом ТТ.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена в одной популяции может существенно отличаться от другой. В этой связи практически любое исследование ставит одной из своих целей оценку данного параметра. Так, у здоровых жителей Египта генотипы ТТ, ТС и СС были выявлены в соотношении 33, 67 и 0% [13]. У жителей Ганы с осложненной серповидно-клеточной анемией доминантный генотип найден у 7%, гетерозиготный – у 35%, рецессивный – у 44% [14]. В китайской популя-

ции генотип ТТ наличествовал у 95 чел. (60,9%), ТС – у 47 (30,1%), СС – у 14 (9,0%) [15]. У уроженцев Греции сопоставление по модели ТТ vs. ТС+СС показало распределение генотипов как 10,4% vs. 89,6%, а по модели СС vs. ТТ+ТС, соответственно, 47,9% vs 52,1%, при этом частота аллелей Т/С показана в виде 31,3/68,7% [16].

Наиболее близкие соседи для жителей Гродненского региона – поляки, в связи с чем представляют интерес аналогичные изыскания, проведенные в Республике Польша. Так, исследование, проведенное в г. Люблине [17], показало, что у исследуемой когорты испытуемых генотип ТТ присутствовал у 40,1%, ТС – у 48,1% и

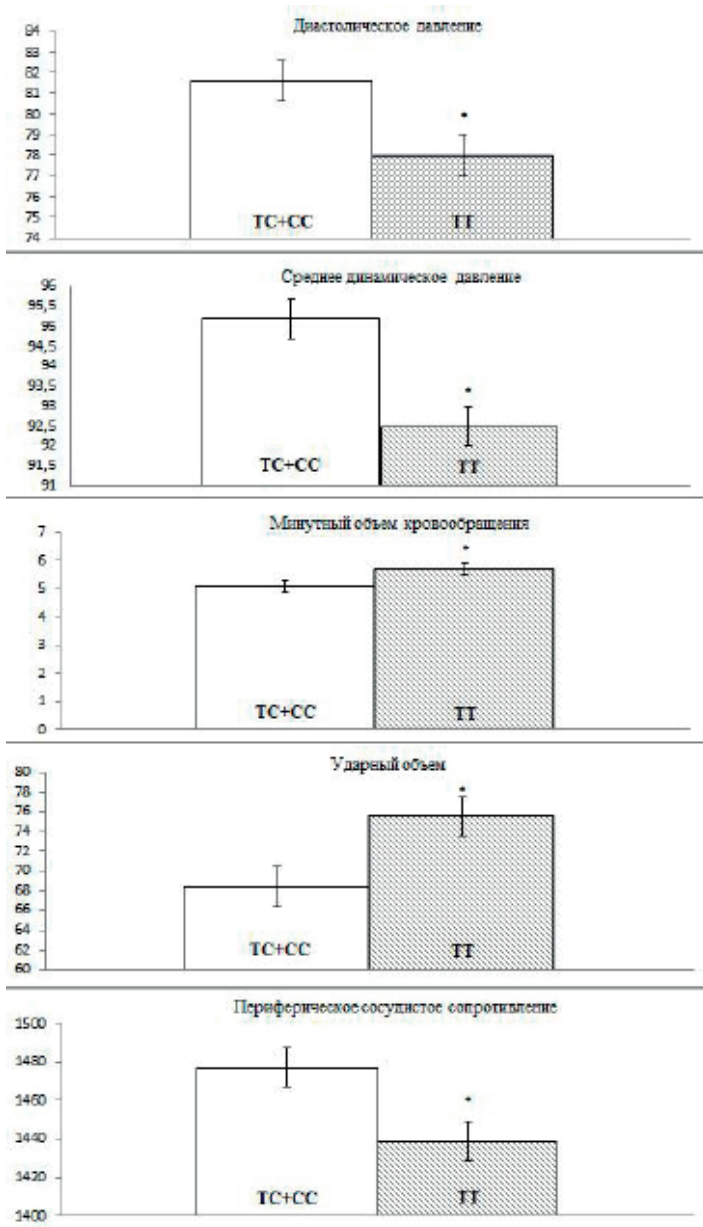


Рисунок 2. – Оценка параметров сердечно-сосудистой системы по доминантной модели * – различия статистически значимы

Figure 2. – Estimation of the cardiovascular system parameters according to the dominant model

* - the differences are statistically significant

Литература

- The association of gene polymorphisms with athlete status in Ukrainians / S. B. Drozdovska [et al.] // Biol. Sport. – 2013. – Vol. 30, № 3. – P. 163-167. – doi: 10.5604/20831862.1059168.
- Lorna, G. Measuring high-altitude adaptation / G. Lorna // J. Appl. Physiol. – 2017. – Vol. 123, № 5. – P. 1371-1385. – doi: 10.1152/jappphysiol.00321.2017.
- High Altitude Medicine and Physiology / J. B. West [et al.]. – 5th edn. – London : CRC Press, 2013. – 584 p.
- Man, H. S. Nitric oxide and hypoxia signaling / H. S. Man, A. K. Tsui, P. A. Marsden // Vitam. Horm. – 2014. – Vol. 96. – P. 161-192. – doi: 10.1016/B978-0-12-800254-4.00007-6.
- Ho, J. J. Nitric oxide signaling in hypoxia / J. J. Ho, H. S. Man, P. A. Marsden // J. Mol. Med. – 2012. – Vol. 90, № 3. – P. 217-231. – doi: 10.1007/s00109-012-0880-5.
- Polymorphisms of eNOS gene are associated with diabetic nephropathy: a meta-analysis / Y. He [et al.] // Mutagenesis. – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 339-349. – doi: 10.1093/mutage/geq100.
- Zintzaras, E. Endothelial NO synthase gene polymorphisms and hypertension: a meta-analysis / E. Zintzaras, G. Kitsios, I. Stefanidis // Hypertension. – 2006. – Vol. 48, № 4. – P. 700-710. – doi: 10.1161/01.HYP.0000238124.91161.02.
- Tanus-Santos, J. E. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and susceptibility to hypertension: genotype

СС – у 11,8% человек. В другой работе с участием здорового польского населения распределение генотипов ТТ, ТС и СС было установлено как 250 (40%), 276 (44%) и 100 (16%), частота аллелей Т/С была найдена как 776 (0,62)/476 (0,38) [11]. Выявленное в нашем исследовании распределение генотипов в целом сопоставимо с представленными выше данными.

В литературе имеется достаточно большое количество сведений о влиянии полиморфного локуса Т786С на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и его участие в развитии кардиоваскулярных патологий. Установлено, что данный полиморфизм ассоциирован с развитием инфаркта миокарда у лиц молодого возраста [18]. Крупный мета-анализ, в котором проанализированы данные 34 исследований в варианте «случай/контроль» (2698/3254), показал, что полиморфизм Т786С связан с риском ишемического инсульта у лиц азиатской расы [19]. Выявлено, что определенный гаплотип полиморфных вариантов Т786С, 4а/б и G894Т имеет большое значение в развитии эссенциальной гипертензии у европейцев [9]. Генотип СС гена определен как фактор риска резистентной артериальной гипертензии [20]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что изучаемый полиморфный локус оказывает определенный эффект на диастолическое и среднее динамическое давление, функциональные гемодинамические параметры сердечно-сосудистой системы (МОК, УО, ОПСС).

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о наличии ассоциации между полиморфизмом Т786С и функциональным состоянием организма. Представляется целесообразным изучение формирования кислородзависимых процессов с учетом данного полиморфизма.

- versus haplotype analysis / J. E. Tanus-Santos, A. Casella-Filho // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49, iss. 1. – P. 1. – doi: 10.1161/01.HYP.0000251106.80955.38.
9. Kitsios, G. D. An NOS3 Haplotype is Protective against Hypertension in a Caucasian Population / G. D. Kitsios, E. Zintzaras // *Int. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 2010, № 865031. – P. 1-7. – doi: 10.4061/2010/865031.
 10. Пасиешвили, Т. М. Частота аллельного полиморфизма T786C промотора гена эндотелиальной NOSинтазы у больных с бронхиальной астмой и ожирением / Т. М. Пасиешвили // *Український терапевтичний журнал*. – 2014. – № 2. – С. 75-79.
 11. Impact of obesity and nitric oxide synthase gene G894T polymorphism on essential hypertension / M. J. Wrzosek [et al.] // *Physiol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 66, № 5. – 681-689.
 12. Вегетативные расстройства : клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн [и др.]. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2000. – 752 с.
 13. Endothelial nitric oxide synthase gene (T786C and G894T) polymorphisms in Egyptian patients with type 2 diabetes / O. Moguib [et al.] // *J. Genet. Eng. Biotechnol.* – 2017. – Vol. 15, № 2. – P. 431-436. doi: 10.1016/j.jgeb.2017.05.001.
 14. Association between eNOS gene polymorphism (T786C and VNTR) and sickle cell disease patients in Ghana / C. Antwi-Boasiako [et al.] // *Diseases*. – 2018 – Vol. 6, № 4. – P. 1-9. – doi: 10.3390/diseases6040090.
 15. Zhe, Z. The correlation between gene polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase and aneurismal subarachnoid hemorrhage / Z. Zhe, Y. Bo // *Neurosurg. Rev.* – 2019. – Vol. 42, № 2. – P. 493-498. – doi: 10.1007/s10143-018-0992-7.
 16. Data on eNOS T786 and G894T polymorphisms and peripheral blood eNOS mRNA levels in Sickle Cell Disease / I. Armenis [et al.] // *Data Brief*. – 2016. – Vol. 10. – P. 192-197. – doi: 10.1016/j.dib.2016.11.082.
 17. Risk factors for normal and high-tension glaucoma in poland in connection with polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene / E. Kosior-Jarecka [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 1-11. – doi: 10.1371/journal.pone.0147540.
 18. eNOS gene variants and the risk of premature myocardial infarction / A. M. Zigra [et al.] // *Dis. Markers*. – 2013. – Vol. 34, № 6. – P. 431-436. – doi: 10.3233/DMA-130987.
 19. Relationship between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and ischemic stroke: a meta-analysis / P. P. Niu [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2013. – Vol. 128, № 3. – P. 202-212. – doi: 10.1111/ane.12120.
 20. Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study / I. Cruz-González [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2009. – Vol. 9, № 35. – P. 1-6. – doi: 10.1186/1471-2261-9-35.
- References**
1. Drozdovska SB, Dosenko VE, Ahmetov II, Ilyin VN. The association of gene polymorphisms with athlete status in Ukrainians. *Biol. Sport*. 2013;30(3):163-167. doi: 10.5604/20831862.1059168.
 2. Lorna G. Measuring high-altitude adaptation. *J. Appl. Physiol*. 2017;123(5):1371-1385. doi: 10.1152/japplphysiol.00321.2017.
 3. West JB, Schoene RB, Luks AM, Milledge JS. High Altitude Medicine and Physiology. 5th edn. – London: CRC Press; 2013. 584 p.
 4. Man HS, Tsui AK, Marsden PA. Nitric oxide and hypoxia signaling. *Vitam. Horm.* 2014;96:161-192. doi: 10.1016/B978-0-12-800254-4.00007-6.
 5. Ho JJ, Man HS, Marsden PA. Nitric oxide signaling in hypoxia. *J. Mol. Med.* 2012;90(3):217-231. doi: 10.1007/s00109-012-0880-5.
 6. He Y, Fan Z, Zhang J, Zhang Q, Zheng M, Li Y, Zhang D, Gu S, Yang H. Polymorphisms of eNOS gene are associated with diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Mutagenesis*. 2011;26(2):339-349. doi: 10.1093/mutage/geq100.
 7. Zintzaras E, Kitsios G, Stefanidis I. Endothelial NO synthase gene polymorphisms and hypertension: a meta-analysis. *Hypertension*. 2006;48(4):700-710. doi: 10.1161/01.HYP.0000238124.91161.02.
 8. Tanus-Santos JE, Casella-Filho A. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and susceptibility to hypertension: genotype versus haplotype analysis. *Hypertension*. 2007;49(1):1. doi: 10.1161/01.HYP.0000251106.80955.38.
 9. Kitsios GD, Zintzaras E. An NOS3 Haplotype is Protective against Hypertension in a Caucasian Population. *Int. J. Hypertens.* 2010;2010(865031):1-7. doi: 10.4061/2010/865031.
 10. Pasiashvili TM. Chastota allelnogo polimorfizma T786C promotora gena jendotelialnoj NOSintazy u bolnyh s bronhialnoj astmoj i ozhireniem. *Ukrainskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2014;(2):75-79. (Russian).
 11. Wrzosek MJ, Sokal M, Sawicka A, Włodarczyk M, Glowala M, Kosior M, Talalaj M, Biecek P, Nowicka G. Impact of obesity and nitric oxide synthase gene G894T polymorphism on essential hypertension. *Physiol. Pharmacol.* 2015;66(5):681-689.
 12. Vejn AM, Voznesenskaja TG, Vorobeva OV, Danilov AB, Golubev VL. Vegetativnye rasstrojstva: klinika, diagnostika, lechenie. Moskva: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2000. 752 p. (Russian).
 13. Moguib O, Raslan HM, Abdel Rasheed I, Effat L, Mohamed N, Hussein G, Tawfeek S, AbdelRahman AH, Omar K. Endothelial nitric oxide synthase gene (T786C and G894T) polymorphisms in Egyptian patients with type 2 diabetes. *J. Genet. Eng. Biotechnol.* 2017;15(2):431-436. doi: 10.1016/j.jgeb.2017.05.001.
 14. Antwi-Boasiako C, Dzudzor B, Kudzi W, Doku A, Dale CA, Sey F, Otu KH, Boatema GD, Ekem I, Ahenkorah J, Achel DG, Aboagye ET, Donkor ES. Association between eNOS gene polymorphism (T786C and VNTR) and sickle cell disease patients in Ghana. *Diseases*. 2018;6(4):1-9. doi: 10.3390/diseases6040090.
 15. Zhe Z, Bo Y. The correlation between gene polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase and aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg. Rev.* 2019;42(2):493-498. doi: 10.1007/s10143-018-0992-7.
 16. Armenis I, Kalotyhou V, Tzanetea R, Kollia P, Kontogeorgiou Z, Anastasopoulou D, Mantzourani M, Samarkos M, Pantos K, Konstantopoulos K, Rombos I. Data on eNOS T786 and G894T polymorphisms and peripheral blood eNOS mRNA levels in Sickle Cell Disease. *Data Brief*. 2016;10:192-197. doi: 10.1016/j.dib.2016.11.082.
 17. Kosior-Jarecka E, Łukasik U, Wrobel-Dudzinska D, Kocki J, Bartosinska J, Witczak A, Chodorowska G, Mosiewicz J, Żarnowski T. Risk factors for normal and high-tension glaucoma in poland in connection with polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene. *PLoS One*. 2016;11(1):1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0147540.

18. Zigra AM, Rallidis LS, Anastasiou G, Merkouri E, Gialeraki A. eNOS gene variants and the risk of premature myocardial infarction. *Dis. Markers*. 2013;34(6):431-436. doi: 10.3233/DMA-130987.
19. Niu PP, Yang G, Zheng BK, Guo ZN, Jin H, Yang Y. Relationship between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and ischemic stroke: a meta-analysis. *Acta Neurol. Scand*. 2013;128(3):202-212. doi: 10.1111/ane.12120.
20. Cruz-Gonzalez I, Corral E, Sanchez-Ledesma M, Sanchez-Rodriguez A, Martín-Luengo C, Gonzalez-Sarmiento R. Association between -T786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2009;9(35):1-6. doi: 10.1186/1471-2261-9-35.

FUNCTIONAL STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM WITH RESPECT TO THE eNOS T786C GENE POLYMORPHISM

Zhadzko D. D., Zinchuk V. V.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. The relationship between the T786C polymorphism of the eNOS gene and functional state of the body is not well understood.

Objective. To establish the associations between the T786C polymorphism and the functional state of the organism.

Material and methods. The study participants were healthy male volunteers ($n = 117$). A polymorphic variant of the eNOS gene was determined at the T786C locus. The physical and functional state of the body was evaluated. The results were processed using generally accepted statistical methods.

Results. In individuals with the TT genotype diastolic pressure was 4.2% and 5.2% lower compared to the TC and CC genotypes, respectively. The mean dynamic pressure with the TT genotype was 2.7% and 3.1% less than with the TC and CC genotypes. Peripheral vascular resistance in individuals with a dominant genotype was 14.7% lower than in those with a recessive one. The values of the Cerdo index and cardiac index in individuals with C allele were statistically significantly lower compared with the subjects with the TT genotype.

Conclusion. The association between the T786C polymorphism and the functional state of the organism was revealed. It seems appropriate to study the formation of oxygen-dependent processes taking into account the above polymorphism.

Keywords: T786C polymorphism, functional state of the organism.

For citation: Zhadzko DD, Zinchuk VV. Functional state of the cardiovascular system with respect to the eNOS T786C gene polymorphism. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(6):637-643. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-6-637-643>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» 2019-2020 гг., подпрограмма «Диагностика и терапия заболеваний», грант «Изучить молекулярно-генетические NO-зависимые механизмы формирования кислородного гомеостаза и его нарушений», № государственной регистрации 20190511, дата 11.04.2019.

Financing. The study was carried out in SPSR «Fundamental and Applied Sciences for Medicine» 2019-2020, the subprogram «Diagnostics and Disease Therapy», grant «To study molecular genetic NO-dependent mechanisms of oxygen homeostasis and its disorders», state registration № 20190511, date 11.04.2019.

Соответствие принципам этики. Участники исследования подписали информированное согласие.

Conformity with the principles of ethics. Study participants gave written informed consent.

Об авторах / About the authors

*Жадзько Дмитрий Дмитриевич / Zhadzko Dmitriy, e-mail: zhadzko@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7706-2945

Зинчук Виктор Владимирович / Zinchuk Victor, e-mail: zinchuk@grsmu.by, ORCID: 0000-0002-3077-0474

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 27.06.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 25.11.2019