

# СОМАТОТИПОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВАЗОКОНСТРИКЦИИ У ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА

А.В. Хромова, О.М. Феликсова, А.А. Куба, Н.А. Бебякова

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск

Периферическая вазоконстрикция выступает ранним предиктором возникновения артериальной гипертензии. Учитывая, что конституционные характеристики человека включают в себя не только морфологические, биохимические и нервно-психологические параметры, но и молекулярно-генетические детерминанты физиологических процессов, целью исследования было комплексное изучение детерминант формирования периферической вазоконстрикции у юношей-северян с различными типами телосложения. Обследовано 170 практически здоровых юношей в возрасте 18–22 лет, постоянно проживающих на территории Европейского Севера.

Соматотип определяли по схеме В.В. Бунака [Бунак, 1941]. Тонус сосудов оценивали по данным периферической реовазографии с использованием индекса периферического сопротивления сосудов (ИПС) до и после пробы с дозированной физической нагрузкой по Мартине-Кушелевскому с выделением типов реакции сердечно-сосудистой системы на нагрузку [Спортивная медицина... 2013]. Оценку концентрации оксида азота (NO) в сыворотке проводили биохимическим методом по суммарной концентрации стабильных метаболитов нитратов/нитритов. Анализ содержания в плазме эндотелина-1 (ЭТ-1) осуществляли методом ИФА. Генотипирование полиморфизма -786T>C в гене эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) проводили методом ПЦР.

Среди обследованных 48,2% составили юноши с грудным соматотипом, 22,9% – брюшным, 15,3% – мускульным и 13,5% – неопределённым соматотипом. Наиболее высокий уровень ЭТ-1 характерен для юношей с брюшным соматотипом по сравнению с лицами других типов соматической конституции ( $p \leq 0,05$ ). Минимальная концентрация ЭТ-1 определена у юношей с неопределённым соматотипом, у которых также выявлена более низкая концентрация NO ( $p \leq 0,05$ ). Тонус периферических сосудов до нагрузки вне зависимости от соматотипа соответствовал норме, однако приближался к её верхней границе. Гипертоническая реакция на нагрузку с формированием периферической вазоконстрикции выявлена у 24% обследованных. Наиболее часто этот тип реакции встречался среди лиц с брюшным соматотипом. Максимально высокий тонус сосудов как до, так и после нагрузки, среди лиц с гипертонической реакцией выявлен у юношей с брюшным типом конституции, хотя уровень NO у них не отличался от данного показателя у юношей с мускульным и грудными соматотипами с тем же типом гемодинамической реакции на нагрузку.

Проведенное генотипирование полиморфизма -786T>C в промоторе гена eNOS выявило следующее распределение генотипов: -786TT – 42,4%, -786TC – 46,5% и -786CC – 11,1%. Не установлено изменений в продукции NO в зависимости от генотипа по полиморфизму -786T>C в гене eNOS с учетом соматотипа. При этом выявлена взаимосвязь генотипа CC по изучаемому полиморфизму с уровнем ЭТ-1. Юноши с данным генотипом имели наиболее высокие по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами TT показатели ЭТ-1. Риск развития периферической вазоконстрикции у здоровых юношей вне зависимости от соматотипа связан с уровнем продукции ЭТ-1 и не коррелирует с уровнем NO. Различные варианты генотипа по полиморфизму -786T>C в гене eNOS у молодых здоровых юношей-северян не влияют на уровень продукции NO, но изменяют синтез ЭТ-1. Генотип CC промотора гена eNOS является предрасполагающим фактором развития периферической вазоконстрикции вне зависимости от соматотипа. Наиболее выражено вазоконстрикторное влияние генотипа CC на периферический сосудистый тонус у лиц с брюшным соматотипом. Таким образом, максимально негативный эффект генотипа CC в отношении вазоконстрикции сосудов микроциркуляторного русла реализуется у юношей-северян с брюшным соматотипом. У всех лиц с брюшным соматотипом при этом генотипе выявлена периферическая вазоконстрикция как до, так и после нагрузки, и по сравнению с другими обследованными установлен наиболее высокий уровень ЭТ-1 и ИПС. Минимальный риск возникновения периферической вазоконстрикции на Европейском Севере имеют юноши с неопределённым соматотипом, что обусловлено наиболее низким по сравнению с другими соматотипами уровнем синтеза ЭТ-1.

Ключевые слова: соматотип, периферическая вазоконстрикция, оксид азота, эндотелин-1, полиморфизм -786T>C гена eNOS

## Введение

Согласно современным представлениям конституциональные характеристики человека включают в себя не только морфологические, биохимические и нервно-психологические параметры, но и молекулярно-генетические детерминанты различных признаков и физиологических процессов. При этом исследования морфофункциональных взаимосвязей с учетом генетических особенностей и типа соматической конституции в условиях Севера остаются недостаточно изученной областью междисциплинарных исследований человека. Характер морфофункциональных взаимосвязей складывается не только под действием наследственных факторов, но и под влиянием факторов окружающей среды. Проживание в неблагоприятных для человека климатогеографических условиях Европейского Севера предъявляет повышенные требования практически ко всем системам организма человека и, прежде всего, к сердечно-сосудистой системе [Гудков с соавт., 2014]. При истощении резервных возможностей организма формируются общепатологические дизадаптивные реакции [Хаснулин с соавт., 2014], в том числе и периферическая вазоконстрикция, приводящая в дальнейшем к артериальной гипертензии.

## Литературный обзор

В настоящее время показано, что возникновение периферической вазоконстрикции во многом связано с развитием эндотелиальной дисфункции [Гомазков, 2001; Манухина, Малышев, 2003], при которой наблюдается дисбаланс синтеза эндотелиальных вазоконстрикторных и вазодилаторных факторов, в первую очередь соответственно эндотелина-1 (ЭТ-1) и оксида азота (NO). Мировые исследования в этой области на данный момент сосредоточены на изучении механизмов дисфункции эндотелия при различных патологических состояниях [Денисов, Маслова, 2005; Панасенко с соавт., 2011], при этом исходное конституционно обусловленное состояние вазоактивных эндотелиальных систем человека остаётся не изученным. Эндотелий сосудистой стенки играет важную роль в поддержании сосудистого гомеостаза. Посредством синтеза эндотелий-зависимых факторов релаксации и констрикции происходит контроль тонуса сосудистой стенки, тромбообразования, клеточной пролиферации и атерогенеза [Кузнецова, Соловьева, 2015]. Ключевое значение в ре-

ализации функций эндотелия имеет NO, за синтез которого отвечает фермент эндотелиальная NO-синтетаза (eNOS). Ген, кодирующий eNOS находится в 7-й хромосоме и состоит из 26 экзонов [Marsden et al., 1993]. В данном гене установлено несколько полиморфизмов, одним из наиболее изученных является полиморфизм в зоне промотора - 786T>C [Naber et al., 2003]. Распространенность генотипа CC промотора гена eNOS имеет определенные этнические особенности [Casas et al., 2004], минимальная частота выявлена в японской популяции [Iwai et al., 1999], максимальная – среди жителей Северной Ирландии [Poirier et al., 1999]. В ряде исследований [Чернова с соавт., 2014; Бебякова с соавт., 2016] выявлены связи между вариантом генотипа по данному полиморфизму гена eNOS, уровнем NO и отдельными параметрами функционирования сердечно-сосудистой системы. Практически все подобные исследования выполнены на лицах среднего и пожилого возраста с различной патологией системы кровообращения без учета соматотипа.

Ранее были выявлены взаимосвязи у юношей-северян между вариантом генотипа по полиморфизму -786T>C гена eNOS, формированием периферической вазоконстрикции в ответ на физическую нагрузку и уровнем продукции вазоактивных эндотелиальных факторов [Хромова с соавт., 2015]. Однако в доступной литературе мы не встретили данных о связи этих параметров с типом соматической конституции.

Исходя из этого, актуальным является комплексное (морфологическое, молекулярно-генетическое, биохимическое и физиологическое) изучение детерминант формирования периферической вазоконстрикции у коренных юношей-северян с различными типами телосложения в условиях Европейского Севера.

## Материалы и методы

Всего обследовано 170 практически здоровых коренных русских юношей, постоянно проживающих в условиях Европейского Севера. В изучаемую выборку не включались лица, имеющие регулярные (2–3 раза в неделю) физические нагрузки, в связи с тем, что систематические физические нагрузки динамического характера способствуют повышению эндотелий-зависимой релаксации сосудов [Green et al., 2004]. Морфологическое обследование включало определение тотальных, продольных, поперечных и обхватных размеров тела с

использованием общепринятой методики [Бунак, 1941; Чтецов с соавт., 1978], измерения проводились в утренние часы с учетом методических рекомендаций Э.Г. Мартиросова [Мартиросов, 1982]. Тип соматической конституции определяли по схеме В.В. Бунака [Бунак, 1941]. Тонус сосудов оценивался по данным периферической реовазографии с использованием индекса периферического сопротивления сосудов (ИПС). Реовазограмма снималась с указательного пальца левой руки. Для записи реовазограммы использовали многофункциональный диагностический компьютерный комплекс «Диастом-01» (ГОСТ 15.013-94). За нормальные показатели тонуса периферических сосудов принимались показатели ИПС от 80 до 90 удельных единиц (согласно инструкции к аппарату «Диастом-01»). Тонус сосудов фиксировался до (ИПС 1) и после (ИПС 2) пробы с дозированной физической нагрузкой по Мартине-Кушелевскому [Спортивная медицина... 2013] с выделением типов реакции сердечно-сосудистой системы с учетом показателей системной гемодинамики (артериального давления и ЧСС). Оценку концентрации NO в сыворотке крови проводили по суммарной концентрации стабильных метаболитов нитратов/нитритов биохимическим методом с использованием набора «Total NO/Nitrite/Nitrate» («R&D Systems», США). Анализ содержания в плазме ЭТ-1 осуществляли методом ИФА с использованием диагностического набора «Enzyme immunoassay for the quantitative determination of human endothelin 1-21» («BIOMEDICA GRUPPE», Австрия). Генотипирование полиморфизма -786T>C в гене eNOS проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на базе молекулярно-генетической лаборатории ЦНИЛ СГМУ с использованием реактивов фирмы «Литех» (Москва). Все материалы были собраны анонимно, с соблюдением правил биоэтики и подписанием протоколов информированного согласия. В соответствии с законом о персональных данных, данные были деперсонализованы.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программы «SPSS 17». Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колgomорова-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. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты

Среди обследованных встречались юноши с грудным, брюшным и мускульными соматотипами. Кроме того, была выделена группа индивидов, соматотип которых не мог быть отнесен ни к одному из имеющихся в схеме В.В. Бунака типов конституции и который был условно назван «неопределенным». Среди обследованных юношей 48,2% составили лица с грудным соматотипом, 22,9% – брюшным, 15,3% – мускульным и 13,5% – неопределенным. Основные антропологические характеристики юношей-северян типов соматической конституции, представлены в таблице 1.

Продукция вазоактивных эндотелиальных факторов и состояние тонуса сосудов до и после физической нагрузки в зависимости от соматотипа представлены в таблице 2.

Гипертоническая реакция на нагрузку с формированием периферической вазоконстрикции и подъемом артериального давления выявлена у 24% обследованных. Встречаемость типов гемодинамической реакции на нагрузку в зависимости от соматотипа представлена в таблице 3.

Продукция вазоактивных эндотелиальных факторов и состояние тонуса сосудов у юношей-северян с гипертонической реакцией на нагрузку в зависимости от соматотипа представлены в таблице 4.

Проведенное генотипирование полиморфизма -786T>C в промоторе гена eNOS выявило следующее распределение генотипов -786TT – 42,4%, -786TC – 46,5% и 786CC – 11,1%. Наблюдаемое распределение частот различных аллелей и генотипов в группе обследованных соответствовало закону равновесия Харди-Вайнберга. Встречаемость различных генотипов по исследуемому полиморфизму в зависимости от соматотипа и типа гемодинамической реакции на нагрузку представлена в таблице 5.

В таблице 6. представлены данные о продукции вазоактивных эндотелиальных факторов и состояние тонуса сосудов до и после физической нагрузки в зависимости от соматотипа у лиц, имеющих в генотипе аллель C по полиморфизму -786T>C гена eNOS.

В таблице 7. представлены данные о продукции вазоактивных эндотелиальных факторов и состояние тонуса сосудов до и после физической нагрузки в зависимости от соматотипа у юношей гомозигот TT по полиморфизму -786T>C гена eNOS.

Среди лиц с гипертонической реакцией на нагрузку статистически значимой разницы в синтезе вазоактивных эндотелиальных факторов у

**Таблица 1. Основные антропометрические характеристики лиц разных типов соматической конституции, Ме (Q1; Q3)**

Параметры	Брюшной	Грудной	Мускульный	Неопределенный
Длина тела, см	178,2 (175,0; 182,5)	178,1 (172,0; 182,2)	183,3 (178,1; 188,6)	178,5 (173,0; 186,0)
Вес, кг	79,0 (74,0; 81,2)	66,2 (62,0; 72,6)	77,0 (67,5; 90,2)	70,8 (69,0; 74,0)
Обхват запястья, см	17,4 (17,0; 18,1)	16,2 (15,2; 17,4)	18,2 (17,5; 19,0)	16,5 (16,0; 17,0)
Обхват предплечья, см	27,0 (25,2; 27,2)	24,6 (24,1; 26,0)	28,4 (26,5; 30,0)	24,7 (23,2; 26,7)
Обхват голени, см	39,2 (37,2; 41,0)	35,8 (35,2; 37,0)	39,8 (35,5; 44,8)	36,0 (33,5; 37,2)
Обхват лодыжки, см	23,4 (23,0; 25,2)	22,0 (21,2; 23,4)	24,1 (23,2; 25,1)	22,0 (21,2; 23,2)
Диаметр запястья, мм	57 (55; 59)	56 (54; 57)	60 (58; 62)	58 (55; 61)
Диаметр над лодыжками, мм	70 (67; 75)	68 (66; 71)	74 (68; 78)	69 (68; 71)
Жировая складка средняя, мм	18,0 (16,4; 19,0)	7,2 (7,0; 8,2)	13,6 (9,6; 18,0)	11,0 (9,4; 13,2)
Динамометрия, кг	42 (38; 49)	44 (40; 48)	53 (49; 57)	42 (35; 50)

**Таблица 2. Продукция вазоактивных эндотелиальных факторов и тонус сосудов у лиц с различными соматотипами**

Показатели	Брюшной (Б) Ме (Q1; Q3)	Грудной (Г) Ме (Q1; Q3)	Мускульный (М) Ме (Q1; Q3)	Неопределенный (Н) Ме (Q1; Q3)	р
ЭТ-1, фмоль/мл	0,4979 (0,3359; 0,7711)	0,3878 (0,2606; 0,5848)	0,3406 (0,2317; 0,4734)	0,3385 (0,2111; 0,4942)	0,033 (Б-Г) 0,008 (Б-М) 0,012 (Б-Н)
NO, мкмоль/л	21,19 (17,37; 25,86)	21,73 (18,75; 29,52)	22,02 (17,69; 27,65)	18,39 (16,96; 21,37)	0,013 (Б-Н) 0,008 (Г-Н) 0,047 (М-Н)
ИПС 1, уд. ед.	87,8 (82,8; 94,4)	86,0 (79,6; 91,1)	87,6 (82,0; 90,3)	84,1 (81,6; 86,8)	0,035 (Б-Н)
ИПС 2, уд. ед.	98,1 (84,3; 107,7)	93,2 (84,1; 101,5)	93,3 (89,3; 101,3)	88,8 (83,8; 90,0)	0,049 (Б-Г) 0,036 (Б-М) 0,041 (Б-Н) 0,012 (Г-Н) 0,011 (М-Н)

Примечания. NO – оксид азота, ЭТ-1 – эндотелин-1, ИПС 1 – индекс периферического сопротивления сосудов до проведения пробы Мартине-Кушелевского, ИПС 2 – индекс периферического сопротивления сосудов после проведения пробы Мартине-Кушелевского. Приведены значение «р», характеризующие статистически значимые различия.

**Таблица 3. Встречаемость типов гемодинамической реакции на нагрузку в зависимости от соматотипа**

Соматотипы	Гипертоническая реакция на нагрузку (N=41)	Нормотоническая реакция на нагрузку (N=129)
Брюшной (N=39)	30,8%	69,2%
Грудной (N=82)	23,2%	76,8%
Мускульный (N=26)	26,9%	73,1%
Неопределенный (N=23)	13%	87%

**Таблица 4. Продукция вазоактивных эндотелиальных факторов и состояние тонуса сосудов у лиц с гипертонической реакцией на нагрузку в зависимости от соматотипа**

Показатели	Брюшной (Б) Ме (Q1; Q3)	Грудной (Г) Ме (Q1; Q3)	Мускульный (М) Ме (Q1; Q3)	Неопределенный (Н) Ме (Q1; Q3)	Р
ЭТ-1, фмоль/мл	0,6880 (0,5111; 0,8983)	0,7250 (0,4977; 0,0412)	0,6250 (0,3765; 0,7204)	0,6870 (0,5167; 0,7333)	–
NO, мкмоль/л	21,69 (19,59; 27,62)	20,24 (18,45; 24,41)	21,73 (19,94; 27,59)	16,96 (16,35; 17,41)	0,021 (Б-Н) 0,009 (Г-Н) 0,049 (М-Н)
ИПС 1, уд. ед.	96,9 (90,0; 102,2)	89,6 (85,8; 98,7)	90,1 (84,6; 92,4)	93,8 (83,9; 98,6)	0,024 (Б-Г) 0,049 (Б-М)
ИПС 2, уд. ед.	106,9 (101,2; 111,8)	103,6 (97,2; 108,0)	105,8 (94,6; 113,0)	97,0 (85,0; 101,4)	–

Примечания. NO – оксид азота, ЭТ-1 – эндотелин-1, ИПС 1 – индекс периферического сопротивления сосудов до проведения пробы Мартине-Кушелевского, ИПС 2 – индекс периферического сопротивления сосудов после проведения пробы Мартине-Кушелевского. Приведены значение «р», характеризующие статистически значимые различия.

юношей-северян с различными аллельными вариантами полиморфизма -786T>C гена eNOS в зависимости от соматотипа выявлено не было, однако максимально высокий уровень ИПС после нагрузки (114,7 уд. ед.) выявлен у лиц с брюшным соматотипом и генотипом CC по изучаемому полиморфизму.

### Обсуждение

Наиболее часто из всех соматотипов среди коренных юношей-северян встречался грудной тип соматической конституции. Анализ уровней ЭТ-1 и NO выявил ряд особенностей в продукции данных вазоактивных эндотелиальных факторов, связанных с типом конституции. Так, статистически значимый наиболее высокий уровень ЭТ-1 характерен для юношей с брюшным соматотипом по сравнению с лицами с другими типами соматической конституции ( $p \leq 0,05$ ). Минимальная концентрация ЭТ-1 определена у юношей с неопределенным соматотипом. У лиц с этим же соматотипом выявлена статистически значимая по сравнению с юношами с другими соматотипами более низкая концентрация NO ( $p \leq 0,05$ ).

Исходя из анализа уровня продукции вазоконстриктора ЭТ-1 и вазодилататора NO в зависимости от соматотипа наибольшую генетическую предрасположенность к возникновению периферической вазоконстрикции следует ожидать у лиц с брюшным соматотипом.

Тонус периферических сосудов до нагрузки вне зависимости от соматотипа соответствовал

**Таблица 5. Распределение генотипов -786T>C промотора гена eNOS у юношей с различными соматотипами и типами гемодинамической реакции на нагрузку, в % от соматотипа**

Соматотип	CC, %	CT, %	TT, %
Нормотоническая реакция			
Брюшной (N=27)	–	59,26	40,74
Грудной (N=63)	7,93	42,86	49,21
Мускульный (N=19)	5,26	57,89	36,85
Неопределенный (N=20)	10,0	50,0	40,0
Гипертоническая реакция			
Брюшной (N=12)	16,67	33,33	50,0
Грудной (N=19)	31,58	36,84	31,58
Мускульный (N=7)	28,57	42,86	28,57
Неопределенный (N=3)	33,33	33,33	33,3

норме, однако приближался к её верхней границе (за исключением группы лиц с неопределенным соматотипом), что свидетельствует о склонности северян к периферической вазоконстрикции. После проведения пробы с дозированной физической нагрузкой в целом по группам обследованных вне зависимости от типа гемодинамической реакции на нагрузку гипертонус выявлен у лиц всех соматотипов, за исключением неопределенного. Несмотря на статистически значимую более низкую продукцию NO ( $p \leq 0,05$ ) у юношей с неопределенным типом соматической конституции после нагрузки сохраняется нормотонус ( $p \leq 0,05$ ), что позволяет сделать вывод о большей роли в формировании периферического сосудистого тонуса в условиях Европейского Севера вазоконстриктора ЭТ-1. Данный пептид стимулирует через ЭТ<sup>TM</sup>-рецепторы высвобождение NO [Miyauchi, Masaki, 1999], что, вероятно, обуславливает более высо-

**Таблица 6. Продукция вазоактивных эндотелиальных факторов и тонус сосудов в зависимости от соматотипа у лиц, имеющих в генотипе аллель С по полиморфизму -786Т>С гена eNOS**

Показатели	Брюшной (Б) Ме (Q1; Q3)	Грудной (Г) Ме (Q1; Q3)	Мускульный (М) Ме (Q1; Q3)	Неопределенный (Н) Ме (Q1; Q3)	р
СС					
ЭТ-1, фмоль/мл	0,8799 (0,8421; 0,9178)	0,6588 (0,2689; 0,7599)	0,4631 (0,4308; 0,6557)	0,5083 (0,5013; 0,5977)	0,001 (Б-Г) 0,025 (Б-М) 0,008 (Б-Н) 0,046 (Г-М)
NO, мкмоль/л	20,35 (19,57; 21,13)	20,54 (18,15; 22,62)	24,11 (16,41; 26,17)	16,96 (16,35; 18,01)	0,028 (М-Н)
ИПС 1, уд. ед.	100,8 (99,0; 102,6)	85,8 (80,9; 91,1)	87,9 (82,8; 90,2)	81,6 (78,5; 92,5)	0,004 (Б-Г) 0,008 (Б-М) 0,006 (Б-Н) 0,048 (М-Н)
ИПС 2, уд. ед.	114,7 (106,4; 123,0)	101,6 (87,5; 112,4)	94,6 (90,4; 98,7)	89,6 (87,8; 97,7)	0,037 (Б-Г) 0,008 (Б-М) 0,008 (Б-Н) 0,049 (Г-М) 0,045 (Г-Н) 0,048 (М-Н)
СТ					
ЭТ-1, фмоль/мл	0,3952 (0,2637; 0,6525)	0,4232 (0,2465; 0,7058)	0,2980 (0,2101; 0,4204)	0,3120 (0,1291; 0,3601)	0,018 (Г-М)
NO, мкмоль/л	22,80 (17,94; 27,82)	21,41 (19,19; 33,17)	20,23 (17,27; 27,71)	20,97 (17,86; 21,37)	–
ИПС 1, уд. ед.	85,9 (80,5; 91,4)	87,0 (79,2; 91,7)	85,9 (82,4; 90,1)	86,5 (79,1; 87,6)	–
ИПС 2, уд. ед.	90,6 (83,0; 105,1)	93,9 (83,7; 99,3)	93,3 (90,2; 100,7)	86,6 (83,1; 89,0)	0,048 (Г-Н) 0,001 (М-Н)

Примечания. NO – оксид азота, ЭТ-1 – эндотелин-1, ИПС 1 – индекс периферического сопротивления сосудов до проведения пробы Мартине-Кушелевского, ИПС 2 – индекс периферического сопротивления сосудов после проведения пробы Мартине-Кушелевского. Приведены значение «р», характеризующие статистически значимые различия.

**Таблица 7. Продукция вазоактивных эндотелиальных факторов и тонус сосудов в зависимости от соматотипа у лиц с генотипом ТТ по полиморфизму -786Т>С гена eNOS**

Показатели	Брюшной (Б) Ме (Q1; Q3)	Грудной (Г) Ме (Q1; Q3)	Мускульный (М) Ме (Q1; Q3)	Неопределенный (Н) Ме (Q1; Q3)	р
ЭТ-1, фмоль/мл	0,6021 (0,3983; 0,8153)	0,3727 (0,2732; 0,4365)	0,3765 (0,2331; 0,5729)	0,3385 (0,2215; 0,4315)	0,001 (Б-Г) 0,038 (Б-М) 0,009 (Б-Н)
NO, мкмоль/л	20,24 (17,08; 25,03)	21,73 (19,05; 34,48)	22,32 (19,73; 40,01)	17,49 (16,33; 31,05)	–
ИПС 1, уд. ед.	89,5 (84,7; 94,6)	85,8 (78,1; 91,0)	88,8 (79,7; 93,5)	84,1 (82,3; 85,3)	0,044 (Б-Г) 0,025 (Б-Н) 0,027 (М-Н)
ИПС 2, уд. ед.	101,7 (85,8; 110,4)	92,2 (84,3; 101,9)	89,6 (87,4; 103,9)	90,0 (85,9; 96,5)	0,024 (Б-Г) 0,049 (Б-М) 0,014 (Б-Н)

Примечания. NO – оксид азота, ЭТ-1 – эндотелин-1, ИПС 1 – индекс периферического сопротивления сосудов до проведения пробы Мартине-Кушелевского, ИПС 2 – индекс периферического сопротивления сосудов после проведения пробы Мартине-Кушелевского. Приведены значение «р», характеризующие статистически значимые различия.

кую концентрацию NO у юношей с брюшным, грудным и мускульным соматотипами по сравнению с лицами с неопределенным соматотипом. Более высокий уровень NO у лиц с другими соматотипами по сравнению с неопределенным поддерживает нормотонус сосудов в условиях покоя на фоне более высокого уровня ЭТ-1.

Уровень ЭТ-1 коррелирует с состоянием тонуса периферических сосудов. Так максимально высокие цифры ИПС как до, так и после нагрузки, отмечены в группе юношей с брюшным соматотипом, у которых выявлена максимальная продукция ЭТ-1. Статистически значимой разницы в состоянии тонуса сосудов у лиц с брюшным соматотипом по сравнению с юношами с другими типами соматической конституции становится после проведения пробы с дозированной физической нагрузкой ( $p \leq 0,05$ ). При этом среди лиц с гипертонической реакцией на нагрузку 53,7% обследованных имели периферическую вазоконстрикцию в состоянии покоя, большинство из этих юношей относились к грудному и брюшному соматотипам.

В группе лиц с брюшным соматотипом чаще, чем среди юношей с другими соматотипами наблюдалась гипертоническая реакция на нагрузку ( $p \leq 0,05$ ), а наиболее редко ( $p \leq 0,01$ ) такая реакция встречалась среди юношей с неопределенным соматотипом.

Более значимая роль ЭТ-1 в формировании тонуса периферических сосудов в условиях Европейского Севера по сравнению с NO подтверждается и анализом данных внутри всех соматотипов с учетом типа гемодинамической реакции на нагрузку. Внутри соматотипа у лиц с нормо- и гипертонической реакцией на нагрузку уровень NO фактически не различался, в то время как уровень ЭТ-1 у лиц с гипертонической реакцией был статистически выше по сравнению с юношами с тем же соматотипом, но с нормотонической реакцией на нагрузку ( $p \leq 0,01$ ).

Наиболее высокий тонус сосудов как до, так и после нагрузки среди лиц с гипертонической реакцией выявлен у юношей с брюшным соматотипом, хотя уровень NO у этих лиц не отличается от данного показателя у лиц с мускульным и грудными соматотипами с тем же типом гемодинамической реакции на нагрузку.

Таким образом, в условиях Европейского Севера в формировании периферической вазоконстрикции у молодых здоровых лиц мужского пола вне зависимости от соматотипа снижение количества NO не играет существенной роли, а, вероятно, играют роль другие, обусловленные конституцией, особенности (уровень синтеза ЭТ-1 и

других вазоактивных эндотелиальных факторов, особенности нервной регуляции сосудистого тонуса и др.).

Преобладающими генотипами по полиморфизму -786T>C гена eNOS являлись генотипы, содержащие вариант изучаемого аллеля T. Соотношение различных аллельных вариантов промотора гена eNOS (ТТ, ТС, СС) у юношей-северян было близким к таковому у большинства европейских популяций [Casas et al., 2004], за исключением украинцев [Пархоменко с соавт., 2014], французов [Poirier et al., 1999] и жителей Северной Ирландии [Poirier et al., 1999]. Наиболее редким у жителей Европейского Севера вне зависимости от соматотипа являлся генотип СС, что согласуется с общемировыми данными [Casas et al., 2004].

Наличие в генотипе аллеля С, вероятно, predisposes к возникновению периферической вазоконстрикции. У юношей с генотипами СС и СТ по сравнению с генотипом ТТ на 10% чаще возникает гипертоническая реакция на нагрузку. Анализ частоты встречаемости аллеля С среди лиц с гипертонической реакцией с учетом соматотипа выявил, что у всех соматотипов, за исключением брюшного, генотипы СС и СТ встречались в 2 раза чаще, чем гомозиготы ТТ. Генотип СС статистически реже встречался у лиц с брюшным соматотипом, но в отличие от других соматотипов всегда сопровождался гипертонической реакцией на нагрузку и периферической вазоконстрикцией.

Имеются данные [Doshi et al., 2006] о снижении синтеза NO при различных вариантах генотипа по полиморфизму -786T>C в гене eNOS, однако мы не выявили изменений в продукции NO в зависимости от генотипа по этому полиморфизму с учетом соматотипа. При этом наблюдалась взаимосвязь генотипа СС по полиморфизму -786T>C в гене eNOS с уровнем синтеза ЭТ-1. Юноши с данным генотипом имели наиболее высокие по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами ТТ по изучаемому полиморфизму показатели ЭТ-1. Эта особенность выявлялась при анализе с учетом генотипа внутри каждого соматотипа. Максимально негативный эффект генотипа СС в отношении вазоконстрикции реализуется у юношей-северян с брюшным соматотипом. У всех лиц с брюшным соматотипом при этом генотипе выявлена периферическая вазоконстрикция как до, так и после нагрузки, в то время как у юношей с таким же генотипом, но другим типом телосложения она выявлялась реже (соответственно при грудном соматотипе – у 54,5%, мускульном – у

66,7% и неопределенном – у 33,3%). Кроме того, у юношей-северян с брюшным соматотипом и генотипом СС по полиморфизму -786Т>С в гене eNOS по сравнению с другими обследованными установлен наиболее высокий уровень ЭТ-1, ИПС1 и ИПС2.

### Выводы

1. Периферическая вазоконстрикция в условиях Европейского Севера наиболее часто возникает у лиц с брюшным соматотипом.
2. Для юношей с брюшным соматотипом характерен максимально высокий тонус сосудов как до, так и после пробы с дозированной физической нагрузкой, что во многом обусловлено высоким уровнем синтеза ЭТ-1.
3. Риск развития периферической вазоконстрикции у здоровых юношей вне зависимости от соматотипа связан с уровнем продукции ЭТ-1 и не коррелирует с уровнем NO.
4. Различные варианты генотипа по полиморфизму -786Т>С в гене eNOS у молодых здоровых юношей не влияют на уровень продукции NO, но изменяют синтез ЭТ-1. Наиболее высокий уровень ЭТ-1 наблюдался при генотипе СС.
5. Генотип СС промотора гена eNOS (-786Т>С) обуславливает склонность к периферическому вазоспазму и является предрасполагающим фактором развития периферической вазоконстрикции вне зависимости от соматотипа.
6. Наиболее выражено вазоконстрикторное влияние генотипа СС полиморфизма -786Т>С в гене eNOS на периферический сосудистый тонус у лиц с брюшным соматотипом.
7. Минимальный риск возникновения периферической вазоконстрикции в условиях Европейского Севера имеют юноши с неопределенным соматотипом, что обусловлено наиболее низким по сравнению с другими соматотипами уровнем синтеза ЭТ-1.

### Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ и Правительства Архангельской области регионального конкурса «Север» в рамках научного проекта №14-04-98823

«Ассоциации полиморфизмов в генах NOS3, EDN1, EDNRA, EDNRB с периферической вазоконстрикцией».

### Библиография

- Бебякова Н.А., Плотникова С.А., Ситникова Н.В., Феликсова О.М., Хромова А.В. Гендерные особенности реализации вклада полиморфизма гена – 786Т>С NOS3 в продукцию вазоактивных эндотелиальных факторов // Матер. трудов участников 17 междунар. телеконф. «Актуальные проблемы современной науки», 2016. Т. 5. № 1. С. 47–51.
- Бунак В.В. Антропометрия. М.: Медгиз., 1941. 298 с.
- Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология, 2001. № 2. С. 50–56.
- Гудков А.Б., Попова О.Н., Лукманова Н.Б. Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера // Экология человека, 2012. № 1. С. 12–17.
- Денисов Е.Н., Маслова Н.В. Вазорегулирующая функция эндотелия при гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности // Кардиология, 2005. № 6. С. 28–31.
- Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. Электронный ресурс. URL: <http://www.science-educacion.ru/ru/article/view?id=21037> (дата обращения: 12.07.2016).
- Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия // Вестник ВГМУ, 2003. № 2. С. 5–15.
- Мартыросов Э.Г. Методы исследования в спортивной антропологии. М.: Физкультура и спорт, 1982. 199 с.
- Панасенко В.Г., Мироненко С.П., Караськов А.М., Пустовоева М.Г. Маркеры эндотелиальной дисфункции в динамике ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста // Медицина и образование в Сибири (Сетевое научное издание НГМУ). 2011. № 6. Электронный ресурс. URL: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=543](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=543) (дата обращения: 12.07.2016).
- 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-синтетазы у больных с острыми коронарными синдромами // Медицина неотложных состояний, 2014. № 3. С. 45–54.
- Спортивная медицина: национальное руководство / Под ред. С.П. Миронова, Б.А. Поляева, Г.А. Макарова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1184 с.
- Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека, 2012. № 1. С. 3–11.
- Хромова А.В., Феликсова О.М., Куба А.А., Бебякова Н.А. Анализ влияния структурной перестройки промотора



гена NOS3 на продукцию вазоактивных эндотелиальных факторов // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия «Медико-биологические науки», 2015. № 4. С. 107–115.

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.

Чтецов В.П., Лутовинова Н.Ю., Уткина М.И. Опыт объективной диагностики соматических типов на основе измерительных признаков у мужчин // Вопросы антропологии, 1978. Вып. 58. С. 3–22.

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. Vol. 109. P. 1359–1365.

Green D.J., Maiorana A., O'Driscoll G., Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans // J. Physiology, 2004. Vol. 15. P. 1–25.

Doshi A., Lesinski A., Binkley P. 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. P. 802.

Iwai N., Katsuya T., Ishikawa K., Mannami T., Ogata J., Higaki J., Ogihara T., Tanabe T., Baba S. Human prostacyclin synthase gene and hypertension: the Suita Study // Circulation, 1999. Vol. 100. P. 2231–2236.

Marsden P.A., Heng H.H., Scherer S.W., Stewart R.J., Hall A.V., Shi X.M., Tsui L.C., Schappert K.T. Structure and chromosomal localisation of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene // J. Biol. Chem., 1993. Vol. 268. P. 17478–17488.

Miyauchi T., Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system // Ann. Rev. Physiology, 1999. Vol. 61. P. 391–415.

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

Poirier O., Mao C., Mallet C., Nicaud V., Herrmann S.M., Evans A., Ruidavets J.B., Arveiler D., Luc G., Tiret L., Soubrier F., Cambien F. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene – no consistent association with myocardial infarction in the ECTIM study // Eur. J. Clin. Invest., 1999. Vol. 29. P. 284–290.

Контактная информация:

Хромова Анна Владимировна: e-mail: nadein@atknet.ru;

Феликсова Ольга Михайловна: e-mail: felix2510@yandex.ru;

Куба Анастасия Александровна: e-mail: ana-kuba@yandex.ru;

Бебякова Наталья Александровна: e-mail: nbeyakova@mail.ru.

## CONSTITUTIONAL ASPECTS OF PERIPHERAL VASOCONSTRICTION IN THE POPULATION OF EUROPEAN NORTH

A.V. Khromova, O.M. Feliksova, A.A. Kuba, N.A. Bebyakova

*Northern State Medical University, Arkhangelsk*

*The peripheral vasoconstriction is the early predictor of arterial hypertension (AH). Considering that constitutional characteristics include not only morphological, biochemical and neuropsychological parameters, but also genetic aspects of different physiological processes, the aim of the current research is to study the determinants of peripheral vasoconstriction of young males with different somatotypes. In total, 170 young healthy males constantly living in European North (18–22 years) were examined.*

*Somatotype was determined based on morphological examination using Bunak's scheme [Bunak, 1941]. Vessel tonus was evaluated by means of peripheral reovasography before and after 20 squatting movements for 30 seconds (Martine-Kushelevskii's probe with dosed physical exertion) and after this the type of CVS reaction to the exercise was identified. Serum concentration of nitric oxide (NO) was biochemically measured based on total concentration of stable metabolites (nitrites/nitrates). Endothelin-1 (ET-1) level was measured using ELISA. Genotyping of -786T>C polymorphism in endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene was performed by means of PCR.*

48,2% of the study subjects comprised the group with thoracic somatotype, 22,9% had abdominal somatotype, 15,3% – muscular and 13,5% – undetermined. The highest level of ET-1 was observed in young males with abdominal somatotype ( $p \leq 0.05$ ). The lowest level of ET-1 was registered in the group with undetermined somatotype. These individuals also had lower concentration of NO ( $p \leq 0.05$ ). Vessel tonus was normal before physical exertion irrespective of somatotype, but was close to its upper limit.

Hypertonic reaction on physical exertion with peripheral vasoconstriction was revealed in 24% of study subjects. This type of reaction was most often observed in the group with abdominal type. Among subjects with hypertonic reaction, the highest vessel tonus both before and after physical exertion was observed in the group with abdominal somatotype. Though the level of NO in this group was the same as in the group with muscular and thoracic somatotypes with the same type of hemodynamic response to physical exertion

Genotyping of -786T>C polymorphism in eNOS gene revealed the following genotype distribution: TT – 42,4%, TC – 46,5%, CC – 11,1%. There was no association between the level of NO and the genotypes when somatotype was controlled for. But young males with CC genotype showed the highest level of ET-1 in comparison with TT and TC genotype carriers.

The risk to develop peripheral vasoconstriction reaction in young healthy males is associated with the ET-1 level, but not with NO level, irrespective of somatotype. Genotype variant for -786T>C polymorphism in eNOS gene in young healthy males influences synthesis of ET-1, but does not influence the synthesis of NO. CC genotype in eNOS gene promotor predisposes to peripheral vasoconstriction reaction irrespective of somatotype.

Vasoconstrictive influence of CC genotype of -786T>C polymorphism in eNOS gene is most pronounced in subjects with abdominal somatotype. Young males with abdominal somatotype have the highest vessel tonus both before and after physical exertion due to higher level of ET-1 synthesis. Accordingly, CC genotype as a risk factor for vasoconstriction is typical for young males from European North with abdominal somatotype.

All subjects with this genotype and with abdominal somatotype demonstrated peripheral vasoconstriction both before and after physical exertion and they had highest levels of ET-1 and the highest index of peripheral vascular resistance. Young males with undetermined somatotype have the minimal risk of peripheral vasoconstriction due to the lowest level of ET-1 synthesis.

Keywords: somatotype, peripheral vasoconstriction, nitric oxide, endothelin-1, -786T>C polymorphism of eNOS gene