

УДК 577.125.8

ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ НОСИТЕЛЕЙ РАЗНЫХ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАЦИЙ ГЕНА *NOS2* ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Л. В. Топчиева^{1*}, В. А. Корнева², И. В. Курбатова¹

¹Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН»
(ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия, 185910),
*topchieva67@mail.ru

²Петрозаводский государственный университет (пр. Ленина, 33, Петрозаводск,
Республика Карелия, Россия, 185910)

Оценивали показатели артериальной жесткости (время распространения отраженной волны (RWTT), скорость распространения пульсовой волны в аорте (СРПВ), индекс ригидности артерий (ASI), индекс аугментации (AIx)) у здоровых людей и пациентов с артериальной гипертензией, имеющих разные аллельные варианты гена *NOS2* (rs1730017 (C>T), rs1800482 (G>C)). Обследованы здоровые индивиды (64 человека (28 мужчин и 36 женщин), возраст $38,58 \pm 2,19$) и пациенты с АГ (I-II стадии) (36 человек (20 мужчин и 16 женщин), возраст $38,04 \pm 1,20$). В группе пациентов с АГ выявлено более низкое значение ASI у носителей аллеля T по rs1730017, чем у лиц с генотипом CC ($p = 0,036$). У гипертоников значения AIx среднесуточный, AIx дневной у лиц с генотипами GG оказались выше, чем у носителей генотипов GC+CC по rs1800482 (G>C) ($p = 0,049$, $p = 0,017$ соответственно). В группе здоровых людей обнаружено значимое повышение показателя AIx дневной у носителей аллеля C по rs1800482 ($p = 0,048$). Носительство аллеля T по rs1730017, для которого ранее показан протективный эффект в отношении развития АГ, обуславливает более низкие значения индекса ригидности артерий у больных данным заболеванием. Наличие в генотипе здоровых и больных людей аллеля C по rs1800482, ассоциированного с повышенным риском формирования АГ, вероятно, является одной из причин увеличения показателя артериальной жесткости AIx.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; артериальная жесткость; оксид азота; аллельный полиморфизм; ген *NOS2*.

Для цитирования: Топчиева Л. В., Корнева В. А., Курбатова И. В. Показатели артериальной жесткости носителей разных аллельных вариаций гена *NOS2* при артериальной гипертензии // Труды Карельского научного центра РАН. 2022. № 7. С. 57–66. doi: 10.17076/eb1638

Финансирование. Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (тема FMEN-2022-0009, № г.р. 122031100064-4).

L. V. Topchieva^{1*}, V. A. Korneva², I. V. Kurbatova¹. ARTERIAL STIFFNESS INDICATORS IN ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS CARRYING DIFFERENT NOS2 GENE ALLELIC VARIATIONS

¹Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences (11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia), *topchieva67@mail.ru
²Petrozavodsk State University (33 Lenin Ave., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia)

Arterial stiffness indicators (reflected wave propagation time (RWTT), aortic pulse wave velocity (PWV), arterial stiffness index (ASI), augmentation index (Alx)) were assessed in healthy people and patients with arterial hypertension carrying different allelic variants of the NOS2 gene (rs1730017 (C>T), rs1800482 (G>C)). We examined healthy individuals (64 persons, age 38.58 ± 2.19 years, 28 men and 36 women) and patients with AH (stage I-II) (36 persons, age 38.04 ± 1.20 years, 20 men and 16 women). In the group of patients with AH, differences were revealed in ASI values between carriers of the T allele and CC genotype of rs1730017 (p = 0.036) and daily average Alx, Alx values in individuals with GG and GC + CC genotypes of rs1800482 (G>C) (p = 0.049, p = 0.017, respectively). In the group of healthy people, a significant increase in daily Alx was found in carriers of the C allele at rs1800482 (p = 0.048). Carriage of the T allele by rs1730017, for which a protective effect on the development of AH has been previously shown, causes lower values of the arterial stiffness index in patients with this disease. The presence of the C allele at rs1800482 in the genotype of healthy and sick people, associated with an increased risk of hypertension, is probably one of the reasons for the increase in Alx as one of the indicators of arterial stiffness.

Keywords: arterial hypertension; arterial stiffness; nitric oxide; allelic polymorphism; NOS2 gene

For citation: Topchieva L. V., Korneva V. A., Kurbatova I. V. Arterial stiffness indicators in arterial hypertension patients carrying different NOS2 gene allelic variations. *Trudy Karel'skogo nauchnogo tsentra RAN = Transactions of the Karelian Research Centre RAS*. 2022. No. 7. P. 57–66. doi: 10.17076/eb1638

Funding. The studies were funded from the federal budget through state assignment to the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences (FMEN-2022-0009, No. 122031100064-4).

Введение

Изменение морфофункционального состояния сосудов является основным патогенетическим механизмом заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и артериальной гипертензии (АГ). Оно включает в себя увеличение жесткости стенок артерий, гипертрофирование гладкомышечных клеток (ГМК) и снижение их тонуса, сужение внутреннего и увеличение наружного диаметра сосудов, кальцификацию их стенок, дисфункцию эндотелия [Zieman et al., 2005; Назарова, Назарова, 2012]. Увеличение напряжения сдвига на эндотелии, повышение циркулирующих медиаторов воспаления и продуктов окислительного стресса являются наиболее значимыми факторами, влияющими на функциональную активность эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов [Shirwany, Zou, 2010; Mozos et al., 2017]. При патологиях сердечно-сосудистой системы наблюдается дедифференцировка ГМК, сопровождающаяся снижением содержания в них

сократительных белков (альфа-актина гладких мышц и тяжелой цепи миозина), усилением деградации эластина и синтеза неструктурированного коллагена внеклеточного матрикса (ВМ) за счет изменения активности матриксных металлопротеаз (ММП) [Shirwany, Zou, 2010]. Ремоделирование ВМ является одной из основных причин повышения артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции (ЭД) [Shirwany, Zou, 2010], маркерами которой являются увеличение содержания на поверхности клеток эндотелия молекул клеточной адгезии и нарушение продукции оксида азота. В условиях воспаления, которое сопровождает АГ, усиленная выработка последнего за счет активности индуцибельной синтазы оксида азота (NOS2) приводит к возрастанию в плазме крови концентрации активных форм азота (АФА), в частности пероксинитрита [Habib, Ali, 2011]. АФА могут индуцировать процессы ремоделирования внеклеточного матрикса сосудов и повышения жесткости их стенок [Ding et al., 2019]. Таким образом, уровень NO при АГ может вы-

ступать в качестве динамического регулятора жесткости артерий.

Как оказалось, в регуляцию продукции оксида азота при АГ и в патогенез ЭД вовлечен аллельный полиморфизм гена *NOS2* [Топчиева и др., 2019]. Так, уровень метаболитов оксида азота в плазме крови здоровых индивидов и больных АГ может быть связан с наличием однонуклеотидных замен в промоторной области гена (-954 G>C) (rs1800482) и 7 экзоне rs1730017 (C>T). Вопрос о том, влияет ли носительство этих аллельных вариантов на показатели артериальной жесткости при АГ, остается открытым. Ранее другими авторами показано вовлечение аллельных вариаций гена эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3* в регуляцию артериальной жесткости [Mitchell et al., 2007; Seidlerová et al., 2015]. Данных литературы относительно влияния аллельного полиморфизма гена *NOS2* на жесткость сосудов мы не обнаружили. В связи с этим проанализированы показатели артериальной жесткости у больных АГ (I-II стадии) и здоровых индивидов в зависимости от носительства аллельных вариаций гена *NOS2* (rs1730017 (C>T) и rs1800482 (G>C)).

Материалы и методы

Для оценки жесткости сосудов использовали такие показатели, как время распространения отраженной волны (RWTT), скорость распространения пульсовой волны в аорте (СРПВ), индекс ригидности артерий (ASI), индекс аугментации (AIx), пульсовое давление (ПД), скорость нарастания артериального давления (dP/dt).

Всем пациентам выполнялось ЭХО-КС (аппарат «Vivid-7»), дуплексное сканирование сонных артерий. Показатели жесткости артерий измерялись с помощью технологии Vasotens [Моисеева и др., 2007]. Метод представляет собой оценку пульсовой волны в плечевой артерии. Измерение АД проводилось с помощью осциллометрического метода. Все измерения выполнялись на левой руке. Суточное мониторирование артериального давления осуществлялось с помощью приборов VPLab.

В исследовании включены здоровые индивиды (64 человека, возраст $38,58 \pm 2,19$) и пациенты с АГ (I-II стадии) (36 человек, возраст $38,04 \pm 1,20$). Подгруппа здоровых обследована при прохождении диспансеризации на базе МУЗ «Больница скорой медицинской помощи г. Петрозаводска». Клинические характеристики групп исследования представлены в таблице 1. Диагноз АГ установлен амбулаторно с учетом европейских рекомендаций 2018 г. [Williams et al., 2018].

Критерии исключения из исследования: наличие сахарного диабета, перенесенные в последний месяц инфекционно-воспалительные заболевания, курение табака, алкогольная зависимость, индекс массы тела ≥ 28 кг/м². Индекс массы тела составил в среднем $25,28 \pm 0,53$. Оценка показателей липидного спектра осуществлялась энзиматическим колориметрическим (на биохимическом анализаторе COBAS INTEGRA 400 plus (Roshe Diagnostics GmbH, ФРГ-Австрия-США)) и расчетными методами, концентрацию глюкозы измеряли в плазме крови. Все исследуемые являлись жителями Республики Карелия. На проведение исследований получено согласие Комитета по медицинской этике Минздравсоцразвития РК и ПетрГУ. От всех лиц, включенных в исследование, получено информированное согласие.

У здоровых людей и пациентов с АГ, включенных в выборку для оценки показателей артериальной жесткости, были определены генотипы по rs1730017 и rs1800482 гена *NOS2*. ДНК выделяли из цельной крови с использованием набора AxyPrepBloodGenomic DNA MiniprepKit (Axygen, США). Качество и концентрацию выделенной ДНК определяли спектрофотометрически (SmartSpec Plus, Bio-Rad).

Для амплификации участка гена, содержащего -954 позицию (rs1800482), использовали праймеры, описанные в работе [Levesque et al., 1999]. Для амплификации участка гена с областью rs3730017 использовали праймеры: прямой – 5'ctggggtctctctgagtgagg3'; обратный – 5'ttctccctggtttctctctg3'. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в амплификаторе MaxyGene (Axygen, США), используя реакционную смесь ScreenMix-HS («Евроген», Россия). ПЦР-продукты, соответствующие rs1800482, обрабатывали эндонуклеазой рестрикции BsoI (1 е. а.) в течение 1 ч при 55 °С. ПЦР-продукты, содержащие rs3730017, подвергали действию рестриктазы MspI (1 е. а.) в течение 3 ч при 37 °С. После рестрикции фрагменты ДНК разделяли в 2% агарозном геле, используя трис-ацетатный буфер.

Статистическая обработка данных выполнена в пакете программ Statgraphics Centurion XVI (version 16.1.11). Согласно тесту Шапиро – Уилка все показатели распределены нормально. Значимость различий средних величин оценивали с помощью t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферони. Проведен дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса (H-критерий). Данные представлены в виде средних значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Клинические характеристики групп индивидов, включенных в исследование

Table 1. Clinical description of the individuals groups included in the study

Показатели Indicators	Группы Groups	
	Здоровые люди Healthy people	Пациенты с АГ Patients with hypertension
САД, мм рт. ст. SBP, mmHg	112,3 ± 1,96	133,46 ± 1,39*
ДАД, мм рт. ст. DBP, mmHg	70,93 ± 0,63	77,3 ± 1,30*
срАД, мм рт. ст. avAP, mmHg	84,3 ± 0,62	94,0 ± 1,02*
ОХС, ммоль/л total cholesterol, mmol/l	5,16 ± 0,11	7,06 ± 0,41*
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	3,15 ± 0,09	4,75 ± 0,33*
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	1,50 ± 0,04	1,33 ± 0,07***
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	1,35 ± 0,06	2,13 ± 0,22**
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	4,64 ± 0,12	5,09 ± 0,29
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	81,46 ± 1,57	80,13 ± 2,79

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, срАД – среднее артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триацилглицерины.

Различия значимы при сравнении групп здоровых людей и пациентов с АГ: *p < 0,0001, **p < 0,001; ***p = 0,03.

Note. SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, avAP – average arterial pressure, total cholesterol – total cholesterol, LDL – low-density lipoprotein cholesterol, HDL – high-density lipoprotein cholesterol, TG – triacylglycerols.

Differences are significant when comparing the groups of healthy people and patients with hypertension: *p < 0.0001, **p < 0.001; ***p = 0.03.

Исследования выполнены на научном оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук» и оборудовании МУЗ «Больница скорой медицинской помощи г. Петрозаводска».

Результаты

Проведен анализ показателей жесткости артерий у носителей разных аллелей и генотипов по rs1730017 и rs1800482 гена *NOS2* в группах здоровых доноров и больных АГ. В группе пациентов с АГ наблюдали значимые различия индекса ригидности артерий в зависимости от наличия в генотипе аллеля Т по rs1730017 (табл. 2). Отмечено, что у больных людей, имеющих в генотипе аллель Т, этот показатель ниже, чем у носителей СС генотипа. В группе пациентов с АГ выявлено влияние генотипа по rs1730017 на показатель ASI (H = 7,60; p = 0,006).

В ходе исследования показателей артериальной ригидности у носителей разных аллельных вариаций по -954G>C (rs1800482) гена

NOS2 выявлены значимые различия по некоторым показателям как в группе здоровых людей, так и пациентов с АГ (табл. 3).

Значения Alx дневной отличались у здоровых людей, носителей разных аллельных вариаций по rs1800482 (G>C) гена *NOS2*. Показатели Alx среднесуточный и Alx дневной у носителей генотипов GC+CC по указанному полиморфному маркеру в группе пациентов с АГ были значимо выше, чем у больных с GG генотипом (p = 0,049 и p = 0,017 соответственно). Обнаружено влияние генотипа по rs1800482 на показатели Alx среднесуточный и Alx дневной (H = 4,86339, p = 0,027 и H = 4,68298, p = 0,03 соответственно).

Обсуждение

Вазомоторная активность сердечно-сосудистой системы зависит от эффективного функционирования эндотелия, которое определяется балансом продукции вазодилататоров (монооксид азота (NO), простаглицлин, а также малоизученный эндотелиальный гиперполярирующий фактор EDHF (endothelium-derived

Таблица 2. Показатели артериальной жесткости у здоровых людей и больных АГ (I-II стадии), носителей разных аллельных вариаций по rs1730017 (C>T) гена NOS2

Table 2. Indicators of arterial stiffness in healthy people and patients with AH (stages I-II), carriers of different allelic variations in rs1730017 (C>T) of the NOS2 gene

Показатели Indicators	Группы Groups			
	Здоровые люди Healthy people		Пациенты с АГ Patients with hypertension	
	CC (n=36)	CT+TT (n=28)	CC (n=19)	CT+TT (n=17)
RWTT, мс RWTT, ms	152,12 ± 1,68	149,91 ± 2,47	144,00 ± 2,47	144,5 ± 2,62
dP/dt, мм рт.ст./с dP/dt, mmHg/s	538,50 ± 20,63	554,92 ± 20,65	683,78 ± 43,41	628,33 ± 22,31
Alx среднесуточный Alx average daily	-49,66 ± 2,71	-47,46 ± 2,82	-44,56 ± 5,24	-46,50 ± 4,07
Alx дневной Alx daily	-52,33 ± 3,45	-46,00 ± 4,00	-45,06 ± 5,58	-48,10 ± 4,40
Alx ночной Alx night	-55,71 ± 3,39	-56,16 ± 5,88	-53,57 ± 9,05	-53,70 ± 8,39
ASI, мм рт.ст ASI, mmHg	127,13 ± 2,17	128,82 ± 2,62	142,30 ± 3,20	131,9 ± 4,41*
СРПВ максимальная, м/с PWV maximum, m/s	9,20 ± 0,29	9,01 ± 0,33	10,24 ± 0,48	10,7 ± 0,57
СРПВ среднесуточная, м/с PWV average daily, m/s	6,73 ± 0,08	6,77 ± 0,11	6,79 ± 0,25	6,40 ± 0,29
СРПВ дневная, м/с PWV daily, m/s	6,29 ± 0,06	5,95 ± 0,84	6,75 ± 0,28	7,22 ± 0,24
СРПВ ночная, м/с PWV night, m/s	6,53 ± 0,37	6,39 ± 0,13	7,19 ± 0,31	6,68 ± 0,30
ПД, мм рт.ст. PP, mmHg	45,42 ± 1,68	44,96 ± 1,61	52,00 ± 2,09	51,6 ± 1,83

Примечание. Здесь и в табл. 3: RWTT – время распространения отраженной волны, dP/dt – скорость нарастания артериального давления, Alx – индекс аугментации, ASI – индекс ригидности артерий, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ПД – пульсовое давление. Различия значимы при сравнении CC и CT+TT генотипов, *p = 0,036.

Note. Here and in Table 3: RWTT – reflected wave propagation time, dP/dt – rate of blood pressure rise, Alx – augmentation index, ASI – arterial stiffness index, PWV – pulse wave propagation velocity, PP – pulse pressure. Differences are significant when comparing CC and CT+TT genotypes, *p = 0.036.

hyperpolarizing factor)) и вазоконстрикторных субстанций, например, эндотелина. При артериальной гипертензии этот баланс нарушается, что является следствием развития эндотелиальной дисфункции. Между эндотелиальной дисфункцией и артериальной жесткостью имеется причинно-следственная связь. В обзоре Shirwany и Zou [2010] представлены данные о том, что эндотелиальная дисфункция обуславливает повышение артериальной ригидности и, напротив, жесткость сосудов способствует ЭД. Вследствие этого нарушение продукции и/или снижение биодоступности оксида азота как показатель ЭД может быть одной из причин повышения жесткости артерий при АГ. По имеющимся сведениям, уровень NO у пациентов с ЭАГ выше, чем у нормотоников [Люсов и др., 2011; Topchieva et al., 2020], что может быть обусловлено активацией NOS2 в условиях хронического

воспаления, сопровождающего данное заболевание. У здоровых людей содержание метаболитов оксида азота в плазме увеличивается с возрастом [Higashino et al., 2007]. Также у пожилых наблюдается повышение жесткости стенок артерий [Shirwany, Zou, 2010]. Не исключено, что эти процессы взаимосвязаны и могут определяться генетическими особенностями индивидов.

Ранее показано, что аллельный полиморфизм гена NOS2 может быть вовлечен в формирование АГ [Топчиева и др., 2019]. С повышенным риском развития данного заболевания ассоциировано носительство аллеля С по rs1800482. Наличие в генотипе аллеля Т по rs1730017, напротив, имеет протективный в отношении данного заболевания эффект. Важно, что данные полиморфные маркеры ассоциированы с изменением выработки NO в плазме

Таблица 3. Показатели артериальной жесткости у здоровых людей и больных АГ (I-II стадии), носителей разных аллельных вариаций по rs1800482 (G>C) гена NOS2

Table 3. Indicators of arterial stiffness in healthy people and patients with AH (stages I-II), carriers of different allelic variations in rs1800482 (G>C) of the NOS2 gene

Показатели Indicators	Группы Groups			
	Здоровые люди Healthy people		Пациенты с АГ Patients with hypertension	
	GG (n=30)	GC+CC (n=34)	GG (n=18)	GC+CC (n=18)
RWTT, мс RWTT, ms	145,03 ± 2,38	152,86 ± 2,62	142,79 ± 2,49	140,71 ± 1,38
dP/dt, мм рт.ст./с dP/dt, mmHg/s	504,43 ± 18,97	534,86 ± 23,50	636,71 ± 27,59	584,53 ± 56,99
Alx среднесуточный Alx average daily	-51,00 ± 3,18	-42,62 ± 4,06	-50,74 ± 4,42	-38,20 ± 4,29**
Alx дневной Alx daily	-53,17 ± 3,77	-41,40 ± 3,29*	-52,29 ± 5,00	-34,57 ± 5,01***
Alx ночной Alx night	-57,00 ± 4,92	-46,6 ± 5,36	-55,80 ± 6,79	-36,17 ± 9,14
ASI, мм рт.ст ASI, mmHg	127,03 ± 2,14	123,70 ± 1,97	141,78 ± 3,05	134,71 ± 3,71
СРПВ максимальная, м/с PWV maximum, m/s	9,55 ± 0,35	8,75 ± 0,31	10,50 ± 0,55	10,29 ± 0,35
СРПВ среднесуточная, м/с PWV average daily, m/s	7,02 ± 0,12	6,75 ± 0,21	7,42 ± 0,21	7,46 ± 0,12
СРПВ дневная, м/с PWV daily, m/s	6,36 ± 0,14	6,20 ± 0,23	6,89 ± 0,27	6,61 ± 0,23
СРПВ ночная, м/с PWV night, m/s	6,54 ± 0,14	6,37 ± 0,16	6,74 ± 0,31	7,32 ± 0,37
ПД, мм рт. ст. PP, mmHg	45,63 ± 1,78	43,60 ± 1,11	52,07 ± 1,89	48,33 ± 2,02

Примечание. Различия значимы при сравнении GG и GC+CC генотипов: *p = 0,048; **p = 0,049;***p = 0,017.

Note. Differences are significant when comparing GG and GC+CC genotypes: *p = 0.048; **p = 0.049;***p = 0.017.

крови здоровых людей и пациентов с АГ. Так, у больных с CC генотипом по rs1800482 наблюдается более высокое содержание метаболитов оксида азота в плазме крови по сравнению с носителями альтернативных генотипов [Топчиева и др., 2019]. Вероятно, обнаруженные в представленном исследовании различия в некоторых показателях артериальной жесткости у лиц с аллельными вариантами по указанному rs связаны с влиянием на них уровня NO. Так, у больных АГ с генотипами СТ+ТТ по rs1730017 индекс ригидности артерий имел более низкое значение, чем у носителей генотипа СС. ASI отражает структурные изменения сосудистой стенки [Милягина и др., 2010]. Показана корреляция высоких значений индекса ASI с риском развития АГ, повышенными значениями систолического и пульсового давления [Dernellis et al., 2005]. Его более низкое значение, возможно, указывает на снижение риска развития у людей артериальной гипертензии и атеросклероза.

В группе здоровых индивидов и пациентов с АГ обнаружены различия значений индекса аугментации (Alx), который определяется как соотношение амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны, выраженное в процентах по отношению к ПД в аорте. В норме отраженная компонента всегда меньше прямой, а показатель Alx отрицательный. У гипертоников отмечается существенное повышение Alx [Евсеева и др., 2016]. Alx среднесуточный и дневной оказался более положительным в группе больных АГ с генотипами GC+CC по rs1800482. У здоровых индивидов, носителей аллеля С, значение Alx дневной также значимо выше, чем у лиц, имеющих GG генотип по указанному rs. Полученные данные свидетельствуют об ухудшении показателей индекса аугментации в группе здоровых лиц и больных АГ с GC+CC генотипами по данному полиморфному маркеру. Обнаруженное в нашем исследовании влияние rs1730017 и rs1800482 на показатели ASI и Alx, вероятно,

связано с особенностями выработки оксида азота у здоровых и больных людей в зависимости от носительства этих аллельных вариаций гена *NOS2*.

Гиперпродукция оксида азота при воспалении и гипертензии посредством *NOS2* негативно влияет на эндотелий сосудов и, по всей вероятности, на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки, о чем свидетельствуют также данные, полученные в нашем исследовании. В работе [Chen et al., 2014] показано, что у крыс окклюзия печеночной артерии и воротной вены и последующая реперфузия приводили к повышению жесткости артерий и увеличению уровня *NO* в сыворотке крови. Авторы сделали вывод, что *NOS2* играет доминирующую роль в повышении артериальной жесткости. С другой стороны, активация *NOS3* при повышенных физических нагрузках способствует увеличению содержания в плазме крови метаболитов *NO* и снижению показателя СРПВ [Hasegawa et al., 2018]. Инъекция крысам ингибитора *NO*-синтазы L-NAME (N-Nitro-L-arginine methylester) вызывала рост параметров артериальной жесткости и артериального давления [Fitch et al., 2001]. Эти данные еще раз подчеркивают важность развития воспаления в повышении артериальной жесткости и то, что недостаток оксида азота, как и его избыток за счет активации *NOS2*, играет в этом процессе значительную роль [Mozos et al., 2017].

Усиление продукции оксида азота за счет *NOS2* является основной причиной образования в кровяном русле и других тканях организма АФА, в частности пероксинитрита [Habib, Ali, 2011]. Оказалось, что пероксинитрит ингибирует активность деацетилазы SIRT1, модифицирующей RelA/p65 субъединицу ядерного фактора каппа-би (NF-κB) [Ding et al., 2019]. Это приводит к активации NF-κB и усилению транскрипционной активности генов воспалительного ответа и матриксных металлопротеиназ (ММП).

Жесткость артерий во многом обусловлена усилением деградации эластиновых волокон за счет изменения активности матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов [Zieman et al., 2005]. ММП участвуют в возникновении несвернутого, более жесткого коллагена. Оксид азота регулирует активность ММП и их ингибиторов цГМФ-зависимым и цГМФ-независимым образом как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровне. Например, *NO* усиливает распад мРНК ММП-9 путем ингибирования экспрессии мРНК стабилизирующего фактора HuR [Akool et al., 2003]. ММП отличаются консервативным каталитическим доменом, содержащим ион цинка, а также продоменом,

который регулирует активацию фермента путем модуляции остатка цистеина в этом домене. Оксид азота и его производные активные формы способны модифицировать ионы цинка и тиольные группы цистеина [Habib, Ali, 2011], вероятно, регулируя таким образом и активность ММП. Действительно, был зарегистрирован дозозависимый, двухфазный регуляторный эффект *NO* на активность ММП (ММП-9, -1 и -13), выделенных из мышинных макрофагов [Ridnour et al., 2007]. Причем чем выше была концентрация оксида азота, тем больше была активность этих ферментов. *NO* может влиять на баланс ММП-9/ТИМП-1 также посредством контроля над активностью ММП-1 и ММП-13, расщепляющих продомен ММП-9. Активность этих ММП снижалась в случае, когда ингибировалась активность *NOS2* [Ridnour et al., 2007]. Эти данные позволяют предположить, что повышенная продукция оксида азота в условиях воспаления за счет активации индуцибельной синтазы оксида азота, вероятно, способствует увеличению активности ММП-9, ММП-1 и ММП-13.

Заключение

Повышение жесткости сосудов, оценка которого основывается на ряде показателей (увеличение скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации, индекса ригидности и других), является независимым прогностическим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и обусловлено влиянием на организм ряда факторов, в том числе и генетических [Shirwany, Zou, 2010; Назарова, Назарова, 2012]. Мы обнаружили влияние генотипа по rs1730017 (C>T) и rs1800482 (G>C) гена *NOS2* на некоторые параметры жесткости артерий (ASI, AIX). Это свидетельствует о вовлечении аллельного полиморфизма гена *NOS2* в формирование эндотелиальной дисфункции и повышение жесткости артерий у пациентов с АГ.

Литература

- Евсевьева М. Е., Коновалова Н. М., Ростовцева М. В., Слеткова Д. А., Щербакова Л. Е. Скрытая гипертензия и индекс аугментации центрального давления у юношей-студентов // Российский кардиологический журнал. 2016. Т. 21 (прил. S4-1). С. 29–30.
- Люсов В. А., Метельская В. А., Оганов Р. Г., Евсиков Е. М., Теплова Н. В. Уровень оксида азота в сыворотке периферической крови больных с различной тяжестью артериальной гипертензии // Кардиология. 2011. Т. 12. С. 23–28.
- Милягина И. В., Милягин В. А., Шпынева З. М., Шпынев К. В., Лексина Ю. В., Пурьгина М. А.,

Агеенкова О. А. Клиническое значение новых показателей жесткости сосудов // Вестник Смоленской медицинской академии. 2010. № 1. С. 37–41.

Моисеева Н. М., Пономарев Ю. А., Сергеева М. В., Рогоза А. Н. Оценка показателей ригидности магистральных артерий по данным бифункционального суточного мониторирования АД и ЭКГ прибором ВРLab // Артериальная гипертензия. 2007. Т. 1, № 13. С. 1–6.

Назарова О. А., Назарова А. В. Поражение сосудов при артериальной гипертензии // Вестник Ивановской медицинской академии. 2012. Т. 17, № 2. С. 60–66.

Топчиева Л. В., Балан О. В., Корнева В. А., Малышева И. Е. Роль аллельного полиморфизма гена *NOS2* в развитии эссенциальной артериальной гипертензии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 168, № 7. С. 91–95.

Akool el-S., Kleinert H., Hamada F. M., Abdelwahab M. H., Förstermann U., Pfeilschifter J., Eberhardt W. Nitric oxide increases the decay of matrix metalloproteinase 9 mRNA by inhibiting the expression of mRNA-stabilizing factor HuR // Mol. Cell Biol. 2003. Vol. 23, no. 14. P. 4901–4916. doi: 10.1128/mcb.23.14.4901-4916.2003

Chen T. H., Liao F. T., Yang Y. C., Wang J. J. Inhibition of inducible nitric oxide synthase ameliorates liver ischemia and reperfusion injury induced transient increase in arterial stiffness // Transplant. Proc. 2014. Vol. 46, no. 4. P. 1112–1116. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.01.002

Dernellis J., Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects // Hypertension. 2005. Vol. 45, no 3. P. 426–431. doi: 10.1161/01.HYP.0000157818.58878.93

Ding Y., Han Y., Lu Q., Zhu J., An H., Xie Z., Song P., Zou M.-H. Peroxynitrite-mediated SIRT (Sirtuin)-1 inactivation contributes to nicotine-induced arterial stiffness in mice // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2019. Vol. 39. P. 1419–1431. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312346

Fitch R. M., Vergona R., Sullivan M. E., Wang Y. X. Nitric oxide synthase inhibition increases aortic stiffness measured by pulse wave velocity in rats // Cardiovasc. Res. 2001. Vol. 51, no. 2. P. 351–358. doi: 10.1016/s0008-6363(01)00299-1

Habib S., Ali A. Biochemistry of nitric oxide // Ind. J. Clin. Biochem. 2011. Vol. 26. P. 3–17. doi: 10.1007/s12291-011-0108-4

Hasegawa N., Fujie S., Horii N., Miyamoto-Mikami E., Tsuji K., Uchida M., Hamaoka T., Tabata I., Iemitsu M. Effects of different exercise modes on arterial stiffness and nitric oxide synthesis // Med. Sci. Sports Exerc. 2018. Vol. 50, no. 6. P. 1177–1185. doi: 10.1249/MSS.0000000000001567

Higashino H., Miya H., Mukai H., Miya Y. Serum nitric oxide metabolite (NOx) levels in hypertensive patients at rest: a comparison of age, gender, blood pressure and complications using normotensive controls // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2007. Vol. 34, no. 8. P. 725–731. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04617.x

Levesque M. C., Hobbs M. R., Aantsey N. M., Vaughn T. N., Chancellor J. A., Pole A., Perkins D. J., Misukonis M. A., Chanoc S. J., Granger D. L., Weiberg B. Nitric oxide synthase type 2 promoter polymorphisms,

nitric oxide production and disease severity in Tanzanian children with malarial // J. Infect. Dis. 1999. Vol. 180. P. 1994–2002. doi: 10.1086/315140

Mitchell G. F., Guo C.-Y., Kathiresan S., Vasan R. S., Larson M. G., Vita J. A., Keyes M. J., Vyas M., Newton-Cheh C., Musone S. L., Camargo A. L., Drake J. A., Levy D., O'Donnell C. J., Hirschhorn J. N., Benjamin E. J. Vascular stiffness and genetic variation at the endothelial nitric oxide synthase locus The Framingham heart study // Hypertension. 2007. Vol. 49. P. 1285–1290. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.085266

Mozos I., Malainer C., Horbańczuk J., Gug C., Stoian D., Luca C. T., Atanasov A. G. Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases // Front. Immunol. 2017. Vol. 8. P. 1058. doi: 10.3389/fimmu.2017.01058

Ridnour L. A., Windhausen A. N., Isenberg J. S., Yeung N., Thomas D. D., Vittek M. P., Roberts D. D., Wink D. A. Nitric oxide regulates matrix metalloproteinase-9 activity by guanylyl-cyclase-dependent and -independent pathways // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104, no. 43. P. 16898–16903. doi: 10.1073/pnas.0702761104

Seidlerová J., Filipovský J., Mayer O. Jr., Kučerová A., Pešta M. Association between endothelial NO synthase polymorphisms and arterial properties in the general population // Nitric Oxide. 2015. Vol. 44. P. 47–51. doi: 10.1016/j.niox.2014.11.016

Shirwany N. A., Zou M. Arterial stiffness: a brief review // Acta Pharmacologica Sinica. 2010. Vol. 31. P. 1267–1276. doi: 10.1038/aps.2010.123

Topchieva L. V., Balan O. V., Malysheva I. E., Korneva V. A., Pankrasheva K. A. The nitric oxide metabolite level and *NOS2* and *NOS3* gene transcripts in patients with essential arterial hypertension // Biology Bulletin. 2020. Vol. 47, no. 3. P. 247–252. doi: 10.31857/S0002332920010166

Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei T., Azizi M., Burnier M., Clement D., Coca A., De Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S., Kreutz R., Laurent S., Lip G. Y. H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R., Shlyakhto E., Tsioufis K., Aboyans V., Desormais I. Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // Blood Press. 2018. Vol. 27, no. 6. P. 314–340. doi: 10.1080/08037051.2018.1527177

Zieman S. J., Melenovsky V., Kass D. A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. Vol. 25. P. 932–943. doi: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29

References

Akool el-S., Kleinert H., Hamada F. M., Abdelwahab M. H., Förstermann U., Pfeilschifter J., Eberhardt W. Nitric oxide increases the decay of matrix metalloproteinase 9 mRNA by inhibiting the expression of mRNA-stabilizing factor HuR. *Mol. Cell Biol.* 2003;23(14):4901–4916. doi: 10.1128/mcb.23.14.4901-4916.2003

Chen T. H., Liao F. T., Yang Y. C., Wang J. J. Inhibition of inducible nitric oxide synthase ameliorates liver ische-

mia and reperfusion injury induced transient increase in arterial stiffness. *Transplant. Proc.* 2014;46(4):1112–1116. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.01.002

Dernellis J., Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension.* 2005;45(3):426–431. doi: 10.1161/01.HYP.0000157818.58878.93

Ding Y., Han Y., Lu Q., Zhu J., An H., Xie Z., Song P., Zou M.-H. Peroxynitrite-mediated SIRT (Sirtuin)-1 inactivation contributes to nicotine-induced arterial stiffness in mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019;39:1419–1431. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312346

Evsev'eva M. E., Konovalova N. M., Rostovtseva M. V., Sletkova D. A., Shcherbakova L. E. Hidden hypertension and augmentation index of central pressure in young male students. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;21(S4-1):29–30. (In Russ.)

Fitch R. M., Vergona R., Sullivan M. E., Wang Y. X. Nitric oxide synthase inhibition increases aortic stiffness measured by pulse wave velocity in rats. *Cardiovasc. Res.* 2001;51(2):351–358. doi: 10.1016/s0008-6363(01)00299-1

Habib S., Ali A. Biochemistry of nitric oxide. *Ind. J. Clin. Biochem.* 2011;26:3–17. doi: 10.1007/s12291-011-0108-4

Hasegawa N., Fujie S., Horii N., Miyamoto-Mikami E., Tsuji K., Uchida M., Hamaoka T., Tabata I., Iemitsu M. Effects of different exercise modes on arterial stiffness and nitric oxide synthesis. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2018;50(6):1177–1185. doi: 10.1249/MSS.0000000000001567

Higashino H., Miya H., Mukai H., Miya Y. Serum nitric oxide metabolite (NOx) levels in hypertensive patients at rest: a comparison of age, gender, blood pressure and complications using normotensive controls. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007;34(8):725–731. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04617.x

Levesque M. C., Hobbs M. R., Aantsey N. M., Vaughn T. N., Chancellor J. A., Pole A., Perkins D. J., Misukonis M. A., Chanoc S. J., Granger D. L., Weiberg B. Nitric oxide synthase type 2 promoter polymorphisms, nitric oxide production and disease severity in Tanzanian children with malarial. *J. Infect. Dis.* 1999;180:1994–2002. doi: 10.1086/315140

Lyusov V. A., Metel'skaya V. A., Oganov R. G., Evisikov E. M., Teplova N. V. The level of nitrogen oxide in the serum of peripheral blood in patients with different severity of arterial hypertension. *Kardiologiya = Cardiology.* 2011;12:23–28. (In Russ.)

Milyagina I. V., Milyagin V. A., Shpyneva Z. M., Shpynev K. V., Leksina Yu. V., Purygina M. A., Ageenkova O. A. Clinical significance of new vascular stiffness indicators. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2010;1:37–41. (In Russ.)

Mitchell G. F., Guo C.-Y., Kathiresan S., Vasan R. S., Larson M. G., Vita J. A., Keyes M. J., Vyas M., Newton-Cheh C., Musone S. L., Camargo A. L., Drake J. A., Levy D., O'Donnell C. J., Hirschhorn J. N., Benjamin E. J. Vascular stiffness and genetic variation at the endo-

thelial nitric oxide synthase locus The Framingham heart study. *Hypertension.* 2007;49:1285–1290. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.085266

Moiseeva N. M., Ponomarev Ju. A., Sergeeva M. V., Rogoza A. N. Evaluation of main arteries rigidity indices according to the data of bifunctional 24-hour BP and ECG monitoring with the BPLab® device. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2007;1(13):1–6. doi: 10.18705/1607-419X-2007-13-1-34-38 (In Russ.)

Mozos I., Malainer C., Horbańczuk J., Gug C., Stoian D., Luca C. T., Atanasov A. G. Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases. *Front. Immunol.* 2017;8:1058. doi: 10.3389/fimmu.2017.01058

Nazarova O. A., Nazarova A. V. Vascular damage in hypertension. *Vestnik Ivanovskoi medicinskoi akademii = Bulletin of the Ivanovo Medical Academy.* 2012;17(2):60–66. (In Russ.)

Ridnour L. A., Windhausen A. N., Isenberg J. S., Yeung N., Thomas D. D., Vitek M. P., Roberts D. D., Wink D. A. Nitric oxide regulates matrix metalloproteinase-9 activity by guanylyl-cyclase-dependent and -independent pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104(43):16898–16903. doi: 10.1073/pnas.0702761104

Seidlerová J., Filipovský J., Mayer O. Jr., Kučerová A., Pešta M. Association between endothelial NO synthase polymorphisms and arterial properties in the general population. *Nitric Oxide.* 2015;44:47–51. doi: 10.1016/j.niox.2014.11.016

Shirwany N. A., Zou M. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacol. Sin.* 2010;31:1267–1276. doi: 10.1038/aps.2010.123

Topchieva L. V., Balan O. V., Korneva V. A., Malysheva I. E. The role of NOS2 gene allelic polymorphism in the development of essential arterial hypertension. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2019;168(7):91–95. (In Russ.)

Topchieva L. V., Balan O. V., Malysheva I. E., Korneva V. A., Pankrasheva K. A. The nitric oxide metabolite level and NOS2 and NOS3 gene transcripts in patients with essential arterial hypertension. *Biology Bulletin.* 2020;47(3):247–252. doi: 10.31857/S0002332920010166

Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei T., Azizi M., Burnier M., Clement D., Coca A., De Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S., Kreutz R., Laurent S., Lip G. Y. H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R., Shlyakhto E., Tsioufis K., Aboyans V., Desormais I. Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press.* 2018;27(6):314–340. doi: 10.1080/08037051.2018.1527177

Zieman S. J., Melenovsky V., Kass D. A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25:932–943. doi: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29

Поступила в редакцию / received: 29.06.2022; принята к публикации / accepted: 05.09.2022.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**Топчиева Людмила Владимировна**

канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник

e-mail: topchieva67@mail.ru

Корнева Виктория Алексеевна

канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии

e-mail: vikkorneva@mail.ru

Курбатова Ирина Валерьевна

канд. биол. наук, научный сотрудник

e-mail: irina7m@yandex.ru

CONTRIBUTORS:**Topchieva, Lyudmila**

Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher

Korneva, Viktoria

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

Kurbatova, Irina

Cand. Sci. (Biol.), Researcher