

ЗВ'ЯЗОК ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ, ТОВЩИНИ "ІНТИМА-МЕДІА" ІЗ ОКРЕМИМИ КЛІНІЧНИМИ ТА МЕТАБОЛІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З УРАХУВАННЯМ ГЕНЕТИЧНИХ ПРЕДИКТІВ

А.Р. Сидорчук

Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми, Україна

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, sVCAM-1, NO, гени NOS3 (rs2070744), GNB3 (rs5443), кореляція.

Буковинський медичний вісник. 2021. Т. 25, № 4 (100). С. 95-99.

DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.4.100.2021.16

E-mail: l.sydorchuk@ukr.net

Резюме. Мета роботи – дослідити зв'язки ендотеліальної функції, товщини "інтима-медіа" (ТИМ) сонних артерій, окремих антропометричних, клінічних та метаболічних параметрів у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) залежно від поліморфізму генів NOS3 (rs2070744) і GNB3 (rs5443).

Матеріал і методи. У дослідженні взяли участь 100 хворих на ЕАГ і 48 практично здорових групи контролю, яким виконали комплекс клінічно-лабораторних обстежень. У роботі вивчали кореляцію показників ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВДПА), сумарних метаболітів оксиду азоту крові (NO), молекули адгезії судинних клітин (sVCAM-1), ТИМ сонних артерій, транскрипційну активність гена NOS3. Гени NOS3 (rs2070744) і GNB3 (rs5443) вивчали методом ПЛР у режимі реального часу.

Результати. У хворих на ЕАГ носіїв домінуючих Т-алеля гена NOS3 (rs2070744) та/чи С-алеля гена GNB3 (rs5443) ЕЗВДПА зворотно корелює з рівнем триацилгліцеролів ($r=-0,45$; $p=0,042$) і ТИМ ($r=-0,88/-0,44$; $P\leq 0,006-0,001$). А у власників мутаційного С-алеля гена NOS3 та ТТ-генотипу гена GNB3 – із sVCAM-1 ($r=-0,41$; $p=0,009$), індексом атерогенності ($r=-0,69$; $p=0,013$) та діастолічним артеріальним тиском ($r=-0,84$; $p=0,036$).

Висновок. Матриці кореляцій показників функції ендотелію, ТИМ та клінічно-метаболічних параметрів у хворих на ЕАГ засвідчили залежність зв'язків від алейного стану генів NOS3 (rs2070744) і GNB3 (rs5443).

СВЯЗЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ, ТОЛЩИНЫ "ИНТИМА-МЕДИА" С ОТДЕЛЬНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С УЧЁТОМ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ

А.Р. Сидорчук

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, sVCAM-1, NO, гены NOS3 (rs2070744), GNB3 (rs5443), корреляция.

Буковинский медицинский вестник. 2021. Т. 25, № 4 (100). С. 95-99.

Резюме. Цель работы – исследовать связи эндотелиальной функции, толщины "интима-медиа" (ТИМ) сонных артерий, отдельных антропометрических, клинических и метаболіческих параметров у больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) в зависимости от полиморфизма генов NOS3 (rs2070743) и GNB3 (rs5443).

Материал и методы. В исследовании приняло участие 100 больных ЭАГ и 48 практически здоровых группы контроля, которым выполнили комплекс клинических и лабораторных обследований. В работе изучались корреляция показателей эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВДПА), суммарных метаболитов оксида азота крови (NO), молекулы адгезии сосудистых клеток (sVCAM-1), ТИМ сонных артерий, транскрипционная активность гена NOS3. Гены NOS3 (rs2070744) и GNB3 (rs5443) изучали методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. У больных ЭАГ носителей доминантных Т-аллеля гена NOS3 (rs2070744) и/или С-аллеля гена GNB3 (rs5443) ЭЗВДПА обратно коррелирует с уровнем триглицеридов ($r=-0,45$; $p=0,042$) и ТИМ ($r=-0,88/-0,44$; $P\leq 0,006-0,001$). А у владельцев мутационного С-аллеля гена NOS3 и ТТ-генотипа гена GNB3 – с sVCAM-1 ($r=-0,41$; $p=0,009$), индексом атерогенности ($r=-0,69$; $p=0,013$) и диастолическим артериальным давлением ($r=-0,84$; $p=0,036$).

Вывод. Матрицы корреляций показателей функции эндотелия, ТИМ и клинично-метаболіческих параметров у больных ЭАГ показали зависимость связей от аллельного состояния генов NOS3 (rs2070744) и GNB3 (rs5443).

RELATIONSHIP BETWEEN ENDOTHELIAL FUNCTION, THICKNESS OF "INTIMA-MEDIA" WITH SOME CLINICAL AND METABOLIC PARAMETERS IN HYPERTENSIVE PATIENTS DEPENDING ON GENETIC PREDICTORS

A.R. Sydorчук

Key words: arterial hypertension, endothelial dysfunction, sVCAM-1, NO, genes NOS3 (rs2070744), GNB3 (rs5443), correlation.

Bukovinian Medical Herald.
2021. V. 25, № 4 (100). P. 95-99.

Resume. Objective. To study the relationship between endothelial function, "intima-media" thickness (IMT) of carotid arteries, some anthropometric, clinical and metabolic parameters in patients with essential arterial hypertension (EAH) depending on the genes polymorphism NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443).

Material and methods. 100 patients with EAH and 48 practically healthy subjects (control group) participated in the study. All participants underwent clinical and laboratory examinations. The correlation values of Endothelium-Dependent Flow-Mediated Dilatation of the Brachial Artery (FMD BA), total nitric oxide metabolites (NO), Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule (sVCAM-1), the transcriptional activity of NOS3 gene, and carotid IMT were studied. GNB3 (rs5443) and NOS3 (rs2070744) genotyping were performed by Real-Time PCR.

Results. In EAH patients with dominant T-allele carriers of the NOS3 gene (rs2070744) and/or C-allele of the GNB3 gene (rs5443) FMD BA inversely correlates with the triglycerides level ($r = -0.45$; $p = 0.042$) and carotid IMT ($r = -0.88$ / -0.44 ; $P \leq 0.006$ - 0.001). In the carriers of mutation C-allele of the NOS3 gene and TT-genotype of the GNB3 gene – with sVCAM-1 ($r = -0.41$; $p = 0.009$), atherogenic index ($r = -0.69$; $p = 0.013$) and diastolic arterial pressure ($r = -0.84$; $p = 0.036$).

Conclusion. Matrix correlations of endothelial function, IMT with clinical and metabolic parameters in EAH patients showed the dependence of connections on the allelic state of the genes NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443).

Вступ. Ендотелій судин – один із найбільших паракринних органів в організмі людини. У фізіологічних умовах ендотеліальні клітини здатні синтезувати і виділяти великий спектр антиатеросклеротичних речовин, найбільш характерним з яких є оксид азоту (NO), що утворюється в результаті метаболізму L-аргініну за допомогою конститутивної ендотеліальної NO-синтази (eNOS). У нормальних умовах ендотеліальна стимуляція індукуює вироблення та вивільнення NO, який дифундує у навколишні тканини та клітини, виконує свою серцево-судинну захисну роль, розслабляючи клітини гладкої мускулатури, запобігаючи адгезії лейкоцитів та їх міграції у стінку артерій, проліферації м'язових клітин, адгезії та агрегації тромбоцитів, а також експресії молекул адгезії і локальним процесам гемостазу [1-5].

Механізм залучення ендотелію судин у розвиток есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) складний із різноспрямованим впливом на судинний тонус, процес тромбоутворення, атерогенезу, захисту цілісності судинної стінки, механізми запальної реакції (пошкоджуючий вплив активних форм кисню, інфекційного/неінфекційного запалення, механічна травматизація – турбулентні потоки, "share stress", надмірний тиск, порушення архітектоники), метаболізм (перекисне окиснення білків та ліпідів через гіперглікемію, інсулінорезистентності, атерогенний вплив холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС

ЛПНЩ), триацилгліцеролів (ТГ)), локальні ендокринні процеси тощо [2, 4, 6].

Враховуючи велику констеляцію агресивних факторів впливу на судинний ендотелій, а також проблеми ранньої діагностики ендотеліальної дисфункції (ЕД) за ЕАГ у континуумі серцево-судинних захворювань із метою ранньої вторинної профілактики, вважали за необхідне вивчити їх роль з урахуванням генетичних предиктів у хворих на ЕАГ.

Мета роботи – дослідити зв'язки ендотеліальної функції, товщини комплексу "інтіма-медіа" (ТІМ) сонних артерій, окремих антропометричних, клінічних та метаболічних параметрів у хворих на ЕАГ залежно від поліморфізму генів NOS3 (rs2070744) і гуанін нуклеотид-зв'язуючого протеїну β -3 (GNB3, rs5443).

Матеріал і методи. Відбір хворих на ЕАГ здійснювали відповідно до протоколів і рекомендації вітчизняних та Європейських товариств кардіології та гіпертензії (Наказ МОЗ від 24.05.2012 р. № 384; ESC, ESH 2018, 2021) [3, 5]. Етап скринінгу пройшли 100 пацієнтів із ЕАГ II стадії, 1-3-го ступенів підняття артеріального тиску (АТ), помірного, високого, чи дуже високого серцево-судинного ризику, які підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Вік хворих коливався від 45 до 70 років (у середньому $59,87 \pm 7,98$ року), серед них чоловіків – 25,0%, жінок – 75,0%. Контрольну групу склали 48 практично здорових людей (чоловіків – 37,5%, жінок

– 62,5%) віком ($49,13 \pm 6,28$) років, що не відрізнялись вірогідно за віком та статевим розподілом із групою хворих.

Комплексне обстеження включало: загальноклінічні, лабораторні (загальні аналізи крові і сечі, білок сечі, глюкоза венозної крові, біохімічні аналізи, ліпідний спектр), інструментальні (ЕКГ у 12 відведеннях, ЕхоКГ, офісне вимірювання АТ, УЗО нирок), а також, за потреби, консультації офтальмолога і невролога. Всі обстежені мали об'єктивні ознаки пошкодження органів-мішеней опосередкованого гіпертензійного (Hypertension-mediated organ damage) – II стадія ЕАГ.

Для дослідження SNP поліморфізму генів *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443) виконали якісну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) у режимі реального часу (Real Time PCR). Матеріалом слугували лімфоцити периферичної венозної крові, стабілізованої ЕДТА. Ізоляцію та очищення ДНК лімфоцитів проводили відповідно до інструкції фірми-виробника (Thermo Fisher Scientific, USA). Ампліфікацію і генотипування виконали на приладі CFX96 Touch™ (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) із застосуванням специфічних комплементарних зондів TaqMan. Програмне забезпечення термоциклера CFX96 фіксувало температуру плавлення зондів TaqMan з урахуванням флуоресцентних міток Fam та Hex.

Ендотеліальну функцію вивчали за ендотелій-залежною вазодилатацією плечової артерії (ЕЗВД ПА) на обох руках за стандартним протоколом [7] при вимірюванні базального діаметра (D) ПА до оклюзії манжеткою тонометра та після неї за допомогою судинного трансдюсера у В-режимі із дуплексним картуванням потоків на ультразвуковому сканері "ACCUVIX A30" (Samsung Medison, South Korea). За ЕД приймали показник ЕЗВДПА <10%.

Потовщення стінок загальної та внутрішньої сонних артерій (ЗСА, ВСА), чи наявність атеросклеротичних бляшок, а також ТІМ визначали за допомогою дуплексного сканування на ультразвуковому сканері "ACCUVIX A30" (Samsung Medison, South Korea) лінійним датчиком у В-режимі у трьох місцях на відстані 1,5 см від біфуркації дистального відділу правої та лівої ЗСА, ВСА по задній стінці за стандартним протоколом [8]. Діагностичним критерієм збільшення ТІМ вважали показник $\geq 0,9$ мм, наявність атеросклеротичної бляшки відзначали при локальному потовщенні ТІМ $\geq 1,5$ мм чи потовщенні більше, ніж 50% просвіту судини, або ж 0,5 мм відповідно до інших ділянок ТІМ [3, 5, 8].

Рівень розчинної адгезивної молекули судинних клітин (sVCAM-1) (CD 106) вивчали у плазмі крові методом імуноферментного аналізу (ELISA) відповідно до інструкції виробника ELISA KIT® (Diacron SAS, France) на обладнанні "StatFax 303" (USA). Чутливість методики 0,6 нг/мл.

Суму метаболітів NO (NO_2/NO_3) визначали в плазмі крові, стабілізованої ЕДТА (1 мг/мл), колориметричним методом (*Assay Kit*) з набором реактивів фірми *Total NO/NO₂/NO₃RDS* (Велика Британія) після відновлення нітрату до нітриту нітратредуктазою.

Транскрипційну активність гена *NOS3* визначали за рівнем мРНК методом ПЛР зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу із набором реактивів *Luminaris HiGreen Fluorescein qPCR MasterMix* (ThermoScientific, США). Виділення тотальної РНК проводили з лімфоцитів периферичної крові з використанням набору "NucleoZOL" (Macherey-Nagel, Німеччина).

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили за методами варіаційної статистики за допомогою програми StatSoft Statistica v.7.0 software (StatSoft Inc., USA). Зв'язки (сила, форма і напрямок зв'язку) показників ендотеліальної функції та ТІМ із клінічно-метаболічними параметрами визначали за допомогою кореляційного аналізу із застосуванням коефіцієнта Пірсона (r) для кількісних ознак і критерію Спірмена (r) для рангових. Відмінність показників вважали достовірною за $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

ЕЗВДПА у носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* зворотно корелює з рівнем ТГ ($r = -0,45$; $p = 0,042$), ТІМ ЗСА і D ЗСА ($r = -0,88$ і $r = -0,73$; $P < 0,001$). Показник ТІМ ЗСА засвідчив прямий зв'язок пограничний і помірний із ТГ ($r = 0,43$; $p = 0,052$), сильний – із D ЗСА ($r = 0,74$; $P < 0,001$), зворотний сильний зв'язок із ЕЗВДПА ($r = -0,88$; $P < 0,001$). Рівень sVCAM-1 прямо залежить від віку ($r = 0,44$; $p = 0,045$), погранично від загального холестеролу (ЗХС) ($r = 0,43$; $p = 0,052$) і зворотно від холестеролу ліпопротеїнів високої щільності ХС ЛПВЩ ($r = -0,49$; $p = 0,024$). Рівень метаболітів NO ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) зворотно залежить від віку ($r = -0,71$; $p < 0,001$) і прямо – від експресії гена *NOS3* ($r = 0,54$; $p = 0,012$).

У хворих на ЕАГ носіїв *TC*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744 ЕЗВДПА негативно корелює із ТІМ ЗСА ($r = -0,44$; $p = 0,006$) та sVCAM-1 ($r = -0,41$; $p = 0,009$). Встановили прямий середньої сили зв'язок ТІМ ЗСА із концентрацією ЗХС ($r = 0,35$; $p = 0,031$), sVCAM-1 ($r = 0,63$; $p < 0,001$) та рівнем у крові метаболітів NO ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) ($r = 0,42$; $p = 0,008$), зворотний – з ЕЗВДПА ($r = -0,44$; $p = 0,006$). Рівень sVCAM-1 у крові прямо помірно корелює з ТІМ ЗСА ($r = 0,63$; $p < 0,001$) та вмістом сумарних метаболітів NO ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) ($r = 0,34$; $p = 0,032$), зворотно – з ЕЗВДПА ($r = -0,41$; $p = 0,009$). Виявили прямий середньої сили зв'язок рівня сумарних метаболітів NO ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) із показниками ліпідної панелі: ЗХС ($r = 0,50$; $p = 0,001$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,48$; $p = 0,002$), а також із ТІМ ЗСА ($r = 0,42$; $p = 0,008$), sVCAM-1 ($r = 0,34$; $p = 0,032$) та транскрипційною активністю гена *NOS3* ($r = 0,63$; $p < 0,001$). Встановили, що рівень NO ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) зворотно корелює з віком ($r = -0,36$; $p = 0,023$) і статтю – вищий у чоловіків ($r = -0,32$; $p = 0,044$). Нами вперше встановлено, що експресія гена *NOS3* вища у

Оригінальні дослідження

чоловіків ($r=-0,43$; $p=0,006$), погранично пов'язана з курінням ($r=0,31$; $p=0,052$), збільшенням співвідношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС) ($r=0,32$; $p=0,05$) і прямо корелює з рівнем NO ($r=0,63$; $p<0,001$).

У пацієнтів із ЕАГ носіїв *CC*-генотипу гена *NOS3* (rs2070744) встановили зворотний зв'язок ЕЗВДПА з індексом атерогенності (ІА) ($r=-0,69$; $p=0,013$). ТІМ ЗСА негативно корелює з рівнем ХС ЛПВЩ ($r=-0,61$; $p=0,036$), курінням ($r=-0,60$; $p=0,04$) і прямо асоціює з D ЗСА ($r=0,91$; $p<0,001$). Вміст sVCAM-1 підвищується з віком ($r=0,65$; $p=0,023$), за збільшення САТ і ДАТ ($r=0,72$; $p=0,008$ і $r=0,68$; $p=0,015$) і негативно зв'язаний із ХС ЛПНЩ ($r=-0,58$; $p=0,046$). Рівень сумарних метаболітів NO прямо залежить від експресії гена *NOS3* ($r=0,91$; $p<0,001$) і зворотно корелює з ХС ЛПВЩ ($r=-0,65$; $p=0,022$), погранично – із вмістом глюкози крові ($r=-0,57$; $p=0,052$) та ТГ ($r=0,57$; $p=0,053$). Транскрипційна активність гена *NOS3* прямо впливає на рівень метаболітів NO ($r=0,91$; $p<0,001$) та ІА ($r=0,59$; $p=0,046$) і зворотно асоціює з ХС ЛПВЩ ($r=-0,68$; $p=0,015$).

Матриця кореляцій клінічних, антропометричних та лабораторних показників у пацієнтів із ЕАГ носіїв *CC*-генотипу гена *GNB3* (rs5443) засвідчила зворотний зв'язок ЕЗВДПА із ТІМ ЗСА ($r=-0,50$; $p=0,002$), ХС ЛПВЩ ($r=-0,36$; $p=0,035$), прямих – з ІА ($r=0,50$; $p=0,002$). ТІМ ЗСА прямо корелює з рівнем ТГ ($r=0,46$; $p=0,005$), D ЗСА ($r=0,85$; $p<0,001$) і sVCAM-1 ($r=0,49$; $p=0,003$), зворотно з ХС ЛПВЩ ($r=-0,35$; $p=0,038$) та ЕЗВДПА ($r=-0,50$; $p=0,002$). Вміст sVCAM-1, окрім ТІМ ЗСА, як вказано вище, залежить прямо від D ЗСА ($r=0,36$; $p=0,032$) та зворотно асоціює з рівнем метаболітів NO крові та експресією гена *NOS3* ($r=-0,41$; $p=0,014$). Сумарні метаболіти NO (NO_2+NO_3) негативно корелюють із віком та концентрацією sVCAM-1 ($r=-0,35$; $p=0,039$ і $r=-0,41$; $p=0,014$) і позитивно – з транскрипційною активністю гена *NOS3* та ІМТ ($r=0,92$; $p<0,001$ і $r=0,36$; $p=0,032$), відповідно. Експресія гена *NOS3* позитивно впливає на рівень метаболітів NO і негативно на sVCAM-1, як зазначено вище, а також прямо залежить від вмісту глюкози крові ($r=0,35$; $p=0,039$).

У хворих на ЕАГ із *CT*-генотипом гена *GNB3* (rs5443) кореляційна матриця підтвердила негативний зв'язок ЕЗВДПА із ТІМ ЗСА ($r=-0,49$; $p=0,006$). ТІМ ЗСА при цьому прямо корелювала з D ЗСА та sVCAM-1 ($r=0,85$; $p<0,001$ і $r=0,43$; $p=0,016$), а показник sVCAM-1 – із глюкозою ($r=0,47$; $p=0,009$), ТІМ ЗСА і D ЗСА ($r=0,43$; $p=0,016$ і $r=0,39$; $p=0,032$), зворотно – з NO та експресією гена *NOS3* ($r=-0,60$ і $r=-0,56$; $p=0,001$). Метаболіти NO негативно залежали від рівня глюкози ($r=-0,38$; $p=0,037$) і sVCAM-1, зате прямо – від експресії гена *NOS3* ($r=0,94$; $p<0,001$). Транскрипційна активність гена *NOS3* прямо впливає на рівень метаболітів NO і зворотно на вміст sVCAM-1.

Кореляції окремих антропометричних, клінічних, інструментальних і лабораторних показників у хворих

на ЕАГ із *TT*-генотипом гена *GNB3* (rs5443) засвідчили, що ЕЗВДПА зворотно залежить від діастолічного артеріального тиску (ДАТ) ($r=-0,84$; $p=0,036$); рівень сумарних метаболітів монооксиду нітрогену зменшується з віком ($r=-0,82$; $p=0,047$), а також прямо сильно пов'язаний із транскрипційною активністю гена *NOS3* ($r=0,99$; $p<0,001$).

Таким чином, матриця кореляцій підтвердила чисельні зв'язки показників функції ендотелію, ТІМ із даними обміну ліпідів, глюкози, окремими показниками антропометрії, статтю, курінням, артеріальним тиском, що засвідчує широке залучення ендотелію судин, як важливого паракринного органу, в активність ренін-ангіотензин-альдостеронової та NO- систем, метаболізм та імунну відповідь через маркери адгезії і прозапальні цитокіни, апоптоз та атерогенез, які ще потребують подальшого вивчення.

Висновки. 1. Ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію носіїв домінуючих *T*-алеля гена *NOS3* (rs2070744) та/чи *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443) зворотно корелює з рівнем триацилгліцеролів ($r=-0,45$), товщиною комплексу "інтима-медіа" загальної сонної артерії ($r=-0,88/-0,44/$) і діаметром загальної сонної артерії ($r=-0,73$). А у власників мутаційного *C*-алеля гена *NOS3* алелів та *TT*-генотипу гена *GNB3* – із розчинною молекулою адгезії судинних клітин (sVCAM-1) ($r=-0,41$), індексом атерогенності ($r=-0,69$) та діастолічним артеріальним тиском ($r=-0,84$).

2. Товщина "інтима-медіа" загальної сонної артерії незалежно від алельного стану гена *NOS3* (rs2070744) та у носіїв *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443) прямо з помірною силою пов'язана з показниками ліпідного профілю: триацилгліцеролів, загальним холестеролом ($r=0,35-0,46$), сильно – із діаметром загальної сонної артерії ($r=0,74-0,91$), зворотно – із холестеролом ліпопротеїнів високої щільності ($r=-0,61/-0,35/$). У носіїв *T*-алеля гена *NOS3* та *C*-алеля гена *GNB3* товщина "інтима-медіа" зворотно зв'язана з ендотелій-залежною вазодилатацією плечової артерії ($r=-0,88/-0,44/$), прямо – з рівнем sVCAM-1 ($r=0,43-0,63$) і курінням ($r=0,60$).

3. Вміст sVCAM-1 підвищується з віком ($r=0,44-0,65$), напряму залежить від загального холестеролу ($r=0,43$), чи холестеролу ліпопротеїнів низької щільності ($r=0,58$) і зворотно від холестеролу ліпопротеїнів високої щільності ($r=-0,49$) незалежно від поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744). У носіїв *C*-алеля гена *GNB3* (rs5443) sVCAM-1 прямо помірно корелює з товщиною "інтима-медіа" загальної сонної артерії ($r=0,43-0,63$), діаметра загальної сонної артерії ($r=0,36-0,46$), зворотно – з вмістом сумарних метаболітів NO ($r=-0,60/-0,41/$), ендотелій-залежною вазодилатацією плечової артерії ($r=-0,41$) і експресією гена *NOS3* ($r=-0,56/-0,41/$).

Перспективи подальших досліджень. Одержані результати є підставою для продовження досліджень порушень ендотеліальної функції у хворих на ЕАГ залежно від генетичних чинників.

References

1. Brandes RP. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Hypertension*. 2014;64(5):924-8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03575.
2. Bruder-Nascimento T, Kress T, Kennard S, Belin de Chantemèle E. HIV Protease Inhibitor Ritonavir Impairs Endothelial Function Via Reduction in Adipose Mass and Endothelial Leptin Receptor-Dependent Increases in NADPH Oxidase 1 (Nox1), C-C Chemokine Receptor Type 5 (CCR5), and Inflammation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e018074. DOI:10.1161/JAHA.120.018074.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
4. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br J Pharmacol*. 2009;157(4):527-36. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00240.x.
5. Viridis A, Vacca A, Colucci R, Duranti E, Fornai M, Materazzi G, et al. Endothelial dysfunction in small arteries of essential hypertensive patients: role of cyclooxygenase-2 in oxidative stress generation. *Hypertension*. 2013;62(2):337-44. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00995.
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
7. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Hashimoto H, Takaeko Y, Yamaji T, et al. Diagnostic Criteria of Flow-Mediated Vasodilation for Normal Endothelial Function and Nitroglycerin-Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e013915. DOI: 10.1161/JAHA.119.013915.
8. Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T. Clinical Significance of Carotid Intima-Media Complex and Carotid Plaque Assessment by Ultrasound for the Prediction of Adverse Cardiovascular Events in Primary and Secondary Care Patients. *J Clin Med*. 2021;10(20):4628. DOI: 10.3390/jcm10204628.

Відомості про автора

Сидорчук А.Р. – аспірант кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Сведения об авторе

Сидорчук А.Р. – аспирант кафедры физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии Медицинского института Сумского государственного университета, г. Сумы, Украина.

Information about the author

Sydorchuk A.R. – post graduate student, Department of Physiology and Pathophysiology with Medical Biology Course, Medical Institution of Sumy State University, Sumy, Ukraine.

*Надійшла до редакції 24.11.21
Рецензент – проф. Глазук Т.О.
© А.Р. Сидорчук, 2021*