

ПОЛИМОРФИЗМ C-786T ГЕНА NOS3 КАК ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.

Хамидов Диёрбек Абдуллаевич,

доцент кафедры “Пропедевтики внутренних болезней” Андижанского
Государственного Медицинского Института Телефон: +998914770405

d.abdullaevich@gmail.com

Мусашайхов Умиджон Хусанбаевич

Андижанский Государственный Медицинский Институт

Набиева Дилдора Абдумаликовна

Ташкентская Медицинская Академия

Бобоев Кодиржон Тухтабаевич

Республиканский специализированный научно-практический центр
гематологии МЗ РУз

АННОТАЦИЯ: Эндотелий играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса и поддержании сосудистого гомеостаза. Особый интерес представляет полиморфизм **C-786T** гена **NOS3**, расположенный в промоторной области гена и потенциально способный влиять на уровень его экспрессии и активность синтеза оксида азота. Генетические варианты данного полиморфизма могут определять индивидуальные особенности функционирования эндотелия и формировать различную степень предрасположенности к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на многочисленные исследования, результаты оценки ассоциации полиморфизма **C-786T** гена **NOS3** с развитием ИБС остаются неоднозначными и могут различаться в зависимости от этнических, популяционных и клинических особенностей обследуемых групп. В связи с этим изучение распределения аллелей и генотипов данного полиморфизма и их взаимосвязи с развитием ИБС представляет актуальное направление современной молекулярной кардиологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, ген **NOS3**, полиморфизм **C-786T**, эндотелиальная дисфункция, эндотелиальная NO-синтаза, оксид азота, генетическая предрасположенность, молекулярно-генетический маркер, коронарный атеросклероз.

В исследование были включены 210 пациентов с ишемической болезнью сердца, которые были распределены на две группы. В первую группу вошли 103 пациента с нестабильной, включая прогрессирующую, стенокардией, во вторую — 107 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I–IV

функционального класса. Контрольную группу для проведения генетического исследования составили условно здоровые лица, не имевшие в анамнезе ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также не имевшиеотягощенного семейного анамнеза по указанным заболеваниям. В ходе исследования использовали общеклинические, биохимические, инструментальные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Для изучения молекулярно-генетических особенностей риска развития ишемической болезни сердца у обследованных пациентов проводили генотипирование полиморфизма **C-786T** гена **NOS3**, кодирующего эндотелиальную NO-синтазу и участвующего в регуляции эндотелиальной функции и сосудистого тонуса. Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции с детекцией аллелей.

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма **C-786T** гена **NOS3** между пациентами основной группы и участниками группы сравнения позволил оценить возможное значение данного локуса в развитии ишемической болезни сердца.

Согласно результатам проведенного исследования, среди 210 участников основной группы частота аллеля **C**, относящегося к группе риска, составила **26,7%**, тогда как среди участников группы сравнения частота данного минорного аллеля была значительно ниже и составила **17,6%** ($\chi^2 = 6,3$; $p = 0,01$). Частота минорного аллеля **C** в группе пациентов была достоверно выше в 1,7 раза по сравнению с группой сравнения ($OR = 1,7$; 95% CI: 1,13–2,57). Полученные результаты позволяют предположить, что данный генетический вариант, вследствие снижения промоторной активности, может приводить к уменьшению экспрессии eNOS и снижению продукции оксида азота, усилению вазоконстрикции, формированию эндотелиальной дисфункции и ускорению атеросклеротических процессов, тем самым способствуя повышению риска развития ИБС и выступая в качестве потенциального наследственного триггерного фактора.

При анализе распределения генотипов данного генетического варианта была выявлена аналогичная тенденция. Частота мутантного генотипа **C/C** в основной группе составила **8,1%**, тогда как в референсной группе данный генотип встречался в **3,8%** случаев. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами, значение отношения шансов, превышающее 1, свидетельствовало о выраженной тенденции к повышению вероятности развития

ИБС у носителей данного генотипа в **2,2 раза** ($\chi^2 = 2,1$; $p = 0,29$; OR = 2,2; 95% CI: 0,75–6,61).

Гетерозиготный генотип **С/Т** также встречался чаще в основной группе пациентов по сравнению с условно здоровыми участниками и составил соответственно **37,1% против 27,6%**. Это может свидетельствовать о том, что даже наличие одного неблагоприятного аллеля **С** потенциально способно оказывать негативное влияние на функцию эндотелия. Вместе с тем сохранение благоприятного аллеля **Т** в составе гетерозиготного генотипа может обеспечивать определенный компенсаторный эффект в отношении сосудистого спазма, вследствие чего относительный риск развития ИБС может быть ниже по сравнению с носителями мутантного генотипа **С/С**. Таким образом, у носителей гетерозиготного генотипа **С/Т** отмечалась тенденция к повышению риска развития ИБС в 1,5 раза ($\chi^2 = 2,8$; $p = 0,17$; OR = 1,5; 95% CI: 0,93–2,58).

В то же время благоприятный аллель **Т** и гомозиготный генотип дикого типа **Т/Т** значительно чаще встречались среди условно здоровых лиц по сравнению с пациентами основной группы с ИБС — соответственно **82,4% против 73,3%** и **68,6% против 54,8%**. Это может свидетельствовать о сохранении более высокой функциональной активности гена **NOS3** у носителей данного аллеля и генотипа, что способствует поддержанию достаточного уровня синтеза оксида азота. Более высокая функциональная активность данного генетического варианта обеспечивает адекватную вазодилатацию коронарных сосудов и может обуславливать его протективное влияние в отношении развития ИБС ($\chi^2 = 6,3$; $p = 0,01$; OR = 0,6; 95% CI: 0,39–0,89 и $\chi^2 = 5,5$; $p = 0,01$; OR = 0,6; 95% CI: 0,34–0,91 соответственно).

Список использованной литературы:

1. Jaramillo, P. C. Polymorphisms of the NOS3 gene in Southern Chilean subjects with coronary artery disease and controls / P. C. Jaramillo, C. Lanas, F. Lanas [et al.]. // *Clinica Chimica Acta*. – 2010. – Vol. 411, No. 3–4. – P. 258–262. – DOI: **10.1016/j.cca.2009.11.018**.
2. Kong, X.-Z. The Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene T-786C Polymorphism Increases Myocardial Infarction Risk: A Meta-Analysis / X.-Z. Kong, Z.-Y. Zhang, L.-H. Wei [et al.]. // *Medical Science Monitor*. – 2017. – Vol. 23. – P. 759–766. – DOI: **10.12659/MSM.899905**.
3. Li, J. The endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary artery disease: a meta-analysis / J. Li, X. Wu, X. Li [et al.]. // *Cardiology*. – 2010. – Vol. 116, No. 4. – P. 271–278. – DOI: **10.1159/000316063**.

4. Liu, D. Association between the $-786T>C$ polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis / D. Liu, Z. Jiang, L. Dai [et al.]. // *Gene*. – 2014. – Vol. 545, No. 1. – P. 175–183. – DOI: [10.1016/j.gene.2013.09.099](https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.09.099).
5. Rai, H. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review / H. Rai, F. Parveen, S. Kumar [et al.]. // *PLOS ONE*. – 2014. – Vol. 9, No. 11. – Article e113363. – DOI: [10.1371/journal.pone.0113363](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113363).