

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ДИСЛИПИДЕМИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА: РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ NOS3
GLU298ASP И T-786C**

Абдуллаева Чарос Абдужалиловна- DSc, заведующая кафедрой внутренние болезни Ташкентского государственного медицинского университета

Жураев Мирзо Ибодуллаевич - соискатель кафедры внутренние болезни Ташкентского государственного медицинского университета

Исламова Малика Санжаровна-PhD, ассистент кафедры внутренние болезни Ташкентского государственного медицинского университета, E-mail: islamova11071988@gmail.com

Рахмонов Рахматилло Рахимович- PhD, ассистент кафедры внутренние болезни Ташкентского государственного медицинского университета

Бахранова Дильфуза Фуркатовна- ассистент кафедры внутренние болезни Ташкентского государственного медицинского университета

Аннотация. Эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), кодируемая геном NOS3, регулирует сосудистый тонус и метаболизм липидов посредством продукции оксида азота (NO). Полиморфизмы Glu298Asp (G894T) и T-786C приводят к снижению активности eNOS, что способствует развитию дислипидемии и атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

Ключевые слова: NOS3, полиморфизм, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца.

Annotatsiya. NOS3 geni tomonidan kodlanadigan endoteliya NO-sintaza (eNOS) qon tomirlar tonusini va lipidlar metabolizmini azot oksidi (NO) ishlab chiqarishi orqali nazorat qiladi. Glu298Asp (G894T) va T-786C polimorfizmlari eNOS faoliyatini kamaytiradi va bu ishemik kasallik va 2-tur diabet bemorlarida dislipidemiya hamda ateroskleroz rivojlanishiga sabab bo'ladi.

Kalit so'zlar: NOS3, polimorfizm, dislipidemiya, 2-turdagi qandli diabet, yurakning ishemik kasalligi.

Abstract. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS), encoded by the NOS3 gene, regulates vascular tone and lipid metabolism through nitric oxide (NO) production. The Glu298Asp (G894T) and T-786C polymorphisms reduce eNOS activity, contributing to dyslipidemia and atherosclerosis in patients with coronary heart disease (CHD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Keywords: NOS3, polimorfizm, dislipidemiya, diabetes mellitus type 2, coronary heart disease.

Введение. В последние десятилетия мировая эпидемия неинфекционных заболеваний достигла критической точки: по данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания ежегодно уносят более 17,9 миллиона жизней, что составляет 32 % всех случаев внезапной смерти у взрослых [2–5].

Среди них ишемическая болезнь сердца (ИБС) остаётся ведущей причиной смертности, ответственная за примерно 9,5 миллиона случаев годовой смертности, а сахарный диабет 2-го типа (СД2) затрагивает более 460 миллионов человек во всём мире и прогнозируется рост до 700 миллионов к 2045 году [3,9]. В Узбекистане частота СД2 достигла 10,8 % взрослого населения, при этом показатель заболеваемости ИБС составляет около 12 % у лиц старше 40 лет, что создаёт значительную нагрузку на систему здравоохранения и требует интенсивного поиска факторов риска и профилактических стратегий.

Эндотелиальная дисфункция является ранним маркером и ключевым патогенетическим фактором развития атеросклероза. Основной механизм её формирования связан с нарушением продукции оксида азота (NO), синтезируемого эндотелиальной NO-синтазой (eNOS). NO выполняет множество защитных функций: регулирует тонус сосудов, препятствует адгезии тромбоцитов и моноцитов, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также участвует в регуляции липидного обмена через непосредственное влияние на активность липопротеинлипазы и экспрессию рецепторов липопротеинов, и ключевым патогенетическим фактором развития атеросклероза. Основной механизм её формирования связан с нарушением продукции оксида азота (NO), синтезируемого эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) [1,7,8]. NO выполняет множество защитных функций: регулирует тонус сосудов, препятствует адгезии тромбоцитов и моноцитов, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также участвует в регуляции липидного обмена через непосредственное влияние на активность липопротеинлипазы и экспрессию рецепторов липопротеинов [10–11].

Полиморфизмы гена NOS3, такие как Glu298Asp (G894T) и T-786C, оказывают значительное влияние на экспрессию и функцию eNOS. Замена глутаминовой кислоты на аспарагиновую в положении 298 приводит к структурной нестабильности фермента и снижению его каталитической активности. Полиморфизм T-786C в промоторной части гена ассоциируется с уменьшением транскрипционной активности NOS3, что приводит к уменьшению уровня NO в плазме и тканях [13].

Дислипидемия, характеризующаяся повышением уровней триглицеридов (TG) и липопротеидов низкой плотности (LDL-C) и снижением уровня липопротеидов высокой плотности (HDL-C), является одним из основных факторов риска прогрессирования ИБС. В условиях инсулинорезистентности и гипергликемии, характерных для СД2, нарушение липидного обмена усугубляется, формируя более агрессивный атеросклеротический профиль.

Несмотря на многочисленные исследования, демонстрирующие ассоциации полиморфизмов NOS3 с дислипидемией и сердечно-сосудистыми исходами в разных популяциях, данные о Центрально-Азиатских группах пациентов, особенно в Узбекистане, ограничены. Этнические особенности генетического фона и образа жизни могут модифицировать влияние этих полиморфизмов на метаболические параметры.

Частота риск-аллеля Asp при Glu298Asp варьирует от 20 % в европейских популяциях до 35 % в азиатских группах. В когортах пациентов с ИБС и СД2 носители Asp-аллеля демонстрируют повышение уровня С-реактивного белка, ухудшение эндотелиальной функции и более выраженную коронарную атеросклеротическую бляшку по данным коронарографии [12–13]. Аналогично, С-аллель T-786C встречается с частотой 25–30 % и ассоциируется с низкой реактивностью сосудов при тесте flow-mediated dilation и повышением маркеров воспаления (ИЦАМ-1, В-САМ).

Asp-аллель Glu298Asp вызывает конформационные изменения в каталитической области eNOS, усиливая протеолиз и уменьшение стабильности фермента.

Полиморфизм T-786C нарушает связывание транскрипционных факторов (SP1, AP-1), что приводит к снижению уровня мРНК NOS3 и уменьшению синтеза NO. Оба механизма ведут к снижению биодоступности NO и усилению оксидативного стресса, что критически важно при наличии гипергликемии и липотоксичности при СД2.

В ряде проспективных исследований показано, что пациенты с двойным носительством риск-аллелей (Asp/Asp + C/C) имеют на 30 % выше уровень LDL-C и на 25 % ниже уровень HDL-C по сравнению с пациентами без риск-аллелей. Эти данные подчёркивают значимость генотипирования полиморфизмов NOS3 для стратификации риска в клинической практике [12–13].

Целью данного исследования является подробная оценка взаимосвязи полиморфизмов Glu298Asp и T-786C гена NOS3 с показателями липидного спектра у пациентов с ИБС и СД2. Полученные результаты позволят выявить генетические предрасположенности к дислипидемии и предложить подходы к персонализированной профилактике и терапии сердечно-сосудистых осложнений.

Материалы и методы

В исследование были включены 150 пациентов в возрасте 45–70 лет с верифицированными диагнозами ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета 2-го типа (СД2) продолжительностью не менее пяти лет. Диагноз ИБС подтверждался ангиографически или характерными изменениями ЭКГ, при этом пациенты с терминальной печёночной или почечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями и острыми инфекционными заболеваниями были исключены. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Сбор образцов ДНК осуществляли из периферической венозной крови, полученной натощак после 12-часового голодания. Генотипирование полиморфизмов Glu298Asp (G894T) и T-786C гена NOS3 выполняли с помощью полимеразной цепной реакции в сочетании с рестриктазным фрагментным анализом (PCR-RFLP). Для амплификации ДНК использовали коммерческие праймерные наборы компаний «Медлаб» (Санкт-Петербург) и «Lumex» (Москва) на термоциклерах CG-1-96 (Corbett Research, Австралия) и 2720 (Applied Biosystems, США). Протокол ПЦР включал предварительный этап денатурации при 95 °C в течение 5 мин, затем 35 циклов (денатурация при 95 °C — 30 с, отжиг при 58 °C — 30 с и элонгация при 72 °C — 45 с) и заключительную элонгацию при 72 °C в течение 7 мин. Для детекции полиморфизмов применяли рестриктазы *VanII* (Glu298Asp) и *MspI* (T-786C), результаты расщепления фрагментов анализировали методом электрофореза в агарозном геле.

Параллельно определяли липидный профиль участников: уровни триглицеридов (TG), общего холестерина (TC), холестерина липопротеидов низкой (LDL-C) и высокой плотности (HDL-C). Анализы проводились на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 (Roche Diagnostics) с применением стандартизированных ферментативных наборов. Внутрисерийная и межсерийная вариабельность методов не превышала 5 %.

Распределение переменных проверяли тестом Шапиро–Уилка на нормальность. Для сравнения липидных показателей между группами генотипов применяли непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с последующими попарными тестами Манна–Уитни. Мультирегрессионный анализ использовали для оценки независимого влияния генотипов и клинических факторов (возраст, пол, индекс массы тела, уровень HbA1c) на параметры липидного профиля. Уровень статистической значимости принимали при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение генотипов среди 150 пациентов показало, что по полиморфизму *Glu298Asp* преобладал генотип *Glu/Glu* (83 человека, 55,3 %), за ним следовали *Glu/Asp* (54 человека, 36,0 %) и *Asp/Asp* (13 человек, 8,7 %). Для полиморфизма *T-786C* частота генотипов распределилась следующим образом: *TT* — 78 (52,0 %), *TC* — 58 (38,7 %) и *CC* — 14 (9,3 %). Оба полиморфизма соответствовали критерию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии значительных нарушений рандомизации аллелей в когорте.

При анализе липидного профиля у носителей различных генотипов *Glu298Asp* была выявлена дозозависимая тенденция к ухудшению показателей. У группы *Glu/Glu* средний уровень триглицеридов составлял $1,8 \pm 0,60$ ммоль/л, холестерина ЛПНП — $3,1 \pm 0,70$ ммоль/л, холестерина ЛПВП — $1,25 \pm 0,30$ ммоль/л, а общий холестерин — $5,1 \pm 0,80$ ммоль/л. У гетерозигот *Glu/Asp* наблюдалось статистически значимое повышение уровня триглицеридов до $2,1 \pm 0,70$ ммоль/л и холестерина ЛПНП до $3,4 \pm 0,80$ ммоль/л, а также снижение холестерина ЛПВП до $1,05 \pm 0,28$ ммоль/л и повышение общего холестерина до $5,5 \pm 0,90$ ммоль/л ($p < 0,05$ по сравнению с *Glu/Glu*). У гомозигот *Asp/Asp* эти изменения носили ещё более выраженный характер: триглицериды $2,4 \pm 0,80$ ммоль/л, холестерин ЛПНП $3,7 \pm 0,90$ ммоль/л, холестерин ЛПВП $0,95 \pm 0,32$ ммоль/л и общий холестерин $5,8 \pm 1,00$ ммоль/л ($p < 0,01$ vs. *Glu/Glu*).

Аналогичная закономерность наблюдалась при сравнении по полиморфизму *T-786C*. У гомозигот *TT* показатели липидного профиля были следующими: триглицериды $1,9 \pm 0,60$ ммоль/л, холестерин ЛПНП $3,2 \pm 0,70$ ммоль/л, холестерин ЛПВП $1,20 \pm 0,29$ ммоль/л и общий холестерин $5,2 \pm 0,90$ ммоль/л. Гетерозиготы *TC* демонстрировали статистически значимое ухудшение: триглицериды $2,2 \pm 0,70$ ммоль/л, холестерин ЛПНП $3,5 \pm 0,80$ ммоль/л, холестерин ЛПВП $1,00 \pm 0,27$ ммоль/л и общий холестерин $5,6 \pm 1,00$ ммоль/л ($p < 0,05$ vs. *TT*). Наиболее выраженные дислипидемические сдвиги были отмечены у носителей генотипа *CC*: триглицериды $2,5 \pm 0,80$ ммоль/л, холестерин ЛПНП $3,8 \pm 0,90$ ммоль/л, холестерин ЛПВП $0,90 \pm 0,31$ ммоль/л и общий холестерин $5,9 \pm 1,10$ ммоль/л ($p < 0,01$ vs. *TT*).

Результаты мультирегрессионного анализа подтвердили независимую ассоциацию полиморфизма *Glu298Asp* с уровнями триглицеридов ($\beta = 0,22$, $p = 0,002$) и холестерина ЛПВП ($\beta = -0,18$, $p = 0,01$), а полиморфизма *T-786C* — с холестерином ЛПНП ($\beta = 0,20$, $p = 0,004$), даже после корректировки на возраст, пол, индекс массы тела и уровень *HbA1c*.

Обсуждение

Наша работа демонстрирует, что полиморфизмы *Glu298Asp* и *T-786C* гена *NOS3* вносят значительный вклад в дислипидемию у пациентов с ИБС и СД2 через несколько взаимосвязанных механизмов. Во-первых, *Asp*-аллель *Glu298Asp* приводит к конформационным изменениям в каталитической домене *eNOS*, что приводит к снижению каталитической активности фермента и ускоренному протеолизу, снижая общий пул активного фермента. Во-вторых, *C*-аллель промоторного полиморфизма *T-786C* нарушает связывание транскрипционных факторов, таких как *SP1* и *AP-1*, что приводит к пониженной транскрипции *NOS3* и уменьшению мРНК *eNOS*. Оба механизма приводят к достоверному снижению синтеза *NO*, катализирующего превращение *L*-аргинина в *L*-цитруллин, что подтверждается данными снижения плазменных уровней нитритов/нитратов в аналогичных когортных исследованиях.

Снижение биодоступности *NO* нарушает физиологическую модуляцию липидного обмена: уменьшение активации липопротеинлипазы и снижение экспрессии рецепторов *LDL* на гепатоцитах приводят к накоплению атерогенных фракций липопротеинов (*TG*, *LDL-C*), тогда как снижение индукции *ABCA1* и повышения *PCSK9* ослабляют обратный

транспорт холестерина и способствуют снижению HDL-C. При СД2 в условиях инсулинорезистентности и оксидативного стресса эти эффекты усугубляются, создавая «двойной удар» по эндотелию и липидному гомеостазу [12–13].

Клинически значимо, что носители двойных риск-аллелей (*Asp/Asp + C/C*) демонстрировали наибольшую выраженность дислипидемии, а результаты мультирегрессионного анализа остались значимыми после коррекции на возраст, пол, BMI и уровень HbA1c. Это свидетельствует о независимой роли данных полиморфизмов как предикторов атерогенных изменений. Наши результаты согласуются с мета-анализами, показывающими повышение относительного риска коронарных событий у носителей *Asp*-аллеля на 1.2–1.5 раза и ассоциацию *C*-аллеля T-786C с повышением уровня C-реактивного белка и маркеров воспаления [9].

Ограничения исследования включают кросс-секционный дизайн, который не позволяет оценить динамику изменений при интервенционных стратегиях, а также отсутствие прямого измерения внутриклеточных концентраций NO и активности eNOS. Более того, возможное влияние полиморфизмов других генов, участвующих в NO-сигнализации (например, *GCH1*, *ARG1*) и липидном метаболизме (*APOE*, *PCSK9*), не было учтено.

Перспективы дальнейших исследований включают лонгитюдные когортные наблюдения, оценку влияния фармакологических модуляторов eNOS (*L*-аргинин, *VH4*) на субпопуляции носителей риск-аллелей, а также интеграцию данных о генетических взаимодействиях в многофакторные модели риска для персонализированной медицины [10–11].

Заключение

Полиморфизмы *Glu298Asp* и T-786C гена *NOS3* являются мощными генетическими детерминантами дислипидемии у пациентов с ИБС и СД2, действуя через снижение биодоступности NO и дисрегуляцию липидного обмена. Генотипирование этих локусов может быть использовано для стратификации риска атерогенных осложнений, а также для разработки персонализированных дислипидемических и вазомодулирующих терапевтических стратегий. Введение генетического скрининга в клиническую практику позволит повысить эффективность профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в группах высокого риска.

Полиморфизмы *Glu298Asp* (G894T) и T-786C гена *NOS3* ассоциированы с дозозависимым ухудшением липидного профиля у пациентов с ИБС и СД2. Генотипирование данных локусов может стать эффективным инструментом для стратификации риска дислипидемии и персонализации липидоснижающей терапии, что позволит снизить вероятность развития тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений.

Список литературы

1. Ahmed, S., Khan, M., & Siddiqui, F. (2024). Endothelial dysfunction markers and *NOS3* genotypes in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 200, 110454.
2. Brown, T. K., & Williams, D. (2021). Genetic predictors of lipid response to statin therapy: *NOS3* and beyond. *Pharmacogenomics Journal*, 21(5), 410–421.
3. Kim, Y. J., Park, H. S., & Lee, S. W. (2017). Association of *NOS3* polymorphisms with endothelial function and lipid metabolism in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 16, 45.
4. Davis, P. R., & Taylor, L. R. (2019). *NOS3* gene variants and risk of stroke in diabetic patients. *Stroke*, 50(7), 1807–1813.

5. Gonzalez, J., & Martinez, F. (2020). *NOS3 Glu298Asp and coronary artery disease: a systematic review. International Journal of Cardiology, 302, 62–68.*
6. Ito, M., Nakamura, T., & Murakami, H. (2023). *Association of NOS3 T-786C polymorphism with carotid intima-media thickness in diabetic patients. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 108(4), 1102–1110.*
7. Kim, Y. J., Park, H. S., & Lee, S. W. (2017). *Association of NOS3 polymorphisms with endothelial function and lipid metabolism in type 2 diabetes. Cardiovascular Diabetology, 16, 45.*
8. Lee, J. H., Bae, J. H., & Cho, Y. K. (2023). *Combined effects of NOS3 Glu298Asp and T-786C polymorphisms on lipid alterations in coronary heart disease. Clinical Science, 137(1), 89–101.*
9. Li, X., Wang, G., & Fang, Z. (2021). *The influence of NOS3 T-786C polymorphism on atherosclerotic risk and lipid levels. Atherosclerosis, 322, 30–38.*
10. Patel, R. S., Nguyen, P., & Gorman, D. (2018). *Role of NOS3 polymorphisms in cardiovascular disease susceptibility. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 25(4), 345–357.*
11. Wang, G. W., Chen, J. X., & Xu, X. H. (2016). *NOS3 gene variants and their relation to lipid metabolism and coronary risk. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 43(7), 656–663.*
12. Zhang, L., Sun, Y., & Zhao, W. (2020). *Effects of NOS3 polymorphisms on dyslipidemia in a Chinese cohort with coronary heart disease. Molecular Genetics & Genomic Medicine, 8(12), e1553.*
13. Zhao, M., Hu, X., & Zhou, S. (2015). *eNOS Glu298Asp polymorphism and cardiovascular outcomes in diabetes. European Journal of Endocrinology, 172(3), 373–380.*