

Роль полиморфизмов гена *NOS3* 786T>C и 894G>T в формировании клинико-патогенетических особенностей хронической сердечной недостаточности у пациенток в поздней постменопаузе

М. А. Гренадерова

Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург, Россия

Введение. Около 64 млн человек в мире страдает хронической сердечной недостаточностью (ХСН), при этом отмечается глобальный рост доли ХСН с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ), при которой фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составляет $\geq 50\%$. В настоящее время более 50 % всех случаев ХСН приходится на ХСНсФВ, при этом доля таких пациентов возрастает [1, 2]. Несмотря на широкое распространение ХСН во всем мире, на сегодня не до конца изучены генетические особенности, обуславливающие ряд звеньев патогенеза, в особенности в разрезе различных этнических групп и гендерной принадлежности. Более тщательное изучение генетических полиморфизмов позволит выявлять группы риска по развитию СНсФВ, определять фармакогенетические подходы и персонифицировать ведение пациентов. В настоящее время изучено множество генов-кандидатов различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, однако отсутствуют исследования среди пациентов с СНсФВ, что подчеркивает необходимость поиска и тщательного отбора генов-кандидатов, участвующих в развитии патогенетических изменений, в частности диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ. Одним из генов-кандидатов является ген эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3*) с полиморфными вариантами 786T>C и 894G>T. Ген *NOS3* расположен на 7 хромосоме (7q35–q36) и содержит 26 экзонов общей длиной 21 килобаз. В экзонах

и интронах этого гена расположено несколько полиморфных участков, от которых зависит активность NOS3 и, соответственно, уровень NO в крови [3, 4]. Снижение уровня эндогенного вазодилататора NO предрасполагает к развитию сердечно-сосудистых заболеваний с исходом в ХСН [5, 6].

Цель — оценить частоту различных полиморфных вариантов генов эндотелиальной NO-синтазы и их роль в развитии ХСН.

Материалы и методы. Проведено одномоментное кросс-секционное исследование. На условиях добровольного информированного согласия в исследование включено 87 женщин, находящихся в постменопаузе, медиана возраста которых — 67 [65; 70] лет. В исследуемую группу включено 56 пациенток с наличием ДД ЛЖ; группу контроля — 31 пациентка, не имеющая критериев ДД ЛЖ и различий по возрасту и индексу массы тела с группой сравнения. Диагноз СНсФВ верифицирован согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, также использована шкала H2FPEF. Для оценки наличия начальных признаков ХСН с помощью методов визуализации проводилось трансторакальное эхокардиографическое исследование с определением наличия ДД ЛЖ. При включении в исследование проводилось лабораторное определение уровней N-концевого предшественника «мозгового» натрийуретического пептида (*англ.* N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP), адреномедуллина и ренина методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для проведения молекулярно-генетического анализа использованы образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), выделенные из периферической венозной крови. Полиморфизм генов NOS3786T>C и 894G>T оценивался методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Амплификации выполнялась с использованием набора реагентов «КардиоГенетика Гипертония» («ДНК-Технология», Россия) на амплификаторе детектирующем «ДТпрайм5» («ДНК-Технология», Россия). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech 4.3.2 (ООО «Статтех», Россия).

Результаты. В ходе исследования оценивалась частота (абс. (отн.)) носительства различных генотипов:

NOS3786T>C		NOS3894G>T	
CC	10 (11,5)	GG	48 (55,2)
CT	42 (48,3)	GT	31 (35,6)
TT	35 (40,2)	TT	8 (9,2)

В зависимости от генотипов проанализированы уровни адрено-медуллина, ренина, NT-proBNP. Статистически значимых различий в группах пациенток не выявлено (табл. 1).

Таблица 1

**Анализ сывороточной концентрации нейрогуморальных факторов
у носителей различных генотипов**

NOS3786T>C			NOS3894G>T		
Генотип	Me [Q ₁ ; Q ₃]	<i>p</i>	Генотип	Me [Q ₁ ; Q ₃]	<i>p</i>
Адреномедуллин					
CC	295,80 [157,12; 439,98]	0,412	GG	307,00 [186,45; 488,05]	0,697
CT	295,80 [111,58; 429,88]		GT	304,20 [115,35; 409,90]	
TT	328,80 [194,45; 464,80]		TT	328,10 [276,75; 410,57]	
Ренин					
CC	135,50 [128,15; 137,55]	0,487	GG	134,40 [128,40; 137,85]	0,655
CT	132,60 [127,22; 136,97]		GT	132,70 [126,70; 137,90]	
TT	135,80 [128,00; 139,52]		TT	130,65 [126,38; 137,45]	
NT-proBNP					
CC	77,86 [74,81; 87,63]	0,511	GG	86,87 [73,64; 123,53]	0,745
CT	83,12 [74,32; 115,38]		GT	82,50 [76,61; 128,80]	
TT	95,23 [74,66; 128,05]		TT	84,53 [77,25; 103,62]	

Выполнен анализ наличия ДД ЛЖ в зависимости от генотипов *NOS3786T>C* и *NOS3894G>T*, при этом не удалось выявить статистически значимые различия (табл. 2).

Таблица 2

**Распределение пациенток с различными генотипами *NOS3786T>C*
и *894G>T* по наличию или отсутствию ДД ЛЖ, абс. (отн.)**

Ген и генотип		Отсутствие ДД ЛЖ	Наличие ДД ЛЖ	<i>p</i>
<i>NOS3786T>C</i>	CC	5 (50,0)	5 (50,0)	0,243
	CT	17 (40,5)	25 (59,5)	
	TT	9 (25,7)	26 (74,3)	
<i>NOS3894G>T</i>	GG	13 (27,1)	35 (72,9)	0,176
	GT	14 (45,2)	17 (54,8)	
	TT	4 (50,0)	4 (50,0)	

Обсуждение. Результаты нашего исследования не выявили ассоциаций полиморфизмов *NOS3786T>C* и *894G>T* с уровнем нейрогу-

моральных факторов, а также наличием ДД ЛЖ, что косвенно свидетельствует об отсутствии взаимосвязи исследуемых полиморфизмов с развитием ХСН. Однако есть ограничивающие исследование факторы, такие как малая выборка, а также включение в нее пациенток, находящихся под длительным и тщательным медицинским наблюдением, включающим в себя медикаментозную терапию, в т. ч. блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II 1 типа, бета-блокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов). Отсутствие ассоциаций у пациенток с различными генотипами и наличием или отсутствием ДД ЛЖ также может быть связано с проведением трансторакальной эхокардиографии в условиях отсутствия аппаратов экспертного уровня, что может снизить диагностическую ценность исследования в некоторых случаях. Кроме того, наше исследование не учитывало характер сердечно-сосудистых заболеваний, приведших к развитию ХСН.

Заключение. Несмотря на отсутствие ассоциаций между полиморфизмами *NOS3* 786T>C и 894G>T, уровнями нейрогуморальных факторов и данных трансторакального эхокардиографического исследования, преждевременно делать вывод о том, что эти полиморфизмы не оказывают влияние на развитие ХСН. Требуется проведение дополнительных исследований на более широких выборках пациентов, в т. ч. не получающих терапию, направленную на блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также принятие во внимание других критериев наличия начальных признаков ХСН.

Список источников

1. Лаксоно С., Прамесвари П. С. Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса — диагностика и лечение: краткий обзор литературы // CardioСоматика. 2024. Т. 15, № 1. С. 71–79. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS623815>.
2. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction / C.W. Tsao, A. Lyass, D. Enserro [et al.] // JACC: Heart Failure. 2018. Vol. 6, Iss. 8. P. 678–685. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.006>.

3. Oliveira-Paula G. H., Lacchini R., Tanus-Santos J. E. Endothelial Nitric Oxide Synthase: From Biochemistry and Gene Structure to Clinical Implications of *NOS3* Polymorphisms // *Gene*. 2016. Vol. 575, Iss. 2, Pt 3. P. 584–599. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.09.061>.
4. A Promoter Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene is Associated with Reduced mRNA and Protein Expression in Failing Human Myocardium / A. A. Doshi, M. T. Ziolo, H. Wang [et al.] // *Journal of Cardiac Failure*. 2010. Vol. 16, Iss. 4. P. 314–319. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.12.013>.
5. Безменова И. Н., Аверьянова И. В. Варианты полиморфизма гена *NOS3* и основные характеристики вариабельности сердечного ритма у жителей-северян // *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2023. Т. 9, № 4. С. 486–499. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-5>.
6. Endothelial NO synthase 786T/T polymorphism increases hemorrhagic transformation after endovascular thrombectomy / P. de la Riva, J. Rodríguez-Antigüedad, V. Gómez [et al.] // *Nitric Oxide*. 2022. Vol. 129. P. 8–15.