

THE POLYMORPHISMS OF THE GENOTION OF ENDOTHELIAL NO-SYNTHASE AND THE DIFFUSION OF DYSLIPIDEMIA AT ARTERIAL HYPERTENSION IN SATURATION WITH ABDOMINAL EXPLOSION

V. N. Bondar, E. A. Yakimenko, S. N. Kolomiets, E. S. Chernyshova

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

vadim_bondar@ukr.net, K.Chernyshova.MD@gmail.com

The cardiovascular risk in patients with arterial hypertension (AH) and abdominal obesity (AO) is largely determined by the severity and features of dyslipidemia, which is associated with endothelial dysfunction.

The purpose of the research were analysis of the distribution of polymorphisms of eNOS gene and assessment of the features of dyslipidemia depending on the distribution of the isolated and combined polymorphisms of eNOS gene in patients with AH and AO in Ukrainian population.

128 patients with AH and AO were examined (ESC 2013, IDF 2005). In the surveyed group polymorphisms T (-786)C and G894T of eNOS gene were determined by PCR. Patients were divided into subgroups with isolated polymorphism T (-786)C (subgroup 1), with isolated polymorphism G894T (subgroup 2), with combination of two polymorphisms (subgroup 3) and with "normal genotypes" of eNOS gene (subgroup 4). In each subgroup we additionally studied the blood lipid fractions and type of dyslipidemia (Fredrickson's classification).

In the surveyed group, the frequency of isolated polymorphism T (-786)C was (17,9 %/23), isolated polymorphism G894T — (29,6 %/38), combination of polymorphisms T (-786)C and G894T — (35,9 %/46), "normal genotypes" of eNOS gene — (16,4 %/21). There is a high frequency of occurrence of isolated polymorphism G894T and combination of polymorphisms T (-786)C and G894T compared to isolated polymorphism T (-786)C and "normal genotypes" of eNOS gene. Type IIa dyslipidemia was predominant in subgroup (1) (58 %, $r = 0,64$, $p = 0,04$); in subgroup (2) — type III dyslipidemia (64 %, $r = 0,72$, $p = 0,01$); in the subgroup (3) — type IIb dyslipidemia (58 %, $r = 0,66$, $p = 0,03$); in the subgroup (4) — type III dyslipidemia (42 %, $r = 0,56$, $p = 0,04$).

Thus, the features of dyslipidemia in patients with AH and AO is associated with polymorphism of eNOS gene. This association indicates the relationship of endothelial dysfunction with impaired lipid metabolism. The most unfavorable polymorphism, which is associated with dyslipidemia of very high atherogenic and cardiovascular risks, is a combination of polymorphisms T (-786)C and G894T of eNOS gene.

Key words: arterial hypertension, abdominal obesity, endothelial dysfunction, dyslipidemia, gene polymorphism.

**ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ И
ОСОБЕННОСТИ ДИСЛИПИДЕМИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С АБДОМИНАЛЬНЫМ
ОЖИРЕНИЕМ**

В. Н. Бондарь, Е. А. Якименко, С. Н. Коломиец, Е. С. Чернышова

**Одесский национальный медицинский университет,
г.Одесса, Украина**

Резюме

Целью исследования был анализ распространенности полиморфизмов гена eNOS и оценка особенностей дислипидемии в зависимости от распределения изолированных и комбинированных полиморфизмов гена eNOS у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и абдоминальным ожирением (АО) в украинской популяции. Были обследованы 128 пациентов с АГ и АО (ESC 2013, IDF 2005). В обследуемой группе полиморфизмы T (-786)C и G894T гена eNOS определяли с помощью ПЦР. Пациенты были разделены на подгруппы с изолированным полиморфизмом T (-786)C (подгруппа 1) с изолированным полиморфизмом G894T (подгруппа 2) с комбинацией двух полиморфизмов (подгруппа 3) и с «нормальными генотипами» гена eNOS (подгруппа 4), В каждой подгруппе мы дополнительно изучали фракции липидов крови и тип дислипидемии (классификация Фредриксона). В исследуемой группе наблюдалась высокая частота появления изолированного полиморфизма G894T и комбинации полиморфизмов T (-786)C и G894T по сравнению с изолированным полиморфизмом T (-786)C и «нормальными генотипами» гена eNOS. Наиболее неблагоприятный полиморфизм, связанный с

дислипидемией очень высокого атерогенного и сердечно-сосудистого риска, представляет собой комбинацию полиморфизмов T (-786) C и G894T гена eNOS.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, эндотелиальная дисфункция, дислипидемия, полиморфизм генов.

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ І ОСОБЛИВОСТІ ДИСЛІПІДЕМІЇ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ПОЄДНАННІ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

В. М. Бондар, О. О. Якименко, С. М. Коломієць, Е. С. Чернишова

Метою дослідження був аналіз поширеності поліморфізмів гена eNOS та оцінка особливостей дисліпідемії в залежності від розподілу ізольованих та комбінованих поліморфізмів гена eNOS у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) та абдоминальним ожирінням (АО) в українській популяції. Було обстежено 128 пацієнтів з АГ та АО (ESC 2013, IDF 2005). В обстежуваній групі поліморфізм T (-786) C і G894T гена eNOS визначали за допомогою ПЛР. Пацієнти були розділені на підгрупи з ізольованим поліморфізмом T (-786) C (підгрупа 1), з ізольованим поліморфізмом G894T (підгрупа 2), з комбінацією двох поліморфізмів (підгрупа 3) і з «нормальними генотипами» гена eNOS (підгрупа 4). В кожній підгрупі ми додатково вивчали фракції ліпідів крові та тип дисліпідемії (класифікація Фредриксона). У досліджуваній групі спостерігалася висока частота ізольованого поліморфізму G894T та комбінації поліморфізмів T (-786) C і G894T в порівнянні з ізольованим поліморфізмом T (-786) C та «нормальними генотипами» гена eNOS. Найбільш несприятливий поліморфізм, пов'язаний з дисліпідемією дуже

високого атерогенності і серцево-судинного ризику, являє собою комбінацію поліморфізмів Т (-786) С і G894Т гена eNOS.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, ендотеліальна дисфункція, дисліпідемія, поліморфізм генів

Введение. Сердечно-сосудистый риск у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и абдоминальным ожирением (АО) во многом определяется тяжестью и особенностями дислипидемии, которая ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией [1]. Вторичность дислипидемии и атеросклеротического процесса по отношению к эндотелиальной дисфункции стал широко обсуждаться в последнее время [2, 3]. Перспективным в отношении определения тяжести эндотелиальной дисфункции является изучение полиморфизмов генов NO-синтазы (eNOS). В настоящее время обоснованно показана прямая зависимость тяжести эндотелиальной дисфункции с полиморфизмами Т (-786)С и G894Т гена eNOS [4, 5].

Полиморфизм Т (-786) С промотора гена eNOS, где замена азотистого основания тимина (Т) на цитозин (С) в 5'-конце гена NOS3, по данным некоторых исследований, приводит к значительному угнетению промоторной активности гена и соответственно к снижению синтеза эндотелиальной NO [6, 7]. Полиморфизм G894Т экзона 7 гена eNOS является структурным и заключается в трансверсии G/Т в позиции 894 нуклеотидной последовательности гена eNOS [8, 9]. По данным метаанализа 26 исследований, определяется зависимость различных полиморфизмов гена eNOS с наличием АГ и ИБС, что ассоциировалось с повышенным сердечно-сосудистым риском [10].

Целью исследования было проанализировать распространенность полиморфизмов гена eNOS и оценить структуру дислипидемии в зависимости от распределения изолированных и сочетанных

полиморфизмов гена eNOS у пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением в украинской популяции.

Материалы и методы. Было обследовано 128 пациентов с АГ и абдоминальным ожирением (АО). Диагноз АГ устанавливался на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов 2013 [11]. Для определения абдоминального ожирения использовался базовый критерий метаболического синдрома в рекомендациях IDF 2005 года (окружность талии (ОТ) у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см) [12].

В обследуемой группе полиморфизмы T (-786) C и G894T гена eNOS определялись по стандартной методике ПЦР. В дальнейшем, пациенты были разделены на подгруппы с изолированным полиморфизмом T (-786)C (подгруппа 1), с изолированным полиморфизмом G894T (подгруппа 2), с комбинацией двух полиморфизмов (подгруппа 3) и с "нормальными генотипами" гена eNOS (подгруппа 4). В каждой подгруппе мы дополнительно изучали фракции липидов крови и тип дислипидемии (классификация Фредриксона) [1].

Достоверность отличий и степень корреляции определялись, используя критерий Фишера (фепр) и непараметрический корреляционный индекс.

Результаты и их обсуждение. Клинические и демографические показатели обследованных пациентов приведены в таблице 1.

Обследуемая группа пациентов ($n = 128$) с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением была достаточно однородная: средний возраст составил ($50,6 \pm 2,9$), М/Ж — 60/68 соответственно, длительность артериальной гипертензии — ($6,3 \pm 1,3$) лет. В обследуемой группе отмечалось увеличение окружности талии (ОТ) ($102,2 \pm 3,5$ см) и увеличение ИМТ ($33,6 \pm 1,2$ кг/м²).

**Таблица 1. Клинические и демографические показатели
обследованных пациентов, (M ± m)**

Показатели	АГ с абд. ожирением (n = 128)
Средний возраст (лет)	50,6 ± 2,9
Мужчины/Женщины	60/68
Длительность АГ (лет)	6,3 ± 1,3
САД (мм рт.ст.)	157,8 ± 2,5
ДАД (мм рт.ст.)	93,0 ± 1,4
ИМТ, кг/м ²	33,6 ± 1,2
Окружность талии, см	102,2 ± 3,5

Анализируя распространенность полиморфизмов гена NO-синтазы, были получены следующие результаты (Таблица 2).

**Таблица 2. Частота встречаемости полиморфизмов гена eNOS
у пациентов с АГ и абдоминальным ожирением**

	АГ с абд. ожирением (N = 128)	
	N	%
Полиморфный маркер T (-786)C гена eNOS		
Генотипы		
TT	54	42
TC + CC	74	58
p = 0,18		
Полиморфный маркер G894T гена eNOS		
Генотипы		
GG	19	15
GT + TT	109	85
p = 0,008		

В обследуемой группе частота встречаемости изолированного полиморфизма T (-786) C составила (17,9 %/23), изолированного полиморфизма G894T — (29,6 % / 38), комбинации полиморфизмов T (-

786) С и G894Т — (35,9 % / 46), «нормальные генотипы» гена eNOS — (16,4 % / 21). Наблюдалась высокая частота встречаемости изолированного полиморфизма G894Т и комбинации полиморфизмов Т (-786) С и G894Т по сравнению с изолированным полиморфизмом Т (-786) С и «нормальными генотипами» гена eNOS.

Анализируя взаимосвязь полиморфизмов гена eNOS со структурой дислипидемий в обследуемой группе пациентов с АГ и абдоминальным ожирением, были выявлены следующие закономерности (Таблица 3).

Таблица 3. Ассоциация полиморфизмов Т (-786)С и G894Т гена eNOS (абс./ %; r, p)

Тип дислипидемии	Подгруппа 1 (изолированный полиморфизм Т-786С) <i>n</i> = 23	Подгруппа 2 (изолированный полиморфизм G894Т) <i>n</i> = 38	Подгруппа 3 (комбинация двух полиморфизмов) <i>n</i> = 46	Подгруппа 4 (“нормальные генотипы” гена eNOS) <i>n</i> = 21
Тип I	0	1 (3 %)	0	0
Тип IIa	13 (58 %) r = 0,64 p = 0,04	4 (9 %) r = 0,14 p = 0,32	10 (22 %) r = 0,24 p = 0,1	5 (23 %) r = 0,22 p = 0,1
Тип IIb	4 (17 %) r = 0,12 p = 0,24	8 (21 %) r = 0,27 p = 0,08	27 (58 %) r = 0,66 p = 0,03	5 (23 %) r = 0,17 p = 0,24
Тип III	5 (21 %) r = 0,24 p = 0,14	24 (64 %) r = 0,72 p = 0,01	6 (13 %) r = 0,12 p = 0,08	9 (42 %) r = 0,56 p = 0,04
Тип IV	1 (4 %)	0	1 (2 %)	1 (6 %)
Тип V	0	1 (3 %)	2 (5 %) r = 0,11 p = 0,3	1 (6 %)

Тип IIa дислипидемии (с повышением уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина — ОХ) был преобладающим в подгруппе (1) (58 %, $r = 0,64$, $p < 0,01$); в подгруппе (2) — дислипидемия типа III (64 %, $r = 0,72$, $p < 0,001$) с увеличением уровней липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП), ОХ и триглицеридов (ТГ); в подгруппе (3) — дислипидемия типа IIb (58 %, $r = 0,66$, $p < 0,01$) с повышением уровней ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), ОХ и ТГ; в подгруппе (4) — дислипидемии III типа (42 %, $r = 0,56$, $p < 0,01$).

Выводы. Таким образом, особенности дислипидемии у пациентов с АГ и абдоминальным ожирением тесно связаны с полиморфизмом гена eNOS. Эта ассоциация указывает на связь эндотелиальной дисфункции с нарушением метаболизма липидов, что может подтверждать первичность эндотелиальной дисфункции по отношению к структуре дислипидемии. Дислипидемия формируется как бы «по требованию» нарушенной функции эндотелия.

Дополнительно было выявлено, что наиболее неблагоприятные полиморфизмы гена eNOS, которые связаны с дислипидемиями очень высокого атерогенного риска и, соответственно, сердечно-сосудистого риска (тип IIa, IIb, III), представляют собой комбинацию полиморфизмов T (-786) C и G894T.

Литература

1. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007 Sep; 14 Suppl 2: S1-113
2. Silva JM, Saldanha C. Arterial endothelium and atherothrombogenesis II—the role of endothelial dysfunction in atherothrombotic lesions // Rev. Port Cardiol. — 2006. — Vol. 25, № 12. — P. 1159-1186.
3. Spieker L.E., Sudano I., Hurlimann D. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 1399-1402.

4. Marsden P.A. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. / P.A. Marsden, H.H. Heng, S.W. Scherer // *J. Biol. Chem.*-1993.- Vol. 268.- P. 17478–17488.

5. Casas J.P. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects / J.P. Casas, L.E. Bautista, S.E. Humphries, A.D. Hingorani // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109. — P. 1359–1365.

6. Seremak-Mrozikiewicz A. The significance of -786T > C polymorphism of endothelial NO synthase (eNOS) gene in severe preeclampsia Text. / A. Seremak-Mrozikiewicz // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2011. — Vol.24, №3. — P.432-436.

7. Tuomo R. NOS3 Glu298Asp Genotype and blood pressure response to endurance training. The HERITAGE Family Study / R. Tuomo, R. Treva, Louis Pe'russe // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 36. — P. 885-889.,

8. Rossi G.P. The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients / G.P. Rossi, S. Taddei, A. Viridis et al. // *J. Amer. Coll. Cardiology*. — 2003. — Vol. 41. — P. 938-945.

9. Niu W. Q. Endothelial nitric oxide synthase genetic variation and essential hypertension risk in Han Chinese: the Fangshan study / W. Q. Niu, Y. Qi, L. T. Zhang [et al.] // *J. Hum. Hypertens.*— 2009.—V. 23 (2).— P. 136–139.

10. Sobstyl J. Analysis of association of human endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism with myocardial infraction / J. Sobstyl, G. Dzida, A. Puzniak, J. Mosiewicz, J. Hanzlik // *Pol Merkur Lekarski*. — 2002. — № 13. — P. 10–13.

11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *EurHeart J*. 2013; 34 (28): 2159-2219.

12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new worldwide definition.A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006 May; 23 (5): 469-80.

References

1. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007 Sep; 14 Suppl 2: S1-113

2. Silva JM, Saldanha C. Arterial endothelium and atherothrombogenesis II-the role of endothelial dysfunction in atherothrombotic lesions // *Rev. Port Cardiol*. — 2006. — Vol. 25, № 12. — P. 1159-1186.

3. Spieker L.E., Sudano I., Hurlimann D. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 1399-1402.

4. Marsden P.A. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. / P.A. Marsden, H.H. Heng, S.W. Scherer // *J. Biol. Chem.*-1993.- Vol. 268.- P. 17478–17488.

5. Casas J.P. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects / J.P. Casas, L.E. Bautista, S.E. Humphries, A.D. Hingorani // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109. — P. 1359–1365.

6. Seremak-Mrozikiewicz A. The significance of -786T > C polymorphism of endothelial NO synthase (eNOS) gene in severe preeclampsia Text. / A. Seremak-Mrozikiewicz // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2011. — Vol.24, №3. — P.432-436.

7. Tuomo R. NOS3 Glu298Asp Genotype and blood pressure response to endurance training. The HERITAGE Family Study / R. Tuomo, R. Treva, Louis Pe'russe // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 36. — P. 885-889.,

8. Rossi G.P. The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients / G.P. Rossi, S. Taddei, A. Viridis et al. // *J. Amer. Coll. Cardiology*. — 2003. — Vol. 41. — P. 938-945.

9. Niu W. Q. Endothelial nitric oxide synthase genetic variation and essential hypertension risk in Han Chinese: the Fangshan study / W. Q. Niu, Y. Qi, L. T. Zhang [et al.] // *J. Hum. Hypertens.*— 2009.—V. 23 (2).— P. 136–139.

10. Sobstyl J. Analysis of association of human endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism with myocardial infraction / J. Sobstyl, G. Dzida, A. Puzniak, J. Mosiewicz, J. Hanzlik // *Pol Merkur Lekarski*. — 2002. — № 13. — P. 10–13.

11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *EurHeart J*. 2013; 34 (28): 2159-2219.

12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new worldwide definition.A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006 May; 23 (5): 469-80.