UO'K: 616.12-005.4+616.379-008.64

NOS3 GENI (T-786C VA GLU298ASP) POLIMORFIZMLARINING YURAK ISHEMIK KASALLIGI VA 2-TIP QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN BEMORLARDAGI KLINIK-GEMODINAMIK AHAMIYATI

Abdullayeva Ch.A., Jo'rayev M.I., Baxranova D.F.

КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА NOS3 (T-786C И GLU298ASP) У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Абдуллаева Ч.А., Жураев М.И., Бахранова Д.Ф.

CLINICAL AND HEMODYNAMIC IMPLICATIONS OF NOS3 (T-786C AND GLU298ASP) POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Abdullayeva Ch.A., Jo'rayev M.I., Baxranova D.F.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti

Цель: *оценка влияния полиморфизмов T-786C и Glu298Asp (G894T) гена NOS3 на показатели сосудистой реактивности у пациентов с сочетанной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа, а также выявление клинико-генетических предикторов выраженной эндотелиальной дисфункции.* ***Материал и методы:*** *в исследование включены 92 пациента, находящихся на стационарном лечении. Основными критериями включения являлись подтвержденный стабильный коронарный атеросклероз (стеноз ≥50% по данным коронарной ангиографии или КТ-ангиографии) и сахарный диабет 2-го типа в течение не менее трех лет согласно критериям ВОЗ (2019).* ***Результаты:*** *не выявлено значимых различий между пациентами с генотипами T/T (n=45) и T/C (n=35) по полиморфизму T-786C гена NOS3 по показателям начального диаметра, постреактивного диаметра, индекса резистентности и пульсационного индекса, а также показателям эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. Это подтверждает отсутствие значимого влияния аллеля C на эти показатели в данных условиях.* ***Выводы:*** *выявленные в практике генетические варианты гена NOS3 формируют неблагоприятный фенотип сосудистой регуляции, способствуя более быстрому развитию атеросклероза и повышению риска сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому целесообразно включение генотипирования NOS3 в алгоритмы оценки риска у пациентов с ИБС и СД2, что будет способствовать раннему выявлению эндотелиальной дисфункции и индивидуальной оптимизации профилактических и лечебных мероприятий.*

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, полиморфизм гена NOS3.*

Objective: *This study investigated the influence of NOS3 gene polymorphisms T-786C and Glu298Asp on vascular reactivity in patients with concurrent ischemic heart disease (IHD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM).* ***Material and methods:*** *A total of 92 participants underwent PCR-based genotyping and duplex ultrasonographic assessment of the brachial artery. The evaluated parameters included baseline and post-hyperemia arterial diameters, mean blood flow velocity, resistance and pulsatility indices, flow-mediated dilation, and the vascular reactivity index. Individuals carrying the T/C and Glu/Asp genotypes exhibited a marked reduction in vascular responsiveness compared with homozygous carriers.* ***Results:*** *These results emphasize the pathophysiological relevance of NOS3 polymorphisms in contributing to endothelial dysfunction among patients with IHD and T2DM.* ***Conclusions:*** *The genetic variants of the NOS3 gene identified in practice form an unfavorable phenotype of vascular regulation, contributing to the accelerated development of atherosclerosis and an increased risk of cardiovascular complications. Therefore, it is advisable to include NOS3 genotyping in risk assessment algorithms for patients with ischemic heart disease (IHD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM), as this will facilitate the early detection of endothelial dysfunction and enable individualized optimization of preventive and therapeutic interventions.*

Key words: *ischemic heart disease, type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, nitric oxide, NOS3 gene polymorphisms.*

Yurak ishemik kasalligi (YUIK) va 2-tip qandli diabet (QD2) bugungi kunda global yurak-qon tomir kasalliklari epidemiyasining asosiy ikki ustuni sifatida e'tirof etilmoqda. Ularning birgalikda uchrashi nafaqat kardiovaskulyar o'lim holatlarini keskin oshiradi, balki nogironlik, iqtisodiy yo'qotishlar va sog'liqni saqlash tizimiga yukni ham sezilarli darajada kuchaytiradi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra, yurak-qon tomir tizimi kasalliklari tufayli har yili 19-20 millionga yaqin inson vafot etadi, ulardan 10-11 million holat aynan yurak ishemik kasalligi bilan bog'liq. Xalqaro diabet federatsiyasi ma'lumotlariga ko'ra, QD2 bilan og'riganlarning soni 500 milliondan ortiq bo'lib, 2045-yilga borib bu ko'rsatkich 780 million kishiga yetishi kutilmoqda [2,5,14].

Diabet bilan og'rigan bemorlarda yurak ishemik kasalligi rivojlanish xavfi sog'lom populyatsiyaga nisbatan 2-4 barobar yuqori, yurak-qon tomir asoratlari esa ularning asosiy o'lim sababi hisoblanadi. QD2 va yurak ishemik kasalligi kombinatsiyasi mavjud bemorlarda 10 yillik omon qolish darajasi 35 % dan past bo'lib, bu ularning yurak yetishmovchiligi va aritmogen asoratlar xavfini ham keskin oshiradi. Shu sababli kardiologik amaliyotda ushbu ikki nosozlik tobora ko'proq "falokatli duet" (catastrophic duet) sifatida ta'riflanmoqda, chunki metabolik disbalans, giperglikemiya va insulinga rezistentlik tomir devorining strukturaviy va funksional qayta tuzilishiga olib keladi [1,6,7].

Patogenezning asosida surunkali giperglikemiya va oksidlovchi stress yotadi. Ular ortiqcha glikatsiya mahsulotlari (AGEs) to'planishiga, protein-kinaza C (PKC) faollashuviga, NF-κB yo'lining aktivatsiyasi va proinflamator sitokinlar (IL-6, TNF-α, CRP) ajralishiga sabab bo'ladi. Bu esa endoteliy sathida adheziya molekulalari

(ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) ekspressiyasini oshiradi, natijada monotsit va T-limfotsitlar tomir devoriga kirib, aterosklerotik blyashka shakllanishini tezlashtiradi [3,8,9,12,21].

Endotelial disfunktsiya ushbu murakkab patofiziologik zanjirning markaziy halqasini tashkil etadi. Sog‘lom sharoitda endoteliy azot oksidi (NO) ishlab chiqarish orqali tomir tonusini boshqaradi, antitrombotik va antiproliferativ himoya funksiyasini bajaradi. QD2 sharoitida esa reaktiv kislorod shakllarining (ROS) ortiqcha hosil bo‘lishi endotelial NO-sintaza (eNOS) faoliyatini buzadi. eNOS “ajralishi” (uncoupling) natijasida NO o‘rniga superoksid-anion (O_2^-) ishlab chiqiladi. Bu jarayon davomida tetrahidrobiopterin oksidlanib, peroksinitrit ($ONOO^-$) hosil bo‘ladi, u esa DNK, lipid membranalar va oqsillarni zararlaydi. Oqibatda NO tanqisligi yuzaga keladi, tomirlar asosiy vazodilatator mexanizmidan mahrum bo‘ladi va bu qon oqimiga bog‘liq vazodilatatsiya pasayishi, pulsatsiya indeksining oshishi hamda koronar oqim rezervining kamayishi bilan namoyon bo‘ladi [4,10,15,18].

Yurak ishemik kasalligi va QD2 da endotelial disfunktsiyaning molekulyar asosini NOS3 geni kodlaydigan endotelial NO-sintaza (eNOS) fermenti faoliyatining buzilishi tashkil etadi. NOS3 geni (7q36) turli polimorfizmlarga ega bo‘lib, ular orasida T-786C (promoter hududida) va Glu298Asp (ekzon 7 da) eng ko‘p o‘rganilgan. T-786C mutatsiyasi eNOS transkripsiyasini pasaytiradi, natijada NO biosintezi kamayadi, tomir reaktivligi susayadi. Glu298Asp polimorfizmi esa fermentning strukturaviy barqarorligini o‘zgartiradi, bu esa NO ishlab chiqilishini kamaytiradi va oksidlovchi stressni kuchaytiradi. Shu bois, bu polimorfizmlar endotelial disfunktsiya va ateroskleroz rivojlanishining genetik determinantlari sifatida qaraladi [2,11,17].

So‘nggi yillardagi tadqiqotlar NOS3 polimorfizmlarining arterial gipertenziya, miokard infarkti, insult, periferik ateroskleroz va diabetik angiopatiyalar bilan bog‘liqligini ko‘rsatmoqda. Ammo IYuK va QD2 kombinatsiyasida ularning gemodinamik va klinik ahamiyati to‘liq o‘rganilmagan. Ayniqsa, dupleks ultratovush tekshiruvi asosida endoteliyga bog‘liq vazodilatatsiya va reaktivlik koeffitsienti orqali NOS3 genotipining tomir funksiyasiga ta’sirini baholash masalasi dolzarb bo‘lib qolmoqda. Shu sabab, ushbu tadqiqot yurak ishemik kasalligi va QD2 bilan og‘rigan bemorlarda NOS3 (T-786C va Glu298Asp) polimorfizmlarining klinik va gemodinamik ahamiyatini aniqlashga qaratilgan [5,19].

Endotelial NO-sintaza NOS3 geni tomonidan kodlanadi; u 7q35–36 xromosoma lokusida joylashgan bo‘lib, 26 ekzonni, transkripsiya omillari bog‘lanish nuqtalariga boy promotor sohani hamda splicingni modifikatsiya qilishi mumkin bo‘lgan intron variabellarini o‘z ichiga oladi. NOS3 ekspressiyasi epigenetik mexanizmlar – CpG-orollari metillanishi, gistonlar atsetillanishi va miR-155, miR-27b, miR-21 kabi mikroRNKlar orqali tartibga solinadi. Estrogenlar singari gormonal signallar va laminar qon oqimining mexanik ta’siri ham transkripsiyani oshirib, endotelial funksiyaning tizimli va lokal stimullarga moslashuvchanligini namoyon etadi [7,20].

NOS3 ning yuzlab tavsiflangan genetik variantlari orasida T-786C (promotor sohada) va Glu298Asp (G894T) (yettinchi ekzonda) polimorfizmlari alohida e’tiborni tortadi. T-786 pozitsiyadagi timin-tsitozin almashtiruvi Sp1 transkripsiya omilining bog‘lanish qobiliyatini kamaytirib, gen transkripsiyasini deyarli yarmiga tushiradi; 298-pozitsiyada glutamin kislotasining asparagin k-siga almashinuvi esa ferment konformatsiyasini o‘zgartirib, eNOS proteolizga sezuvchanligini oshiradi va natijada NO sintezi kamayadi. So‘nggi yillardagi meta-tahlillar T-786C polimorfizmidagi C alleli insult va stentlashdan keyingi restenoz xavfi bilan, G894T varianti T alleli esa ayniqsa chekuvchilar va arterial gipertoniya bilan og‘rigan bemorlarda erta miokard infarkti xavfi ortishi bilan bog‘liqligini ko‘rsatmoqda [22].

Minor allellar chastotasi geografik jihatdan keskin farqlanadi: Sharqiy Osiyoda T-786C polimorfizmidagi C alleli aholining deyarli yarmida uchrasa, Afrikada u 8% dan oshmaydi. Glu298Asp bo‘yicha esa diapazon 12-40% ni tashkil qiladi, bu esa genetik xavf taqsimotining murakkab etnik mozaikasini aks ettiradi. Mintaqaviy tafovutlar nafaqat allel chastotasiga, balki klinik natijalar bilan bog‘liqlik kuchiga ham ta’sir ko‘rsatishi mumkin [13,16].

Yurak ishemik kasalligi va QD2 kombinatsiyasida NOS3 genotipi hamda tomir devori funksional holati o‘rtasidagi bog‘liqlikni o‘rganishga bag‘ishlangan izlanishlar hozircha yolg‘iz-yolg‘iz. Yevropa va Sharqiy Osiyo tadqiqot guruhlari T-786C polimorfizmidagi C alleli tashuvchilarida reaktiv giperemiya paytida brakxial arteriya diametri o‘sishi pastroq bo‘lishini, G894T polimorfizmi TT genotipida esa koronar qon oqimi rezervi kamayib, kompyuter tomografiya ma’lumotlariga ko‘ra koronar arteriyalar kalsifikatsiyasi kuchayishini qayd etishgan. Shunga qaramay, bir xil bemor populyatsiyasida oqimga bog‘liq vazodilatatsiya, qon oqimi tezligi va “qattiq” yurak-qon tomir natijalarini kompleks baholovchi ishlar hanuz yetarli emas [6,9,16].

Natijalar geterogenligi ko‘pincha tadqiqot dizayni farqi, kichik tanlov hajmi, endotelial funksiyani baholash usullari turlicha bo‘lishi va konfaunder omillar yetarli inobatga olinmasligi bilan izohlanadi. Masalan, dori-darmon terapiyasi eNOS ekspressiyasiga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Metformin tetrahidrobiopterin darajasini oshirib, AMPK-bog‘liq NO sintezi yo‘lini faollashtiradi; statinlar KLF2 orqali NOS3 transkripsiyasini stimul qiladi. SGLT2 inhibitorlari va GLP-1 agonistlari glyukozani pasaytirishdan tashqari endoteliy-protektiv xususiyatlarga ham ega bo‘lib, “xavfli” genotiplarning salbiy ta’sirini yumshatishi mumkin. Bunday preparatlarni qabul qilish va glyukemiya nazoratini hisobga olmaslik genotip-fenotip bog‘liqligini noto‘g‘ri baholashga olib keladi.

Markaziy Osiyo populyatsiyalarida genetik effektlarni o‘rganish alohida ahamiyatga ega, chunki bu hududda kasalliklar kombinatsiyasi yuqori, ammo NOS3 variantlari spektri bo‘yicha ma’lumotlar deyarli yo‘q. Ratsion xususiyatlari, chekish keng tarqalganligi va zamonaviy farmakoterapiyaga notekis kirish genetik moyillik namoyon bo‘lishini modifikatsiya qilishi mumkin, bu esa mahalliy epidemiologik izlanishlarni zarur qiladi [8,10].

NOS3 polimorfizmlari va endotelial disfunktsiya o‘rtasidagi molekulyar mexanizmlarni chuqur tahlil etish nafaqat fundamental bilimlarni kengaytiradi, balki shaxsiylashtirilgan yondashuvlarni amaliyotga tatbiq etish uchun poydevor yaratadi. Noqulay allel tashuvchilarini erta aniqlash strategiyasi kardiometabolik nazoratni kuchaytirish, NO donor preparatlarini o‘z vaqtida qo‘llash, lipidlarni yanada agressiv pasaytirish imkonini beradi va o‘tkir koronar voqealar rivojlanish ehtimolini pasaytiradi.

NOS3 genotipi, glyukemik nazorat ko‘rsatkichlari, yuqori xavf yallig‘lanish markerlari va dori terapiyasi haqidagi ma’lumotlarni jamlagan ko‘p omilli prognoz modelini yaratish istiqbolli ko‘rinadi. Bunday integratsiya klinik amaliyotda bemorlarni qatlamlash, endotelial funksiyani monitoring qilish chastotasini optimallashtirish va individual davolash sxemalarini ishlab chiqishda yordam beradi [12,18].

Shu bois, NOS3 genining T-786C va Glu298Asp polimorfizmlari yurak-tomir reaktivligi ko‘rsatkichlariga qanday ta’sir qilishini YUIK va QD2 bilan og‘rigan bemorlarda kompleks o‘rganish dolzarb va zarurdir. Bu yo‘nalishda dalillar bazasini kengaytirish genetik omillarning patofiziologik rolini aniqlashtirish, yangi farmakologik maqsadlarni kashf etish va yuqori xavf guruhida yurak-qon tomir asoratlarini oldini olish samaradorligini oshirishga xizmat qiladi.

Tadqiqot maqsadi

NOS3 genining T-786C va Glu298Asp (G894T) polimorfizmlarining yurak ishemik kasalligi (YIK) va 2-tur qandli diabet (QD2) bilan birga uchraydigan bemorlarda qon tomir reaktivligi ko‘rsatkichlariga ta’sirini baholash, shuningdek, kuchli ifodalangan endotelial disfunktsiyaning klinik va genetik prediktorlarini aniqlash.

Material va usullar

Yakuniy tanlovga statsionar davolanishdan o‘tgan 92 nafar bemor (o‘rtacha yoshi 61,3±7,8 yil; 54% erkaklar) kiritildi. Kiritishning asosiy mezonlari quyidagilardan iborat edi: hujjatlar bilan tasdiqlangan barqaror koronar ateroskleroz (koronaroangiografiya yoki KT-angiografiya natijalariga ko‘ra ≥50% stenoz) va Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (2019) mezonlariga muvofiq kamida uch yillik 2-tur qandli diabet tashxisi. Quyidagi holatlar kuzatilgan bemorlar tadqiqotdan chiqarib tashlandi: 3 oydan kam muddatli o’tkir koronar sindrom, NYHA IV darajasidagi og‘ir yurak yetishmovchiligi, surunkali buyrak yetishmovchiligining 5-bosqichi (eGFR <15 ml/min/1,73 m^2), faol yallig‘lanish kasalliklari va onkologik kasalliklar.

Tadqiqotga kiritilishdan oldin tana vazni indeksi, bel aylana hajmi, sutkalik arterial bosim, diabet va yurak ishemik kasalligining davomiyligi, shuningdek, mikro- va makrosuddagi asoratlarning mavjudligi qayd etildi. Shuningdek, to‘liq biokimyoviy profil o‘rganildi: HbA1c, och qoringa glyukoza, umumiy xolesterin, LDL (yomon xolesterin), HDL (yaxshi xolesterin) va triglitseridlar.

DNK periferik venoz qondan (5 ml, EDTA) standart fenol-xloroform usuli yordamida, spin-kolonkalar orqali tozalab ajratib olindi. DNK ning kontsentratsiyasi va tozaligi NanoDrop 2000 (Thermo Fisher) spektrofotometriyasi yordamida nazorat qilindi. T-786C (rs2070744) va G894T (rs1799983) polimorfizmlarini genotiplash real-time PCR usulida, CG-1-96 (Corbett Research) va 7500 Fast (Applied Biosystems) termotsikllarida erish grafigi tahlili orqali bajarildi. Reaksiyaning to‘g‘riligi oldindan ma’lum bo‘lgan genotiplar asosidagi nazorat namunalar yordamida tasdiqlandi. Allel chastotalari Hardy–Weinberg muvozanatiga mosligi bo‘yicha tekshirildi.

Yelka arteriyasining ultratovushli dupleks skanerlash tadqiqoti Vivid E95 (GE Healthcare) ultratovush apparatida 9 MGts chastotali chiziqli datchik yordamida o‘tkazildi. 5 sm kenglikdagi manjetka tirsak bo‘g‘imidan pastroqqa joylashtirildi. Bazal rejimdan so‘ng arteriya diametri (D) va o‘rtacha qon oqim tezligi ($\bar{V}$) 60 soniya davomida qayd etildi; keyin esa ishemik kompressiya (sistolik bosimdan 50 mm simob ustuni yuqori) 5 daqiqa davomida bajarildi. Qo‘shimcha ravishda quyidagilar hisoblandi: oqimga bog‘liq vazodilatatsiya (FMD %), reaktiv siljish tezligi, qattiqlik indeksi β va diastolik diametr tiklanish vaqti.

Genotiplarni stratifikatsiya qilish

- T-786C: yovvoyi turdagi T/T genotipiga ega bo‘lgan bemorlar (n=45) va T/C geterozigotalar (n=47); C alleli gomozigot holatda aniqlanmadi;

- Glu298Asp: Glu/Glu (n=57) va Glu/Asp (n=35); Asp/Asp genotipi kuzatilmadi.

Kombinatsiyalangan ta’sirni baholash uchun to‘rt xil kross-klassifikatsiyalangan guruh shakllantirildi: T/T-Glu/Glu, T/T-Glu/Asp, T/C-Glu/Glu, T/C-Glu/Asp.

Natijalar

NOS3 genidagi T-786C polimorfizmi bo‘yicha T/T (n=45) va T/C (n=35) genotiplariga ega bo‘lgan bemorlar o‘rtasida yelka arteriyasining boshlang‘ich diametri (D), reaktivdan keyingi diametri (D_1), rezistentlik indeksi (RI) va pulsatsiya indeksi (PI), shuningdek, endoteliyga bog‘liq vazodilatatsiya (EBVD) ko‘rsatkichlari orasida ishonchli farqlar aniqlanmadi. Shu bilan, C allelining mazkur sharoitlarda ushbu parametrlar ustidan sezilarli ta’siri mavjud emasligi tasdiqlandi. T/C genotipiga ega bo‘lgan bemorlarda o‘rtacha chiziqli qon oqimi tezligining sezilarli pasayishi qayd etildi ($\bar{V}$: 38,9±1,19 sm/s, T/T genotipi uchun 43,74±1,41 sm/s; p=0,05), bu esa gemodinamik sharoitlarning kamroq qulayligini ko‘rsatadi. Bundan tashqari, ushbu subgruppada tomir devorining reaktivlik koeffitsienti (K) oshganligi aniqlandi (0,12±0,015 sh.b. T/C uchun, 0,10±0,011 sh.b. T/T uchun; p=0,01), bu esa C allelini olib yuruvchilarda tomir tonusi regulyatsiyasining buzilishiga bo‘lgan yuqori moyillikni bildiradi va ehtimol, kuchliroq endotelial disfunktsiyaga olib keladi. Glu298Asp (rs1799983) polimorfizmi tahlilida Glu/Glu (n=53) va Glu/Asp (n=39) genotiplariga ega bo‘lgan bemorlar o‘rtasida statistik jihatdan ishonchli farqlar aniqlandi. Asp allelini olib yuruvchi bemorlarda ishemik testdan so‘ng arteriyaning reaktiv diametri pasaygan (D_1: 0,33±0,021 sm, Glu/Glu uchun 0,39±0,030 sm; p=0,05), bu esa endoteliyga bog‘liq vazodilatatsiya zaiflashganligini anglatadi. Glu/Asp guruhida o‘rtacha chiziqli qon oqimi tezligi ham ishonchli darajada past edi (36,9±1,12 sm/s, Glu/Glu uchun 41,57±1,12 sm/s; p=0,04), bu esa makro- va mikro-gemodinamik samaradorlikning pa-

sayganligini bildiradi. RI va PI indekslari bo‘yicha sezilarli farqlar kuzatilmadi, ammo EBVD (endoteliyga bog‘liq vazodilatatsiya) kamayish tendensiyasi aniqlandi (4,1±1,4 % Glu/Asp uchun, 5,7±1,0% Glu/Glu uchun; p=0,08). Qo‘shimcha ravishda, Asp allelini olib yuruvchilarda tomir devorining reaktivlik koeffitsienti ortganligi kuzatildi (0,12±0,012 sh.b. Glu/Asp uchun, 0,08±0,011 sh.b. Glu/Glu uchun; p=0,01), bu tomir devorida yanada kuchli remodellanish jarayonlari mavjudligini tasdiqlaydi. Umuman olganda, bu natijalar Glu/Asp genotipining tomir reaktivligi va gemodinamika holatiga

Mazkur tadqiqotda olingan natijalar yurak ishemik kasalligi va 2-tur qandli diabet birgalikda uchraydigan bemorlar populyatsiyasida NOS3 genining polimorfizmlari (T-786C va Glu298Asp) ning patofiziologik ahamiyati haqidagi tushunchalarni yanada chuqurlashtiradi. T/C va Glu/Asp genotiplarini olib yuruvchilarda o‘rtacha chiziqli qon oqimi tezligining ishonchli darajada pasaygani azot oksidi (NO) – asosiy endoteliyga bog‘liq vazodilatator – sintezi yoki biokirishuvchanligi buzilganini ko‘rsatadi. Ushbu xulosa eksperimental va klinik tadqiqotlar bilan mos keladi, ularda C va Asp minör allellari NOS3 ning transkripsion faolligining kamayishi, eNOS ekspressiyasining susayishi va NO ga bog‘liq bo‘lgan tomir relaksatsiyasining bostirilishi bilan bog‘liq deb topilgan. C va Asp allellariga ega bo‘lgan bemorlarda tomir devorining reaktivlik koeffitsienti ortgani, tomirlarning qattiqligi oshganini va remodellasiyaga moyillik kuchayganini bildiradi. Bu esa yuqori kardiometabolik xavfga ega shaxslar uchun ayniqsa muhim ahamiyatga ega. Xuddi shunday qonuniyatlar metabolik sindromga bag‘ishlangan tadqiqotlarda ham qayd etilgan bo‘lib, unda tomir tizimi zararlanishining og‘irligi glyukozaning darajasi, tana vazni indeksi yoki lipid profili darajasidan qat’i nazar, NOS3 ning noqulay variantlari bilan bevosita bog‘liqligi aniqlangan.

Arteriya diametrining statik ko‘rsatkichlari, shuningdek RI va PI indekslaridagi sezilarli farqlarning yo‘qligini, birinchidan, farmakoterapiyaning (statinlar, renin-angiotenzin-aldosteron tizimi ingibitorlari, SGLT-2 ingibitorlari) kompensator ta’siri bilan, ikkinchidan esa, kichik effektlarni aniqlash imkonini bermaydigan tanlov hajmining nisbiy cheklanganligi bilan izohlash mumkin. Shunga qaramay, aynan qon oqimining dinamikasini va tomir devorining reaktivligini (K) ifodalovchi parametrlar genetik determinantlarga nisbatan sezgirlikni ko‘rsatdi va, ehtimol, morfologik o‘zgarishlardan oldin yuzaga keladigan endotelial disfunktsiyaning erta biomarkerlari bo‘lishi mumkin.

Glu298Asp polimorfizmi bo‘yicha genotiplar o‘rtasidagi farqlar ayniqsa sezilarli. Strukturaviy-funksional tadqiqotlar ma’lumotlariga ko‘ra, Asp alleli eNOS ning proteolizga bog‘liq parchalanishini kuchaytiradi, reaktiv kislorod shakllarining hosil bo‘lishini tezlashtiradi va natijada eNOS ning «ajralishini» og‘irlashtiradi. Bizning natijalarimiz ushbu eksperimental kuzatuvlarni tasdiqlaydi va Asp alleliga ega bo‘lganlarda arteriyaning postreaktiv diametri va o‘rtacha qon oqim tezligining sezilarli darajada kamayganini ko‘rsatadi, bu esa aniqroq ifodalangan vazomotor yetishmovchiligini bildiradi.

Klinik jihatdan aniqlangan farqlar NOS3 genotipizatsiyasini xavfni aniqlashtirish vositasi sifatida ko‘rib chiqishga imkon beradi. Saboqi YIK va QD2 bo‘lgan bemorlar yurak-qon tomir hodisalari bo‘yicha yuqori xavf toifasiga kirishini inobatga olgan holda, qo‘shimcha noqulay genetik fondni aniqlash davolash strategiyasini kuchaytirish uchun asos bo‘la oladi. Masalan, NO-ga bog‘liq vazodilatatsiyani yaxshilovchi dorilarni (DPP-4 ingibitorlari, GLP-1 agonistlari, NO donorlar) erta tayinlash yoki statinlar va RAAS blokatorlarini yanada agressiv qo‘llash aynan C va Asp allellari tashuvchilarida maqsadga muvofiq bo‘lishi mumkin.

Shuningdek, genotiplar bilan tomirlarning funksional ko‘rsatkichlari o‘rtasidagi aniqlangan bog‘liqliklar kardiometabolik skriningga molekulyar-genetik biomarkerni qo‘shish zaruratini ko‘rsatadi. Bunday strategiya shaxsiylashtirilgan tibbiyot konsepsiyasiga mos keladi va YIK + QD2 bo‘lgan bemorlarda asoratlarning oldini olish samaradorligini oshirishga xizmat qiladi.

Xulosa

1. O‘tkazilgan tadqiqot shuni ko‘rsatdiki, endotelial NO-sintaza (NOS3) genining T-786C va Glu298Asp polimorfizmlari yurak ishemik kasalligi va 2-tur qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda qon tomir reaktivligi o‘zgarishlari bilan bog‘liq. C allelini (T/C genotipi) olib yurish o‘rtacha chiziqli qon oqim tezligining pasayishi va qon tomir devori qattiqligi koeffitsientining oshishi bilan kechmoqda, bu esa yanada kuchli ifodalangan endotelial disfunktsiyaga ishora qiladi.

2. Shuningdek, Asp allelining (Glu/Asp genotipi) mavjudligi postreaktiv arteriya diametrining kamayishi, qon oqim tezligining pasayishi va K ko‘rsatkichining oshishi bilan bog‘liq bo‘lib, bu vazomotor funksiyaning noqulay o‘zgarishlarini aks ettiradi. Amalda aniqlangan NOS3 genidagi genetik variantlar qon tomir regulyatsiyasining noqulay fenotipini shakllantirib, aterosklerozning tezroq rivojlanishi va yurak-qon tomir asoratlari xavfining ortishiga yordam beradi. Shu sababli, NOS3 genotipizatsiyasini YIK va QD2 bo‘lgan bemorlarda xavfni baholash algoritmlariga kiritish maqsadga muvofiqdir – bu endotelial disfunktsiyani erta aniqlash va profilaktik hamda davolovchi choralarning individual tarzda optimallashtirilishiga xizmat qiladi.

Adabiyotlar

1. Камилова УК, Атаходжаева ГА, Машарипова ДР и др. Изучение особенностей процессов ремоделирования сердца в зависимости от степени дисфункции почек. Тер вестн Узбекистана.2022;(1):24-30.
2. Akbari M et al. Polymorphisms in NOS3 and risk of vascular complications in T2DM. Diabetes Metab Syndr.2020;14(6):1815-21.
3. Alvim RO et al. NOS3 polymorphism and endothelial function in metabolic syndrome. BMC Cardiovasc Dis.2018;18:57.
4. Chen J et al. Impact of NOS3 variants on endothelial function in T2DM. J Diabetes Complications.2019;33(3):198-204.
5. De Caterina R et al. Nitric oxide signaling in cardiovascular health and disease. Mol Aspects Med.2021;76:100870.
6. Del Turco S et al. Endothelial dysfunction markers in patients with diabetes. Nutrients.2020;12(6):1834.
7. Ghasemi M et al. Genetic variations of NOS3 and risk of metabolic syndrome. Gene. 2017;627:354-60.
8. Kamilova UK, Abdullaeva ChA, Zakirova GA, Tagaeva DR., Masharipova D.R. Assessment of kidney dysfunction in patients with chronic heart failure. Georgian Medical News.2022;(7):1-5.
9. Li H et al. Endothelial dysfunction and nitric oxide: genetic insights. J Clin Med.2020;9(7):2336.
10. Lima JAC et al. Vascular function in diabetes: pathophysiological mechanisms and clinical implications. Circula-

tion.2021;143(6):557-74.
11. Mahmoudpour SH et al. Association between NOS3 polymorphisms and cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep.2019;9:13668.
12. Reinders J et al. NOS3 expression and genetic variants in vascular disease. Front Genet.2020;11:595.
13. Serban C et al. Inflammation and endothelial dysfunction in diabetes. Exp Ther Med.2019;18(3):2471-6.
14. Simonsen U et al. Endothelial function in diabetes: new biomarkers. Diab Obes Metab.2022;24(1):15-24.
15. Tang S et al. Endothelial dysfunction in diabetes: the role of NO. Cardiovasc Diab. 2021;20:72.
16. Thijssen DHJ et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans. Amer J Physiol Heart Circ Physiol.2019;316(1):H1-H12.
17. Trabetti E. The role of eNOS gene polymorphisms in hypertension. J Hypertens Res.2020;6(1):34-42.
18. Tziomalos K et al. Endothelial dysfunction in insulin resistance and T2DM. Curr Vasc Pharmacol.2018;16(6):587-93.
19. Wang Y et al. Glu298Asp polymorphism and risk of type 2 diabetes-related complications. Diab Res Clin Pract.2017;134:78-85.
20. Zhang D et al. Genetic polymorphisms of NOS3 in diabetic complications: a review. Biomed Rep. 2021;14(3):37.
21. Zhang X et al. The impact of NOS3 gene polymorphisms on coronary artery disease risk: a meta-analysis. Int J Cardiol. 2018;252:162-9.
22. Zintzaras E et al. eNOS polymorphisms and coronary artery disease: updated meta-analysis. J Hum Genet. 2017;62:831-41.

NOS3 GENI (T-786C VA GLU298ASP) POLIMORFIZMLARINING YURAK ISHEMIK KASALLIGI VA 2-TIP QANDLI DIABET BILAN OG‘RIGAN BEMORLARDAGI KLINIK - GEMODINAMIK AHAMIYATI

Abdullayeva Ch.A., Jo‘rayev M.I, Baxranova D.F.

Maqsad: *NOS3 genining T-786C va Glu298Asp (G894T) polimorfizmlarining yurak ishemik kasalligi va 2-tur qandli diabet bilan birga uchraydigan bemorlarda qon tomir reaktivligi ko‘rsatkichlariga ta’sirini baholash, shuningdek, kuchli ifodalangan endotelial disfunktsiyaning klinik va genetik prediktorlarini aniqlash.* ***Material va usullar:*** *tekshiruv uchun statsionar davolanigan 92 nafar bemor kiritildi. Kiritishning asosiy mezonlari: hujjatlar bilan tasdiqlangan barqaror koronar ateroskleroz (koronaroangiografiya yoki KT-angiografiya natijalariga ko‘ra ≥50% stenoz) va Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (2019) mezonlariga muvofiq kamida uch yillik 2-tur qandli diabet.* ***Natijalar:*** *NOS3 genidagi T-786C polimorfizmi bo‘yicha T/T (n=45) va T/C (n=35) genotiplariga ega bo‘lgan bemorlar o‘rtasida yelka arteriyasining boshlang‘ich diametri, reaktivdan keyingi diametri, rezistentlik indeksi va pulsatsiya indeksi, shuningdek, endoteliyga bog‘liq vazodilatatsiya (EBVD) ko‘rsatkichlari orasida ishonchli farqlar aniqlanmadi. Shu bilan, C allelining mazkur sharoitlarda ushbu parametrlar ustidan sezilarli ta’siri mavjud emasligi tasdiqlandi.* ***Xulosa:*** *amalda aniqlangan NOS3 genidagi genetik variantlar qon tomir regulyatsiyasining noqulay fenotipini shakllantirib, ateroskleroznig tezroq rivojlanishi va yurak-qon tomir asoratlari xavfining ortishiga yordam beradi. Shu sababli, NOS3 genotipizatsiyasini ishemik yurak kasalligi va 2-tur qandli diabet bo‘lgan bemorlarda xavfni baholash algoritmlariga kiritish maqsadga muvofiqdir – bu endotelial disfunktsiyani erta aniqlash va profilaktik hamda davolovchi choralarning individual tarzda optimallashtirilishiga xizmat qiladi.*

Kalit so’zlar: *ishemik yurak kasalligi, 2-toifa diabet, endotelial disfunktsiya, azot oksidi, NOS3 gen polimorfizmlari.*

Муаллифлар ҳақида маълумот

Abdullaeva Charos Abdujalilovna, tibbiyot fanlari nomzodi, dots. TDMU ichki kasalliklar kafedrasi mudiri prof. Tel: +998977469092, charoscard@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-9951-2895

Juraev Mirzo Ibodullaevich, assistent. Tel: +998903168444, e-mail: mirzo1810@mail.ru

Baxranova Dilfuza Furkatovna, assistent. Tel: +998977182211, e-mail: baxranovadilfuza92@gmail.com