

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

№12, 2025

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
AXBOROTNOMASI



ВЕСТНИК
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENT	
ОБЗОРЫ	REVIEWS	
<i>Абдуллаева Д.Т., Илмуратова М.А. БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ФОНЕ АТИПИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ: КЛИНИКО-СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ОБЗОР</i>	<i>Abdullaeva D.T., Ilmuratova M.A. BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AGAINST THE BACKGROUND OF ATYPICAL INFECTIONS: A CLINICAL AND SEROLOGICAL REVIEW</i>	8
<i>Bauyetdinova G.D., Muxamedova N.X., Niyozova Sh.S., Xodjimetov A.A. REVMATOID ARTRITDA GERPES VIRUSLI INFEKSIYANING ETIOLOGIYASI, DIAGNOSTIKASI VA KLINIK ANAMIYATI</i>	<i>Bauyetdinova G.D., Mukhamedova N.Kh., Niyazova Sh.S., Kjudjimetov A.A. ETIOLOGY, DIAGNOSIS AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF HERPESVIRUS INFECTION IN RHEUMATOID ARTHRITS</i>	12
<i>Кадиров К.Б., Бахадирханов М.М., Гиясов Ш.И., Нуриддинов Х.З. МОЧЕТОЧНИКОВЫЕ СТЕНТЫ: ОБЗОР КОНСТРУКЦИЙ И КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ</i>	<i>Kadirov K.B., Bakhadirxhanov M.M., Giyasov Sh.I., Nuriddinov Kh.Z. URETERAL STENTS: A REVIEW OF DESIGN AND CLINICAL APPLICATION</i>	15
<i>Камилова Р.Т., Куанишбаева А.М. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ОРИЕНТАЦИИ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА (Ч. II)</i>	<i>Kamilova R.T., Kuanishbaeva A.M. THEORETICAL APPROACHES TO VOCATIONAL GUIDANCE FOR SCHOOL-AGE CHILDREN (PART II)</i>	23
<i>Курбанова Д.Р., Акрамхужаева А.Б. ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ВЗАИМОСВЯЗЬ, МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</i>	<i>Kurbanova D.R., Akramkhuzhaeva A.B. VITAMIN D DEFICIENCY AND BRONCHIAL ASTHMA: INTERRELATION, PATHOGENIC MECHANISMS, AND CLINICAL RECOMMENDATIONS</i>	26
<i>Mamatmusayeva F.Sh. O DAM PAPILOMA VIRUSI: TAVSIFI, TARQALISH DARAJASI, ZAMONAVIY TASHXISLASH USULLARI VA PROFILAKTIKASI</i>	<i>Mamatmusaeva F. Sh. HUMAN PAPILOMA VIRUS: DESCRIPTION, SPREADING RATE, MODERN DIAGNOSTIC METHODS AND PREVENTION</i>	29
<i>Миррахимова М.Х., Абидова Д.Б. КЛИНИКО-ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ</i>	<i>Mirrakhimova M.Kh., Abidova D.B. CLINICAL AND PSYCHOSOMATIC FEATURES OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN: A REVIEW OF CURRENT EVIDENCE</i>	34
<i>Niyozova Sh.S., Muxamedova N.X., Bauyetdinova G.D. REVMATOID ARTRITDA SITOKIN TIZIMINING ROLI</i>	<i>Niyozova Sh.S., Mukhamedova N.Kh., Bauyetdinova G.D. THE ROLE OF THE CYTOKINE SYSTEM IN RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	38
<i>Sidikhodjayeva M.A. MELATONINNING HOMILADORLIK VA TUG'ISH JARAYONIGA TA'SIRI</i>	<i>Sidikhodjayeva M.A. THE EFFECT OF MELATONIN ON THE COURSE OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH</i>	40
<i>Солиева Р.Б., Зуфарова Ш.А., Чакижи Ж., Бобоев К.Т. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ENOS (T786C, 774C>T), SOD2 (ALA16VAL, C47T) И CAT (G262A) ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ И ЖЕНСКОМ БЕСПЛОДИИ: ОБЗОР С АКЦЕНТОМ НА ПОПУЛЯЦИЮ УЗБЕКИСТАНА И СРАВНЕНИЕ С ДРУГИМИ ЭТНИЧЕСКИМИ ГРУППАМИ</i>	<i>Soliyeva R.B., Zufarova Sh.A., Cakici C., Boboev K.T. GENETIC POLYMORPHISMS OF ENOS (T786C, 774C>T), SOD2 (ALA16VAL, C47T), AND CAT (G262A) IN AUTOIMMUNE THYROIDITIS AND FEMALE INFERTILITY: A REVIEW WITH A FOCUS ON THE UZBEK POPULATION AND COMPARISON WITH OTHER ETHNIC GROUPS</i>	44
<i>Tursunova Sh.A., Jo'rayev R.X. VIRUSLI GEPATIT DELTA VA UNING SEROLOGIK HAMDA MOEKULYAR-BIOLOGIK TASHXISI</i>	<i>Tursunova Sh.A., Jo'rayev R.X. DELTA HEPATITIS VIRUS AND ITS SEROLOGICAL AND MOLECULAR-BIOLOGICAL DIAGNOSIS</i>	50

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ENOS (T786C, 774C>T), SOD2 (ALA16VAL, C47T) И CAT (G262A) ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ И ЖЕНСКОМ БЕСПЛОДИИ: ОБЗОР С АКЦЕНТОМ НА ПОПУЛЯЦИЮ УЗБЕКИСТАНА И СРАВНЕНИЕ С ДРУГИМИ ЭТНИЧЕСКИМИ ГРУППАМИ

Солиева Р.Б., Зуфарова Ш.А., Чакижи Ж., Бобоев К.Т.

ENOS (T786C, 774C>T), SOD2 (ALA16VAL, C47T) VA CAT (G262A) GENLARINING POLIMORFIZMLARINING AUTOIMMUN TIREOIDIT VA AYOLLAR BEPUSHTLIGIDAGI ROLI: O'ZBEKISTON AHOLISI MISOLIDA VA BOSHQA ETNIK GURUHLAR BILAN TAQQOSLOVCHI TAHLIL

Soliyeva R.B., Zufarova Sh.A., Chakiji C., Boboev K.T.

GENETIC POLYMORPHISMS OF ENOS (T786C, 774C>T), SOD2 (ALA16VAL, C47T), AND CAT (G262A) IN AUTOIMMUNE THYROIDITIS AND FEMALE INFERTILITY: A REVIEW WITH A FOCUS ON THE UZBEK POPULATION AND COMPARISON WITH OTHER ETHNIC GROUPS

Soliyeva R.B., Zufarova Sh.A., Cakici C., Boboev K.T.

Андижанский государственный медицинский институт

So'nggi yillarda ilmiy jurnallarda chop etilgan autoimmun tireoidit va ayollar bepushtligiga aloqador klinik va populyatsion tadqiqotlar tahlil qilindi, turli etnik guruhlarda allel va genotip chastotalari o'rganildi. eNOS, SOD2 va CAT genlaridagi polimorfizmlar AIT va ayollardagi bepushtlik rivojlanishida oksidlovchi-yallig'lanish mexanizmlari orqali muhim rol o'ynaydi. Etnik farqliliklar genetik tadqiqotlarning mintaqaviy yondashuvini talab etadi. Ushbu natijalar individuallashtirilgan tashxis va profilaktik strategiyalarni ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega.

Kalit so'zlar: autoimmun tireoidit, ayollarda bepushtlik, oksidlovchi stress, eNOS, SOD2, CAT genetik polimorfizm, O'zbekiston aholisi.

An analysis of recent clinical and population-based studies in women who are suffering with infertility and autoimmune thyroids published in peer-reviewed journals was conducted, focusing on allele and genotype frequencies in different populations. Polymorphisms in eNOS, SOD2, and CAT genes play a significant role in the pathogenesis of AIT and female infertility via oxidative-inflammatory stress mechanisms. Ethnic variation in allele frequencies underscores the need for region-specific genetic studies. The findings are relevant for developing personalized strategies for predicting and preventing reproductive disorders.

Key words: autoimmune thyroiditis, female infertility, oxidative stress, eNOS, SOD2, CAT, genetic polymorphism, population of Uzbekistan.

Обзоры

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – одно из наиболее распространенных органоспецифических аутоиммунных заболеваний, характеризующееся лимфоцитарной инфильтрацией ткани щитовидной железы и выработкой аутоантител к тиреоидным антигенам. Распространенность АИТ достигает 6-11% среди взрослого населения, причем заболеваемость неуклонно растет [3]. Заболевание чаще встречается у женщин и нередко приводит к гипотиреозу, что негативно сказывается на репродуктивном здоровье. Нарушения функции щитовидной железы вследствие АИТ могут проявляться менструальными дисфункциями, осложнениями беременности и бесплодием.

В то же время женское бесплодие – многофакторное состояние, в развитии которого участвуют как гинекологические заболевания (синдром поликистозных яичников, эндометриоз, трубный фактор и др.), так и эндокринные и иммунные нарушения [13,14]. Нередко у женщин с бесплодием выявляются сопутствующие аутоиммунные заболевания, в том числе АИТ, что указывает на возможные общие патогенетические звенья. Одним из таких общих механизмов, связывающих аутоиммунную патологию и репродуктивные нарушения, является оксидативный стресс – дисбаланс между образованием активных форм кислорода/азота и антиоксидантной защитой организма [3]. При АИТ оксидательный стресс развивается вследствие активизации иммунных клеток и избыточного образования пе-

рекси водорода в тиреоцитах, что связано с биосинтезом тиреоидных гормонов, в результате чего происходит повреждение клеток щитовидной железы и усиление аутоиммунной реакции. В женской репродуктивной системе избыток свободных радикалов может нарушать созревание ооцитов, овуляцию, функцию эндометрия и процесс имплантации эмбриона [19,35]. У пациентов с эндокринно-обменными нарушениями, например, при поликистозе яичников – одной из ведущих причин эндокринного бесплодия, обнаружены признаки системного воспаления и окислительного стресса [19,35].

Антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза – играют ключевую роль в нейтрализации активных форм кислорода, предотвращая оксидативное повреждение тканей [40]. Система оксида азота, напротив, участвует в регуляции сосудистого тонуса и иммунного ответа: эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) продуцирует оксид азота (NO), который модулирует васкуляризацию тканей, адгезию лейкоцитов и функцию клеток иммунной системы [40]. Генетические вариации в генах этих систем могут приводить к изменению активности ферментов и уровней ROS/RNS, влияя на предрасположенность к аутоиммунным и репродуктивным нарушениям [7]. Особый интерес представляют полиморфизмы генов NOS3 (eNOS), SOD2 и CAT, связанные с окислительным стрессом.

В настоящей работе рассматриваются: (1) ген eNOS и полиморфизмы промоторной области T786C

(rs2070744) и кодирующей области 774C>T (по нумерации от старт-кодона), (2) ген SOD2 и полиморфизм Val16Ala (rs4880), и (3) ген CAT и функциональный полиморфизм промотора C262T (rs1001179).

Гены eNOS, SOD2 и CAT: характеристики и полиморфизмы. Ген NOS3, кодирующий eNOS, локализован на хромосоме 7q36 и состоит из 26 экзонов [15]. Продукт гена экспрессируется в сосудистой эндотелии и синтезирует оксид азота (NO) из L-аргинина. NO – ключевой вазодилатор, регулирующий сосудистый тонус и противовоспалительные процессы [28]. Полиморфизм T786C (rs2070744) в промоторной области гена NOS3 вызывает снижение экспрессии eNOS и продукции NO [30]. Это связано с нарушением связывания транскрипционных факторов и снижением активности промотора [36]. C-аллель рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и иммунных нарушений [26]. Полиморфизм 774C>T (в экзоне 7) сцеплен с полиморфизмом G894T, вызывающим замену Glu298Asp в eNOS [17]. Оба варианта часто наследуются в гаплотипе и ассоциированы с различными метаболическими нарушениями [26,36].

Этнические различия: частота C-аллеля rs2070744 составляет около 30% у европеоидов и приблизительно 22-23% в популяции Узбекистана [4]. Для полиморфизма G894T частота T-аллеля в Узбекистане – примерно 22%, у европейцев – около 30-35%, у восточных азиатов – менее 10% [21]. Эти данные подчеркивают значение этнической специфики в генетических ассоциациях с заболеваниями.

Ген супероксиддисмутазы 2 (SOD2) и полиморфизм Ala16Val (C47T) гена SOD2 локализован на хромосоме 6q25 и кодирует митохондриальную марганец-зависимую супероксиддисмутазу (Mn-SOD) – ключевой антиоксидантный фермент, защищающий митохондрии от токсического действия супероксид-аниона (O_2^-). Mn-SOD катализирует дисмутацию супероксида в перекись водорода (H_2O_2), которая затем нейтрализуется другими антиоксидантными системами (каталазой, глутатионпероксидазой) [31]. SOD2 – жизненно важный фермент: нокаут этого гена летален для мышей вследствие массивного окислительного повреждения тканей [22].

Наиболее распространенный полиморфизм SOD2 – замена Val16Ala в митохондриальном адресующем пептиде фермента (кодон 16, rs4880). Данный SNP соответствует нуклеотидной замене c.47C>T: аллель C кодирует аланин (Ala16), а аллель T – валин (Val16). Этот полиморфизм затрагивает вторичную структуру лидирующего пептида Mn-SOD, влияя на импорт фермента в митохондрии и его активность [33]. Считается, что у носителей аллеля T (Val16) эффективность протеолитического созревания и внутримитохондриального таргетинга SOD2 снижена, что приводит к меньшей активности фермента [31].

Ряд исследований показал, что наличие валинового аллеля ассоциировано с повышенным уровнем окислительного стресса в клетках [8]. Например, по данным SNPedia, у лиц с генотипом Val/Val наблюдалось приблизительно 33% снижение активности Mn-SOD в сравнении с носителями Ala-аллеля.

Однако некоторые результаты противоречивы: в отдельных работах отмечена более высокая ферментативная активность при наличии Val16 [33].

Несмотря на эти разночтения, консенсус состоит в том, что Val-вариант может обуславливать недостаточную антиоксидантную защиту в условиях повышенного образования супероксида. Это находит отражение в клинических ассоциациях: аллель Val (T) связывают с повышенным риском различных заболеваний, связанных с окислительным стрессом – например, болезней сердца при гемохроматозе, некоторых видов рака и др. [8]. Соответственно, аллель Ala16 (C) рассматривается как более «защитный» в контексте оксидативного повреждения.

Этнические особенности: распределение частот аллелей Val16Ala значительно в разных частях мира различается. В популяциях Восточной Азии (китайцы, японцы) Ala-аллель встречается крайне редко (лишь ~12,5 % по данным 1000 Genomes) [21]. То есть большинство азиатов имеют генотип Val/Val. В европейских популяциях частота Ala-аллеля выше (~46-47%) [8], а у южноазиатских народов (например, в Индии) может достигать почти 51% [21]. В Африке доля Ala (C) составляет около 42%. Для среднеазиатских групп, в том числе для узбеков, точные данные ограничены; однако с учетом смешанного генетического вклада можно ожидать промежуточную частоту [2].

Ген катализы (CAT) и полиморфизм C 262T (G 262A) гена CAT, кодирующий фермент каталазу, расположен на хромосоме 11p13. Каталаза – основной фермент, расщепляющий перекись водорода (H_2O_2) на воду и кислород, тем самым предотвращая накопление этого сильного окислителя в клетке. В щитовидной железе каталаза играет особо важную роль, так как H_2O_2 постоянно образуется при синтезе тиреоидных гормонов и служит субстратом для тиреопероксидазы [11]; избыток H_2O_2 может вызывать повреждение тиреоцитов и запуск аутоиммунного процесса. В тканях репродуктивной системы (яичниках, эндометрии) адекватная активность каталазы также необходима для защиты гамет и эмбриона от оксидативного стресса [26].

Функциональный полиморфизм промотора CAT C 262T (rs1001179) заключается в замене цитозина на тимин в позиции –262 от начала транскрипции [9]. Минорным является T-аллель. Этот полиморфизм влияет на экспрессию гена CAT. Интересно, что T-аллель связан с повышенной транскрипционной активностью промотора и увеличением уровня мРНК каталазы [6], однако парадоксальным образом в клеточных моделях наблюдалось снижение общей активности фермента при этом генотипе [8]. Тем не менее оба аллеля – и C, и T – достаточно распространены. Аллель T ассоциирован с повышенным риском состояний, связанных с окислительным стрессом [27], а также с более высокой каталазной активностью в эритроцитах. Другие исследования, напротив, не обнаружили существенного влияния этого полиморфизма на уровень фермента [6].

Этнические особенности: среди европеоидов минорный T-аллель распространен (в среднем око-

ло 20-25%) [10], тогда как у восточных азиатов Т-аллель редок: в Китае его частота составляет порядка 5%. Для узбекской популяции можно ожидать частоту Т-аллеля в диапазоне 10-15%.

Полиморфизмы eNOS, SOD2, CAT при аутоиммунном тиреоидите. Патогенез АИТ и роль окислительного стресса: в основе АИТ лежит аутоиммунная агрессия против тиреоидных антигенов (главным образом, тиреопероксидазы – ТРО и тиреоглобулина – ТГ) с развитием хронического воспаления щитовидной железы и постепенным разрушением тиреоцитов. Одним из триггеров аутоиммунного процесса считается окислительное повреждение тканей щитовидной железы. При нормальном функционировании железы перекись водорода, необходимая для синтеза гормонов, нейтрализуется антиоксидантными ферментами, прежде всего каталазой и глутатионпероксидазой. Если антиоксидантная защита ослабевает, избыток H_2O_2 и других ROS может вызывать апоптоз или некроз тиреоцитов, высвобождение внутренних антигенов и усиление иммунного ответа [2,23]. Кроме того, продукты перекисного окисления (например, малоновый диальдегид) способны модифицировать белки, повышая их иммуногенность. Согласно современным представлениям, окислительный стресс является важным звеном патогенеза АИТ [2,23]. В ткани щитовидной железы пациентов с АИТ обнаружены повышенные маркеры окислительного стресса и сниженная активность антиоксидантных ферментов по сравнению с нормой [23]. Это позволяет предположить, что генетически обусловленные вариации в антиоксидантной системе могут влиять на восприимчивость к АИТ или тяжесть его течения [25,29].

Полиморфизм SOD2 Val16Ala в контексте АИТ привлекает внимание как фактор, способный определять эффективность обезвреживания супероксид-аниона. Теоретически наличие аллеля Val (ассоциированного с пониженной активностью Mn-SOD) может приводить к накоплению супероксидов в митохондриях тиреоцитов и иммунных клеток. Это, в свою очередь, может усиливать воспалительную реакцию и повреждение железы. Пока прямых крупномасштабных исследований, однозначно подтверждающих связь SOD2 Val16Ala с риском АИТ, недостаточно. Однако косвенные данные показывают, что генетический дисбаланс про- и антиоксидантных механизмов влияет на аутоиммунные процессы. Например, продемонстрировано, что при других аутоиммунных заболеваниях носительство «менее активных» вариантов антиоксидантных генов повышает предрасположенность к болезни. Так, в польской выборке пациентов с рассеянным склерозом частота аллеля T (Val) SOD2 была статистически выше у больных, и его наличие увеличивало риск развития РС ($OR \approx 1,3$) [3,4]. Напротив, генотип Ala/Ala (C/C) оказывал защитный эффект [16]. По аналогии можно предположить схожий эффект при АИТ, учитывая общность механизма – участие окислительного стресса. Кроме того, показано, что совокупное наличие неблагоприятных аллелей нескольких генов антиоксидантов усиливает проявления

патологии: у носителей одновременно Ala-аллеля SOD2 и варианта Leu гена GPX1 отмечалось более выраженное нарушение толерантности к глюкозе и высокий уровень перекисного окисления [23].

Полиморфизм CAT C-262T напрямую не исследован в контексте АИТ, однако роль каталазы в поддержании гомеостаза щитовидной железы чрезвычайно велика. Известно, что врожденный дефицит каталазы (акаталаземия) приводит к повышенной уязвимости тканей к пероксидному повреждению, а в экспериментальных моделях дефицит каталазы усиливал аутоиммунное воспаление щитовидной железы [30]. Полиморфизм -262C>T, влияющий на экспрессию фермента, потенциально способен модифицировать риск АИТ. Можно предположить, что носители генотипа T/T (ассоциированного с несколько пониженной каталазной активностью) могут быть более склонны к накоплению H_2O_2 в тиреоидных клетках, что облегчает запуск аутоиммунной реакции. С другой стороны, имеющиеся эпидемиологические данные пока ограничены. В смежной области – аутоиммунном сахарном диабете 1-го типа – полиморфизм CAT не продемонстрировал существенной ассоциации с заболеванием [22], хотя общий антиоксидантный статус влиял на тяжесть течения. Для АИТ аналогичных генетических работ не опубликовано, что свидетельствует о необходимости исследований. Тем не менее, уровни активности каталазы в крови пациентов с АИТ часто ниже, чем у здоровых лиц [30], что указывает на функциональную значимость системы каталазы.

Полиморфизм eNOS T786C может воздействовать на течение АИТ через регуляцию локальной продукции NO и микрососудистого русла щитовидной железы. При АИТ имеет место перестройка сосудистой сети щитовидной ткани и экспрессия молекул адгезии, обеспечивающих проникновение иммунных клеток. NO, продуцируемый эндотелием, способен подавлять избыточную адгезию лейкоцитов и ингибировать экспрессию молекул сосудистого клеточного адгезионного молекулы 1 (VCAM-1) [24]. В условиях дефицита NO (что ожидается у носителей аллеля C с низкой экспрессией eNOS) возможно более интенсивное воспаление. Кроме того, NO регулирует апоптоз: при низком уровне NO тиреоциты могут быть более уязвимы к апоптотическим сигналам, усиливая разрушение ткани при АИТ [9,20]. В сыворотке пациентов с АИТ обнаружены пониженные концентрации нитратов/нитритов (стабильных метаболитов NO) по сравнению с контролем [23], что может отражать относительный дефицит NO при активном заболевании.

Полиморфизм eNOS T786C вносит вклад в индивидуальные различия базального уровня NO, поэтому можно ожидать, что носительство генотипа C/C может коррелировать с более выраженной эндотелиальной дисфункцией при АИТ. К сожалению, на данный момент литература не предоставляет результатов крупных ассоциационных исследований eNOS T786C и АИТ. Однако косвенные свидетельства, например, ассоциация C-аллеля eNOS с другими аутоиммунными болезнями (такими как систем-

ная красная волчанка) [16], поддерживают гипотезу о возможной значимости этого полиморфизма.

Сравнение популяции Узбекистана с другими этническими группами. Важным аспектом исследования генетических предикторов заболеваний является учет этнической специфики. Популяция Узбекистана характеризуется смешанным происхождением, сочетая черты народов Центральной Азии (тюркских, иранских и монгольских популяций). Это отражается в распределении частот аллелей изоморфизмов.

Рассмотрим сравнительные данные:

- eNOS T 786C: как отмечалось, частота минорного С-аллеля у узбеков примерно 23%, что близко к показателям некоторых азиатских популяций (например, ~20% у представителей Ближнего Востока) и ниже, чем у многих европейцев (30-35%) [5,41]. В исследованиях в украинской популяции частота генотипа С/С составила приблизительно 19% [33], тогда как в узбекской популяции – 11,5% [5]. Это говорит о более низкой доле «неблагоприятного» (в контексте NO-дефицита) генотипа С/С в Узбекистане по сравнению с Европой. С другой стороны, у некоторых азиатских групп (отдаленных от Узбекистана) С-аллель встречается еще реже: в Японии и Китае, по отдельным данным, генотип С/С присутствует менее чем у 5% населения [41]. Таким образом, Узбекистан занимает промежуточное положение. Для практики это означает, что, например, вклад eNOS С-аллеля в патогенез АИТ или бесплодия в узбекской выборке может быть менее выражен, чем в европейской, но более существенен, чем в дальневосточной;

- SOD2 Val16Ala: по глобальным данным, частота аллеля Ala (С) в среднем равна 41%. У европейцев около 47%, у южноазиатов примерно 51%, у африканцев приблизительно 42%, а у восточных азиатов лишь почти 12% [23]. Учитывая генетическую близость, можно предположить, что Ala-аллель имеют около 40-45% жителей Узбекистана. К сожалению, опубликованных исследований о SOD2 в центральноазиатских популяциях не найдено. Однако интересен косвенный показатель: распространенность связанных с оксидативным стрессом заболеваний. Если, например, частота Val/Val генотипа выше, то можно ожидать большую предрасположенность к заболеваниям, связанным с окислительным стрессом (сердечно-сосудистым, нейродегенеративным). Эпидемиологические данные по Узбекистану показывают рост таких заболеваний, но прямую связь провести сложно. В целом можно заключить, что узбекская популяция ближе к европейской по распределению SOD2-аллелей, и генотип Val/Val встречается у значительной доли людей (возможно, ~30%). Это важно учитывать: например, стратегия антиоксидантной поддержки может быть актуальной для значимой части населения;

- CAT С 262Т: у народов Средней Азии частоты этого полиморфизма почти не освещены в литературе. Тем не менее, можно экстраполировать из близких популяций. У иранцев (географически

и генетически близких) частота Т-аллеля составляет порядка 15-20% [18]. Вероятно, у узбеков она сопоставима или чуть выше, учитывая примесь восточноазиатских генов, несущих преимущественно С-аллель. В целом ожидается, что генотип Т/Т каталазы (связанный с пониженной активностью) – редкость (<5%) среди узбекского населения, а генотип С/Т имеется примерно у 20-30%. Для сравнения, у славянских народов генотип Т/Т встречается до 7-10%, у китайцев менее 1% [37]. Таким образом, по содержанию каталазы узбеки ближе к европейскому типу, чем к дальневосточному. Это означает, что если исследования в Европе выявили влияние полиморфизма CAT на эндометриоз или другие болезни, то с большой долей вероятности подобные эффекты будут актуальны и для узбекской выборки.

Следует подчеркнуть, что различия в фоне аллельных частот накладывают отпечаток на результаты ассоциационных исследований. Например, отсутствие влияния CAT С 262Т в китайском исследовании синдрома поликистозных яичников может объясняться тем, что минорный аллель слишком редок для выявления эффекта [12]. В популяции же с более высокой частотой Т (например, в узбекской или европейской) этот полиморфизм может проявлять статистически значимую связь с заболеванием. Аналогично, для eNOS T 786C эффекты, отмеченные у европейцев, могут быть сглажены в группах с низкой частотой С-аллеля (например, у многих тюрко-монгольских народов, где исторически преобладает Т/Т генотип eNOS). Поэтому крайне важно проводить локальные исследования в Узбекистане, а не полностью полагаться на зарубежные данные.

На настоящий момент уже есть примеры таких локальных работ. В 2023 г. узбекскими исследователями изучался полиморфизм eNOS T786C у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: показано преобладание генотипа Т/Т (~66%) и относительно низкую долю генотипа С/С (~11%), без значимой разницы между больными и контролем [5]. Это говорит о том, что сам по себе данный полиморфизм, возможно, не является главным детерминантом заболеваний в этой популяции. Однако его комбинация с другими факторами (например, гипертонией, курением) может давать эффект. О SOD2 и CAT подобных локальных данных пока нет, но их получение – дело ближайшего будущего.

Сравнение с европейцами и азиатами можно подытожить: узбекская популяция занимает промежуточное положение по изучаемым полиморфизмам, что предполагает умеренный полигенный риск. В то время как в однородно европеоидных группах или напротив, в далеко восточных группах влияние конкретного аллеля может быть выражено сильнее (ввиду большего распространения факторов риска или, напротив, почти полного отсутствия минорного варианта), в смешанной популяции узбеков для выявления статистических ассоциаций нужны большие объемы выборки. В прикладном плане это диктует необходимость проведения масштабных междисциплинарных исследований на базе респу-

бликанских центров (например, генотипирование пациентов с бесплодием и АИТ в различных регионах Узбекистана), чтобы достоверно оценить роль данных полиморфизмов именно в местной популяции.

Обсуждение

Анализ литературы показывает, что генетические полиморфизмы eNOS, SOD2 и CAT потенциально влияют на развитие аутоиммунного тиреоидита и женского бесплодия через механизмы окислительного стресса и иммунорегуляции. Однако на сегодняшний день степень этой вовлеченности оценивается как умеренная, и имеющиеся данные нередко противоречивы. Это объясняется рядом причин.

Во-первых, многофакторность исследуемых патологий: ни АИТ, ни бесплодие не обусловлены одним-двумя генами, напротив, их этиология включает десятки генетических вариаций малого эффекта (в иммунной системе, гормональной регуляции, метаболизме и т.д.), а также значительное влияние окружающей среды. В таких условиях детектировать слабый эффект отдельного полиморфизма крайне сложно – требуются большие выборки и объединенные анализы (мета-анализы, GWAS) [34].

Во-вторых, этнические различия осложняют прямое перенесение результатов: как показано выше, частоты аллелей отличаются, эффект может зависеть от генетического контекста (эпистаза). Например, полиморфизм SOD2 Val16Ala может иметь более выраженные последствия на фоне дефицита других антиоксидантов (селен, витамины) либо при наличии сопутствующих вариантов в генах NRF2, KEAP1, которые различаются по популяциям [18]. Таким образом, негативные результаты некоторых исследований (например, отсутствие связи CAT –262T с СПКЯ у китайок) не опровергают значимость гена, а лишь указывают на сложность его эффекта [4,18].

Критический анализ исследований: многие работы страдают ограниченной выборкой и недостаточной силой статистического анализа. Нередко положительные находки не воспроизводятся в дальнейших исследованиях. К примеру, первоначальные отчеты о сильной ассоциации eNOS 4a/4b с привычным невынашиванием [32] позже были подвергнуты сомнению: более крупные исследования дали противоречивые результаты. Это поднимает вопрос о репликации генетических ассоциаций – золотом стандарте их подтверждения. Пока что для eNOS, SOD2, CAT не проведено масштабных репликаций именно в контексте АИТ или бесплодия.

В области бесплодия более убедительными выглядят данные по CAT и GPX1 при эндометриозе [38], поскольку они подтверждены несколькими группами. В отношении же АИТ данные крайне скудны: акцент генетических исследований АИТ в последние годы был сделан на иммунных генах (HLA, CTLA4, RTPN22, интерлейкин-генах и др.) [39], а не на антиоксидантных. Это представляет нишу для будущих работ – изучение именно антиоксидантных генов у пациентов с АИТ, особенно учитывая растущие до-

казательства роли окислительного стресса при этом заболевании [1].

Перспективы исследований: во-первых, необходимы многоцентровые исследования с участием значительного числа пациентов и контролей из разных этнических групп, включая Узбекистан. Такие проекты могли бы пролить свет на истинную роль полиморфизмов: являются ли они универсальными факторами риска или же значимы только в сочетании с определенным генетическим фоном. Например, интересно было бы выяснить, повышает ли генотип Val/Val SOD2 риск бесплодия у узбекских женщин так же, как у европейских, или нет.

Во-вторых, перспективно направление комплексного анализа нескольких полиморфизмов одновременно – так называемый polygenic risk score для окислительного стресса. Возможно, ни один из SNP по отдельности не покажет значимого эффекта, зато совокупность «неблагоприятных» аллелей сможет достоверно отличать пациентов от здоровых.

В-третьих, требуются функциональные исследования: помимо статистических ассоциаций, важно подтвердить биохимические различия между генотипами. Например, измерение активности каталазы или SOD в тканях/крови в зависимости от генотипа у носителей АИТ или бесплодием могло бы напрямую установить патофизиологическое значение полиморфизма. Без таких данных генетические корреляции остаются предположительными.

Интерес представляет и вопрос потенциальной терапевтической мишени. Если действительно будет доказано, что определенные генотипы (например, SOD2 Val/Val) ведут к повышенному окислительному стрессу и предрасполагают к АИТ или эндометриозу, то логичным шагом станет профилактическое назначение антиоксидантов этой группе. Уже сейчас в рамках комплексной терапии бесплодия на фоне эндометриоза или СПКЯ нередко рекомендуют антиоксиданты (витамины С, Е, мойо-инозитол, N-ацетилцистеин и др.) для улучшения ооцитарного качества и состояния эндометрия [17].

Знание о генотипе пациентки могло бы помочь врачу индивидуализировать терапию: например, носительницам «рискованных» вариантов генов антиоксидантных ферментов можно предлагать более агрессивные схемы антиоксидантной поддержки. В то же время отсутствие таких аллелей могло бы указывать, что другой механизм (не связанный с ROS) играет главную роль, и стоит сфокусироваться на ином лечении. Для АИТ изучается возможность использования препаратов селена – кофактора глутатионпероксидазы – для снижения аутоиммунного воспаления. Возможно, эффект селентерапии тоже зависит от генотипа антиоксидантных генов (GPX1, SOD2, CAT): это отдельная задача для исследований фармакогеномики в будущем.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ENOS (T-786C, 774C>T), SOD2 (ALA16VAL, C47T) И CAT (G-262A) ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ И ЖЕНСКОМ БЕСПЛОДИИ: ОБЗОР С АКЦЕНТОМ НА ПОПУЛЯЦИЮ УЗБЕКИСТАНА И СРАВНЕНИЕ С ДРУГИМИ ЭТНИЧЕСКИМИ ГРУППАМИ

Солиева Р.Б., Зуфарова Ш.А., Чакижи Ж., Бобоев К.Т.

Были проанализированы клинические и популяционные исследования, посвящённые аутоиммунному тиреоидиту и женскому бесплодию. Изучались аллельные и генотипические частоты в различных этнических группах. Полиморфизмы в генах eNOS,

SOD2 и CAT играют важную роль в развитии АИТ и бесплодия у женщин через окислительно-воспалительные механизмы. Этнические различия требуют регионального подхода в генетических исследованиях. Полученные результаты имеют важное значение для разработки индивидуализированных диагностических и профилактических стратегий.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, бесплодие у женщин, окислительный стресс, eNOS, SOD2, CAT, генетический полиморфизм, население Узбекистана.

Сведения об авторах

Солиева Раънохон Баходир кизи, PhD, асс. каф. акушерства и гинекологии №1 АндГосМИИ. Тел: +998916096883, e-mail: solieva_r@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0002-7775>

Зуфарова Шахноза Алимджановна, д.м.н., проф. каф. акушерства и гинекологии Ташкентского государственного медицинского университета. Тел: +998909113060, e-mail: zufarovas740@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6653-3262>

Cihangir Çakıcı, PhD, основатель Ankalife IVF клиник. Тел: +905322370979, e-mail: chngrckc@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-1754-1115>

Бобоев Кодиржон Тухтабаевич, д.м.н., проф., Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии. Тел: +998903193957, e-mail: saboboev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0297-1447>

