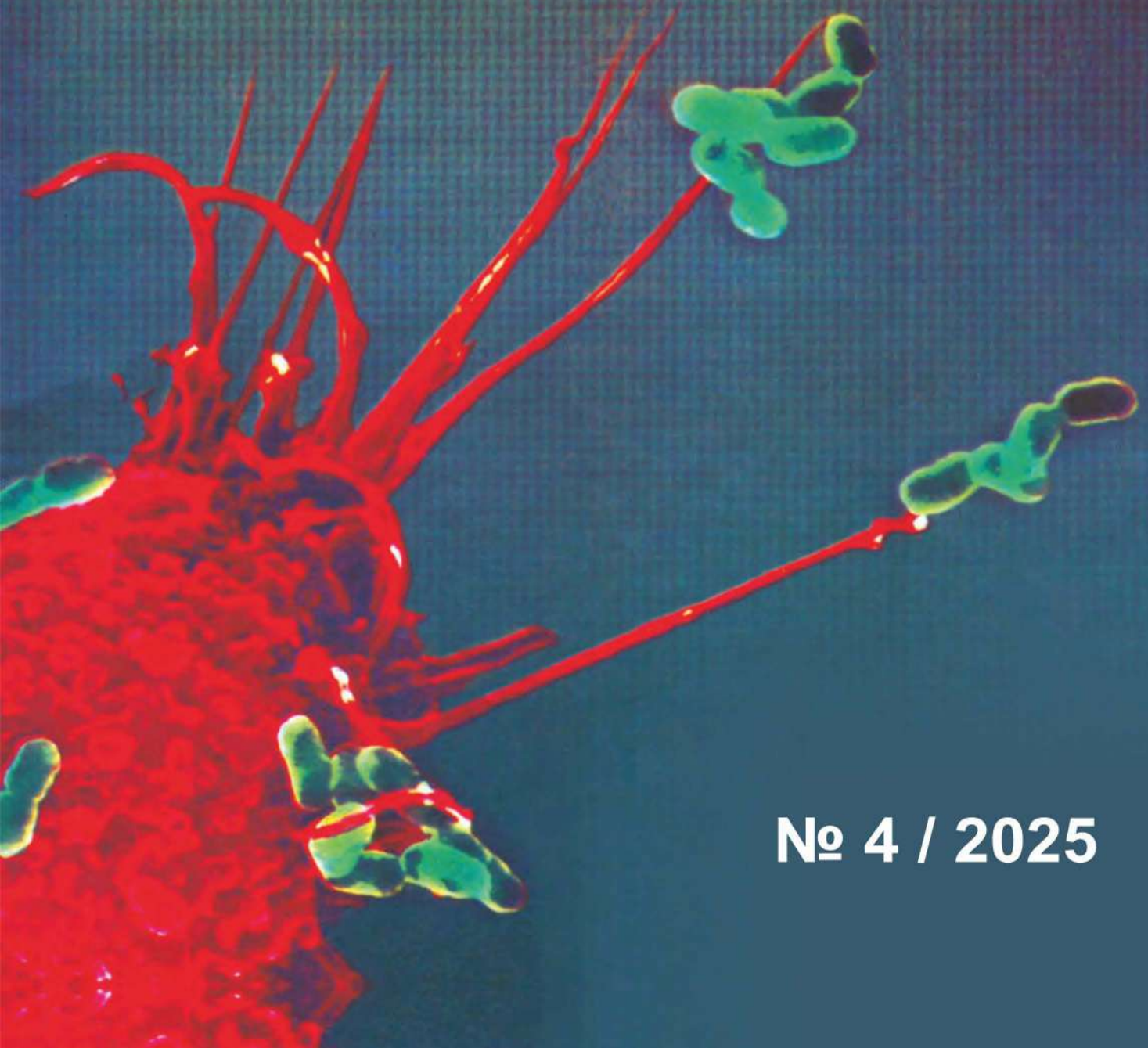


ISSN 2181-5534

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ



№ 4 / 2025

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

4/2025

Журнал основан в 1999 г.

Редакционная коллегия:

Главный редактор — профессор Тулаганов А. А.

1. Атабеков Нурмат Сатиниязович - д.м.н., проф., Санитарно-эпидемиологической службы спокойствия и общественного здравоохранения РУз.
 2. Абдихакимов Абдулла Нусратиллаевич – д.м.н., проф., директор Таш. обл. филиала научно-практ. спец. центра онкологии и радиологии РУз.
 3. Аминов Салохиддин Джураевич – д.м.н., проф. зав. каф. фармакологии, физиологии ТашПМИ.
 4. Аминжон Каримов – д.м.н., проф., каф. органического синтеза ТашФарМИ.
 5. Богдасарова Эльмира Сергеевна – д.м.н., проф., ТашФарМИ.
 6. Таджиев Ботир Мирхашимович – д.м.н., проф., директор РСНПМЦЭМИПЗ.
 7. Туляганов Рустам Турсунович – д.б.н., проф., каф. фармакологии и клинической фармации ТФИ.
 8. Маматкулов Ибрагим Хамидович (зам. глав. редактора), – д.м.н., проф., директор НИИХиФ РУз.
 9. Сабиров Джахонгир Рузиевич – д.м.н., доцент, заместитель директора детск. нац. мед. центра по науке, образованию и международным связям.
 10. Нарзуллаев Нуриддин Умарович – д.м.н., проф., БухГМИ.
 11. Максудова Лайло Масхутовна – (зам. глав. редактора), д.м.н., доцент, каф. офтальмол. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
 12. Касимов Одилжон Шодиевич – д.м.н. ведущий научный сотрудник ТашНИИВС.
 13. Таджиев Мирхотам Мирхашимович – д.м.н., доцент каф. неврологии, детск. неврологии, мед. генетики ТашПМИ.
 14. Облокулов Абдурашид Рахимович – д.м.н., проф., зав. каф. инф. болезней и детских инф. болезней БухГМИ.
 15. Ибадова Гулнара Алиевна – д.м.н., проф., каф. инф., дет. инф. и паразит. заб. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
 16. Қосимов Илхомжон Асомович – д.м.н., проф., каф. инф. болезней и детск. инф. заб., фтизиатрии и пульмонологии ТашПМИ.
 17. Ташмухамедова Шохиста Сабировна – д.б.н. профессор кафедры микробиологии и биотехнологии Национального университета РУз.
 18. Кахоров Болта Абдугафарович – к.б.н., доц. кафедры физиологии человека и животных Национального университета РУз.
 19. Зияева Шахида Тулаевна (ответственный секретарь). – к.м.н., доц. каф. фармакология, физиология ТашПМИ.
 20. Ражабов Гулом Хурсанович - к.м.н., зав. лаб. института вакцин и сывороток РУз.
- Зарубежные члены редколлегии:**
21. Хамидова Гулозод Махсутовна – д.м.н., United RX. США. Штат Иллинойс.
 22. Кравченко Ирина Эдуардовна – д.м.н., проф., каф. едры инф. болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ.

ПОЛИМОРФИЗМЫ T786C И GLU298ASP ГЕНА NOS3 И ИХ СВЯЗЬ С СОСУДИСТОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Абдуллаева Чарос Абдужалиловна, Жураев Мирзо Ибодуллоевич,
Рахмонов Рахматилло Рахимович, Исламова Малика Санжаровна

Ташкентский государственный медицинский университет

mirzo1810@mail.ru

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

Оценено влияние полиморфизмов T786C и Glu298Asp гена NOS3 на параметры сосудистой реактивности у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Обследовано 92 пациентов, у которых проводилось генотипирование методом ПЦР. Изучены показатели средней линейной скорости кровотока, диаметры артерии до и после функциональной пробы, а также коэффициенты резистентности и реактивности. Установлено достоверное снижение сосудистой реактивности у носителей генотипов T/C и Glu/Asp по сравнению с гомозиготами. Выявленные закономерности подчеркивают значение NOS3-полиморфизмов в патогенезе сосудистых нарушений при сочетании ИБС и СД2.

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет 2 типа (СД2) остаются ведущими причинами заболеваемости и смертности в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания являются причиной более 17 миллионов смертей

ежегодно, причем значительная их часть связана с ИБС [2]. Наличие СД2, характеризующегося хронической гипергликемией и метаболическим дисбалансом, значительно утяжеляет течение ИБС, ускоряя процессы атерогенеза и приводя к более раннему развитию осложнений [3].

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как один из ключевых патогенетических механизмов, связывающий сахарный диабет и ИБС. Нарушение продукции оксида азота (NO), являющегося главным вазодилататором и антиатерогенным фактором, приводит к ухудшению сосудистой реактивности, спазму коронарных артерий, воспалению и тромбозу [1]. Эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), фермент, ответственный за синтез NO в сосудистом эндотелии, кодируется геном NOS3, расположенным на хромосоме 7q35–36 [4–7].

Наибольший интерес представляют два полиморфизма этого гена: T786C, находящийся в промоторной области и влияющий на транскрипционную активность гена, а также

Glu298Asp, приводящий к замене аминокислоты глутаминовой кислоты на аспарагиновую в белковом продукте [11,12]. Оба варианта были ранее ассоциированы с повышенным риском гипертензии, ишемического инсульта, инфаркта миокарда и нарушений сосудистой проницаемости. Тем не менее, данные о влиянии этих полиморфизмов на параметры сосудистой функции у больных с сочетанием СД2 и ИБС являются ограниченными и неоднозначными [8-10].

Современные исследования подчеркивают необходимость комплексного подхода к изучению молекулярно-генетических факторов, вовлечённых в патогенез сосудистых нарушений. Особенно актуально это для пациентов с метаболическими расстройствами, у которых сосудистые осложнения развиваются быстрее и характеризуются большей тяжестью. Установление связи между генотипом и функциональными показателями сосудов может не только углубить представления о патогенезе заболевания, но и способствовать персонализации профилактики и терапии [15].

Таким образом, исследование влияния полиморфизмов T786C и Glu298Asp гена NOS3 на параметры эндотелиальной функции у пациентов с ИБС и СД2 позволяет получить новые данные о молекулярных механизмах прогрессирования сосудистых нарушений и обосновать необходимость их учета при формировании стратегий ведения данной категории пациентов.

Полиморфизмы гена NOS3, такие

как T786C в промоторной области и Glu298Asp в экзоне 7, связаны с изменением экспрессии и активности eNOS [13,14]. Это может приводить к снижению продукции NO и ухудшению вазодилаторной функции сосудов. Ранее проведённые исследования продемонстрировали роль указанных полиморфизмов в патогенезе гипертонической болезни, атеросклероза, дислипидемии и других сердечно-сосудистых состояний [18]. Однако данных об их влиянии на сосудистую функцию у пациентов с сочетанием ИБС и СД2 недостаточно, особенно с учётом региональных особенностей популяционной структуры и генетической предрасположенности.

В связи с этим, актуальным представляется исследование взаимосвязи между генетическими вариантами NOS3 и функциональным состоянием сосудистой стенки у пациентов с ИБС и СД2. Оценка таких ассоциаций позволит выявить потенциальные молекулярные маркеры риска сосудистых осложнений и расширить возможности персонализированной медицины в кардиологии и эндокринологии.

Цель. Оценить влияние полиморфизмов T786C и Glu298Asp гена NOS3 на параметры сосудистой реактивности у пациентов с сочетанием ИБС и СД2 типа.

Материалы и методы. В исследование были включены 92 пациента с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета 2 типа (СД2), находившиеся на стационарном лечении и амбулаторном наблюдении в республиканской клинической больнице №1 г. Ташкента в

течение 2022–2024 годов. Критериями включения служили наличие достоверно верифицированного диагноза ИБС, подтвержденного клинически и инструментально, и установленный диагноз СД2 согласно критериям ВОЗ. Пациенты были информированы о целях и задачах исследования и подписали добровольное согласие на участие.

Генетическое исследование заключалось в определении полиморфизмов гена NOS3: T786C и Glu298Asp. Материалом для исследования служила венозная кровь, из которой выделяли ДНК стандартными методами с использованием наборов «Дианова» (Россия). Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием программируемых термоциклеров CG-1-96 (Corbett Research, Австралия) и 2720 (Applied Biosystems, США). Для амплификации и детекции использовались коммерческие праймерные наборы компаний «Медлаб» (Санкт-Петербург) и «Литех» (Москва) в строгом соответствии с протоколами производителей.

Для оценки сосудистой функции использовали ультразвуковое дуплексное сканирование плечевой артерии с проведением функциональной пробы с реактивной гиперемией. Определялись следующие параметры:

- исходный диаметр артерии (D),
- диаметр после функциональной пробы (D1),
- средняя линейная скорость кровотока (V_{cp}),
- индекс резистентности (Ri),

- индекс пульсации (Pi),
- эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД),
- коэффициент реактивности сосудистой стенки (K), рассчитываемый как отношение изменения диаметра к исходному значению.

Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от генотипов: – по полиморфизму T786C: T/T и T/C; – по полиморфизму Glu298Asp: Glu/Glu и Glu/Asp.

Сравнительный анализ проводился между этими группами. Все данные обрабатывались с использованием статистических пакетов SPSS v.26.0 (IBM, США). Проверка распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении применялись t-критерии Стьюдента, при его отсутствии — непараметрические критерии Манна–Уитни. Уровень статистической значимости принимался равным $p < 0,05$. Для качественных переменных использовались χ^2 -критерии.

Также дополнительно проводился анализ возможных взаимодействий между двумя исследуемыми полиморфизмами, с целью определения их комбинированного влияния на сосудистую реактивность.

Результаты. При сравнении 45 пациентов с генотипом T/T и 35 пациентов с генотипом T/C не выявлено статистически значимых различий по исходным диаметрам сосуда (D), диаметру после функциональной пробы (D1), индексам резистентности (Ri) и пульсации (Pi), а также показателям эндотелий-зависимой вазодилатации

(ЭЗВД). Это может говорить об отсутствии существенного влияния полиморфизма T786C на эти параметры при исследованных условиях.

Однако носительство генотипа T/C ассоциировалось с достоверным снижением средней линейной скорости кровотока (V_{cp}): $38,9 \pm 1,19$ см/с против $43,74 \pm 1,41$ см/с у лиц с T/T ($p=0,05$), что свидетельствует о менее благоприятных условиях кровотока. Кроме того, в группе T/C отмечено повышение коэффициента (K), характеризующего реактивные изменения сосудистой стенки: $0,12 \pm 0,015$ усл.ед. против $0,10 \pm 0,011$ усл.ед. у пациентов с T/T ($p=0,01$). Эти изменения могут отражать большую подверженность нарушению регуляции тонуса и реактивности сосудов у носителей аллеля C, что потенциально способствует развитию или прогрессированию эндотелиальной дисфункции.

При сравнении групп Glu/Glu и Glu/Asp выявлены статистически значимые различия в ряде гемодинамических параметров. У носителей генотипа Glu/Asp по сравнению с Glu/Glu наблюдалось достоверное снижение диаметра сосуда после функциональной пробы (D1: $0,33 \pm 0,021$ см против $0,39 \pm 0,03$ см; $p=0,05$), что может отражать ухудшение эндотелий-зависимой вазодилатации.

Кроме того, в группе Glu/Asp было отмечено статистически значимое уменьшение средней линейной скорости кровотока (V_{cp} : $36,9 \pm 1,12$ см/с против $41,57 \pm 1,12$ см/с у Glu/Glu; $p=0,04$), указывающее на снижение эффективности гемодинамики. Индексы резистентности (Ri) и пульсации (Pi) не

продемонстрировали существенных различий, однако отмечена тенденция к снижению ЭЗВД у носителей Asp-аллеля ($4,1 \pm 1,4\%$ против $5,7 \pm 1,0\%$; $p=0,08$).

Важным дополнением стал достоверный рост коэффициента (K), отражающего реактивность сосудистой стенки, у группы Glu/Asp ($0,12 \pm 0,012$ усл.ед. против $0,08 \pm 0,011$ усл.ед. у Glu/Glu; $p=0,01$). Таким образом, генотип Glu/Asp ассоциирован с неблагоприятными изменениями в реактивных свойствах сосудов и снижением скорости кровотока.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования подтверждают значимость NOS3-полиморфизмов в патогенезе сосудистой дисфункции при сочетании ИБС и СД2. Установленное достоверное снижение средней линейной скорости кровотока у носителей генотипов T/C и Glu/Asp может свидетельствовать о нарушении синтеза оксида азота (NO), ключевого вазодилатирующего фактора, вырабатываемого эндотелием. Это согласуется с данными литературы, указывающими на ассоциацию этих полиморфизмов с уменьшенной экспрессией eNOS и снижением биодоступности NO.

Увеличение коэффициента реактивности сосудистой стенки (K) у носителей T/C и Glu/Asp свидетельствует о повышенной жесткости сосудистой стенки и нарушении адаптационных механизмов, что имеет критическое значение у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [9,17]. Аналогичные результаты были получены в ряде предыдущих исследований,

где полиморфизмы гена NOS3 ассоциировались с повышенным риском сосудистых осложнений у лиц с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [20].

Следует отметить, что отсутствие статистически значимых различий по показателям диаметра сосуда и индексам R_i и P_i может быть связано с компенсаторными механизмами и влиянием сопутствующей терапии, а также с ограниченным объемом выборки. Тем не менее выявленные изменения $V_{ср}$ и K представляют собой потенциальные маркеры раннего нарушения сосудистой регуляции у данной категории пациентов.

Полученные результаты подчеркивают необходимость включения генетического анализа NOS3 в комплексную оценку риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 и ИБС. Дальнейшие исследования с включением большего числа пациентов и продольным наблюдением позволят подтвердить прогностическую ценность этих маркеров и их роль в персонализированном подходе к лечению.

Заключение. Проведённое исследование подтвердило наличие значимых ассоциаций между полиморфизмами T786C и Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) и параметрами сосудистой реактивности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД2). Полученные данные демонстрируют, что носительство аллеля C (генотип T/C) полиморфизма T786C сопровождается снижением средней линейной ско-

рости кровотока и увеличением коэффициента сосудистой реактивности, что может свидетельствовать о выраженной дисфункции эндотелия. Аналогично, носительство аллеля Asp (генотип Glu/Asp) полиморфизма Glu298Asp ассоциируется с ухудшением вазомоторной функции сосудов, что проявляется снижением постнагрузочного диаметра артерии, уменьшением средней скорости кровотока и повышением реактивности сосудистой стенки.

С учётом высокой распространённости СД2 и ИБС, а также сложности их лечения, определение генетической предрасположенности к эндотелиальной дисфункции может служить важным элементом персонализированного подхода в оценке сердечно-сосудистого риска. Генотипирование по полиморфизмам NOS3 может быть полезным как для стратификации пациентов по риску осложнений, так и для подбора индивидуальных схем профилактики и терапии [9,19].

Дальнейшие проспективные исследования с расширенной выборкой и многофакторным анализом необходимы для подтверждения полученных результатов и определения прогностической значимости изучаемых полиморфизмов в клинической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mahmoudpour SH, et al. Association between NOS3 polymorphisms and cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9:13668.

2. Zhang X, et al. The impact of NOS3 gene polymorphisms on coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;252:162–169.
3. Ghasemi M, et al. Genetic variations of NOS3 and risk of metabolic syndrome. *Gene.* 2017;627:354–360.
4. Li H, et al. Endothelial dysfunction and nitric oxide: genetic insights. *J Clin Med.* 2020;9(7):2336.
5. Lima JAC, et al. Vascular function in diabetes: pathophysiological mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2021;143(6):557–574.
6. Wang Y, et al. Glu298Asp polymorphism and risk of type 2 diabetes-related complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;134:78–85.
7. Alvim RO, et al. NOS3 polymorphism and endothelial function in metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18:57.
8. Trabetti E. The role of eNOS gene polymorphisms in hypertension. *J Hypertens Res.* 2020;6(1):34–42.
9. Serban C, et al. Inflammation and endothelial dysfunction in diabetes. *Exp Ther Med.* 2019;18(3):2471–2476.
10. Del Turco S, et al. Endothelial dysfunction markers in patients with diabetes. *Nutrients.* 2020;12(6):1834.
11. Thijssen DHJ, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316(1):H1–H12.
12. Zhang D, et al. Genetic polymorphisms of NOS3 in diabetic complications: a review. *Biomed Rep.* 2021;14(3):37.
13. Tang S, et al. Endothelial dysfunction in diabetes: the role of NO. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:72.
14. Akbari M, et al. Polymorphisms in NOS3 and risk of vascular complications in T2DM. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):1815–1821.
15. De Caterina R, et al. Nitric oxide signaling in cardiovascular health and disease. *Mol Aspects Med.* 2021;76:100870.
16. Reinders J, et al. NOS3 expression and genetic variants in vascular disease. *Front Genet.* 2020;11:595.
17. Zintzaras E, et al. eNOS polymorphisms and coronary artery disease: updated meta-analysis. *J Hum Genet.* 2017;62:831–841.
18. Абдуллаев Ш.Р., Максудова Л.М. и соавт. Изучение полиморфизма гена RS2010963 VEGFA у больных с офтальморозацеа. Сборник материалов ИОС 2024, Ташкент 2024, Стр.8-10.
19. Tziomalos K, et al. Endothelial dysfunction in insulin resistance and T2DM. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(6):587–593.
20. Simonsen U, et al. Endothelial function in diabetes: new biomarkers. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(1):15–24.