

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2024 №9

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI  
**AXBOROTNOMASI**



**В Е С Т Н И К**

ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент



*Выпуск набран и сверстан на компьютерном издательском комплексе*

*редакционно-издательского отдела Ташкентской медицинской академии*

*Начальник отдела: М. Н. Аслонов*

*Редактор русского текста: О.А. Козлова*

*Редактор узбекского текста: М.Г. Файзиева*

*Редактор английского текста: А.Х. Жураев*

*Компьютерная корректура: З.Т. Алюшева*

*Учредитель: Ташкентская медицинская академия*

*Издание зарегистрировано в Ташкентском Городском управлении печати и информации*

*Регистрационное свидетельство 02-00128*

*Журнал внесен в список, утвержденный приказом № 201/3 от 30 декабря 2013года*

*реестром ВАК в раздел медицинских наук*

*Рукописи, оформленные в соответствии*

*с прилагаемыми правилами, просим направлять*

*по адресу: 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2,*

*Главный учебный корпус ТМА,*

*4-й этаж, комната 444.*

*Контактный телефон: 214 90 64*

*e-mail: rio-tma@mail.ru*

*rio@tma.uz*

*Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 9,75.*

*Гарнитура «Cambria».*

*Тираж 150.*

*Цена договорная.*

*Отпечатано на ризографе редакционно-издательского отдела ТМА.*

*100109, Ташкент, ул. Фароби, 2.*

*Вестник ТМА №9, 2024*  
**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Главный редактор**

проф. А.К. Шадманов

**Заместитель главного редактора**

проф. О.Р.Тешаев

**Ответственный секретарь**

проф. Ф.Х.Иноятова

**ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ**

акад. Аляви А.Л.

проф. Билалов Э.Н.

проф. Гадаев А.Г.

проф. Жае Вук Чои (Корея)

акад. Каримов Ш.И.

проф. Татьяна Силина (Украина)

акад. Курбанов Р.Д.

проф. Людмила Зуева (Россия)

проф. Метин Онерчи (Турция)

проф. Ми Юн (Корея)

акад. Назыров Ф.Г.

проф. Нажмутдинова Д.К.

проф. Саломова Ф.И.

проф. Саша Трескач (Германия)

проф. Шайхова Г.И.

**Члены редакционного совета**

проф. Акилов Ф.О. (Ташкент)

проф. Аллаева М.Д. (Ташкент)

проф. Хамдамов Б.З. (Бухара)

проф. Ирискулов Б.У. (Ташкент)

проф. Каримов М.Ш. (Ташкент)

проф. Маматкулов Б.М. (Ташкент)

проф. Охунов А.О. (Ташкент)

проф. Парпиева Н.Н. (Ташкент)

проф. Рахимбаева Г.С. (Ташкент)

проф. Хамраев А.А. (Ташкент)

проф. Холматова Б.Т. (Ташкент)

проф. Шагазатова Б.Х. (Ташкент)

---

*Herald TMA №9, 2024*

**EDITORIAL BOARD**

**Editor in chief**

prof. A.K. Shadmanov

**Deputy Chief Editor**

prof. O.R. Teshayev

**Responsible secretary**

prof. F.Kh. Inoyatova

**EDITORIAL TEAM**

academician Alyavi A.L.

prof. Bilalov E.N.

prof. Gadaev A.G.

prof. Jae Wook Choi (Korea)

academician Karimov Sh.I.

prof. Tatyana Silina (Ukraine)

academician Kurbanov R.D. prof. Lyudmila Zueva (Russia)

prof. Metin Onerc (Turkey)

prof. Mee Yeun (Korea)

prof. Najmutdinova D.K.

prof. Salomova F.I.

prof. Sascha Treskatch (Germany)

prof. Shaykhova G.I.

**EDITORIAL COUNCIL**

DSc. Abdullaeva R.M.

prof. Akilov F.O. (Tashkent)

prof. Allaeva M.D. (Tashkent)

prof. Khamdamov B.Z. (Bukhara)

prof. Iriskulov B.U. (Tashkent)

prof. Karimov M.Sh. (Tashkent)

prof. Mamatkulov B.M. (Tashkent)

prof. Okhunov A.A. (Tashkent)

prof. Parpieva N.N. (Tashkent)

prof. Rakhimbaeva G.S. (Tashkent)

prof. Khamraev A.A. (Tashkent)

prof. Kholmatova B.T. (Tashkent)

prof. Shagizatova B.X. (Tashkent)

*Journal edited and printed in the computer of Tashkent  
Medical Academy editorial department*

*Editorial board of Tashkent Medical Academy*

*Head of the department: M.N. Aslonov*

*Russian language editor: O.A. Kozlova*

*Uzbek language editor: M.G. Fayzieva*

*English language editor: A.X. Juraev*

*Corrector: Z.T. Alyusheva*

*Organizer: Tashkent Medical Academy*

*Publication registered in editorial and information  
department of Tashkent city*

*Registered certificate 02-00128*

*Journal approved and numbered under the order 201/3 from 30 of  
December 2013 in Medical Sciences DEPARTMENT OF SUPREME ATTESTATION*

COMMISSION

COMPLETED MANUSCRIPTS PLEASE SEND following address:

*2-Farobiy street, 4 floor room 444. Administration building of TMA.  
Tashkent. 100109, Toshkent, ul. Farobi, 2, TMA bosh o'quv binosi, 4-qavat,  
444-xona.*

*Contact number: 71- 214 90 64*

*e-mail: rio-tma@mail.ru. rio@tma.uz*

*Format 60x84 1/8. Usl. printer. l. 9.75.*

*Listening means «Cambria».*

*Circulation 150.*

*Negotiable price*

*Printed in TMA editorial and publisher department risograph*

*2 Farobiy street, Tashkent, 100109.*

## СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	
НОВЫЕ ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ	NEW PEDAGOGICAL TECHNOLOGIES
Ашуров З.Ш., Хайретдинова И.И., Лян Е.М., Ядгарова Н.Ф. РАЗВИТИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В УЗБЕКИСТАНЕ: ВЛИЯНИЕ НА СИСТЕМУ ОХРАНЫ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ	Ashurov Z.Sh., Khairatdinova I.I., Lyan E.M., Yadgarova N.F. DEVELOPMENT AND PROSPECTS OF PSYCHIATRIC EDUCATION IN UZBEKISTAN: IMPACT ON THE MENTAL HEALTH SYSTEM
	8
ОБЗОРЫ	REVIEWS
Агзамходжаева С.С., Нуритдинов Н.А., Сулаймонов С.А. КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ	Agzamkhodjaeva S.S., Nuritdinov N.A., Sulaymonov S.A. CARDIOMETABOLIC DISORDERS IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: DIAGNOSIS AND TREATMENT
	11
Азимова Б.Ж., Хусниддинова А.Р. ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕНА НА ОЖИРЕНИЕ И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	Azimova B.Zh., Khusniddinova A.R. EFFECT OF ESTROGEN ON OBESITY AND BREAST CANCER
	16
Ахмедова Д.Б., Мирсултанов Ж. А., Саидов С. А., Бабаханов О.У., Юнусходжаев А.Н., Ибрагимова Н.М. ИССЛЕДОВАНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И СТРАТЕГИЙ КОРРЕКЦИИ	Akhmedova D.B., Mirsultanov Zh.A., Saidov S.A., Babakhanov O.U., Yunuskhodzhaev A.N., Ibragimova N.M. STUDY ON INDIVIDUAL METABOLIC ASPECTS OF EXPERIMENTAL INSULIN RESISTANCE AND CORRECTION STRATEGIES
	20
Индиаминов С.И., Сагдуллаев Н.Н. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТРАВМ СТРУКТУР ГОЛОВЫ У ДЕТЕЙ	Indiaminov S.I., Sag'dullayev N.N. EPIDEMIOLOGY AND CLINIC-MORPHOLOGICAL FEATURES OF HEAD INJURIES IN CHILDREN
	23
Мавлянов С.Н., Индиаминов С.И. СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛАССИФИКАЦИИ ТРАВМ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ЛИЦ МУЖСКОГО ПОЛА	Mavlyanov S.N., Indiaminov S.I. FORENSIC SIGNIFICANCE OF THE CLASSIFICATION OF GENITAL ORGAN INJURIES IN MALES
	26
Наджимитдинов Я.С., Касымов С.С., Закиров Х.К. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РУБЦОВОЙ ДЕФОРМАЦИИ ПРОСТАТИЧЕСКОЙ ЧАСТИ УРЕТРЫ И ШЕЙКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ	Nadjimitdinov Y.S., Kasimov S.S., Zakirov H.K. MODERN APPROACHES IN THE TREATMENT OF SCAR DEFORMATION OF THE PROSTATIC URETHRAH AND BLADDER NECK
	30
Отamuraдов Ф.А., Нурмаматов Д.С., Кодиров А.С. БОЛАЛАРДА ГИПОСПАДИЯЛАРДА БИРЛАМЧИ УРЕТРОПЛАСТИКА АСОРАТЛАРИНИ ЖАРРОҲЛИК ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЙЎНАЛИШЛАРИ	Otamuradov F.A., Nurmamatov D.S., Kodirov A.S. MODERN DIRECTIONS IN SURGICAL TREATMENT OF COMPLICATIONS OF PRIMARY URETHROPLASTY FOR HYPOSPADIAS IN CHILDREN
	34
Парпибаева Д.А., Бувамухамедова Н.Т. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ	Parpibaeva D.A., Buvamukhamedova N.T. MODERN METHODS FOR DIAGNOSING NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
	39
Рахимов Б.Б. БУДУЩЕЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В МЕДИЦИНЕ: ВЗГЛЯД НА ПРИМЕРЕ ЧАТ-БОТА CHATGPT	Rakhimov B.B. THE FUTURE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MEDICINE: A PERSPECTIVE USING THE EXAMPLE OF CHATBOT CHATGPT
	43
Рузикулов А.К. РАЗВИТИЕ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	Ruzikulov A.K. DEVELOPMENT AND SPREAD OF ALLERGIC RHINITIS AND BRONCHIAL ASTHMA
	46
Рустамов Ф.Х., Назиров П.Х. УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКИ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА	Rustamov F.X., Nazirov P.X. IMPROVEMENT OF THE TACTICS OF TOTAL ARTHROPLASTY FOR TUBERCULOSIS OF THE HIP JOINT
	49
Сабирова Р.А., Нуралиева З.С., Султанова С.А., Ашуров С.Р. РОЛЬ 7А-ГИДРОКСИЛАЗЫ В МЕТАБОЛИЗМЕ ХОЛЕСТЕРИНА	Sabirova R.A., Nuralieva Z.S., Sultanova S.A., Ashurov S.R. THE ROLE OF 7A-HYDROXYLASE IN CHOLESTEROL METABOLISM
	55

<i>Tursunov F.N., Ismailov U.S., Madatov K.A., Sharopov A.N. O'TKIR PANKREATITNING TURLI XIL VARIANTLARINI RIVOJLANISHIDA GEN POLIMORFIZMINING ROLI</i>	<i>Tursunov F.N., Ismailov U.S., Madatov K.A., Sharopov A.N. THE ROLE OF GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF VARIOUS VARIANTS OF ACUTE PANCREATITIS</i>	59
<i>Xakimov M.Sh., Sattarov O.T., Ashuraliyev Sh.X., Qurbonqulov A.A. MELLORI-VEYS SINDROMINI ERTA TASHXISLASH VA DAVOLASHDAGI ZAMONAVIY QARASHLAR</i>	<i>Khakimov M.Sh., Sattarov O.T., Ashuraliev Sh.Kh., Kurbankulov A.A. MODERN PROSPECTS FOR EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MALLORY-WEISS SYNDROME</i>	62
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА</b>	<b>EXPERIMENTAL MEDICINE</b>	
<i>Mirzamuhammedov O.X., Nabiyeva R.U. TAJRIBAVIY GIPO TIREOZ KASALLIGI FONIDA TOKSIK MIOKARDITNI MODELLASHTIRISH OMILLARI TA'SIRINI BAHOLASH</i>	<i>Mirzamuhammedov O.Kh., Nabieva R.U. ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF FACTORS MODELING TOXIC MYOCARDITIS AGAINST THE BACKGROUND OF EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM</i>	66
<i>Тагайалиева Н.А., Амонова Д.М., Якубова Р.А., Баратов К.Р., Рахмонова Г.Г., Мухитдинов Б.И., Каланова М.А., Тураев А.С. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС ДОКСОРУБИЦИНА И ЕГО ПОЛИГАЛАКТУРОНАН-ПРОИЗВОДНОГО PG-DOX</i>	<i>Tagayaliev N.A., Amonova D.M., Yakubova R.A., Baratov K.R., Rakhmonova G.G., Mukhitdinov B.I., Kalanova M.A., Turaev A.S. THERAPEUTIC INDEX OF DOXORUBICIN AND ITS POLYGALACTURONAN DERIVATIVE PG-DOX</i>	72
<b>КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА</b>	<b>CLINICAL MEDICINE</b>	
<i>Агзамова Г.С., Мухиддинов А.И. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С COVID-19 ПНЕВМОНИЕЙ</i>	<i>Agzamova G.S., Mukhiddinov A.I. FEATURES OF THE COURSE AND MODERN METHODS OF DIAGNOSIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN PATIENTS WITH COVID-19 PNEUMONIA</i>	77
<i>Азимова С.Б., Каюмов А.А., Асрарова Н.М. ОЦЕНКА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ</i>	<i>Azimova S.B., Kayumov A.A., Asrarova N.M. ASSESSMENT OF IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILE AND CYTOGENETIC ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA</i>	82
<i>Аликулова Н.А., Уринова Г.М. ИНСУЛЬТ БИЛАН ОФРИГАН БЕМОЛЛАРДА АУТОРЕГУЛЯЦИЯ БОСҚИЧИНИ ТРАНСКРАНИАЛ ДОППЛЕР ВА АНГИОГРАФИЯ ПАРАМЕТРЛАРИ ОРҚАЛИ АНИҚЛАШ</i>	<i>Alikulova N.A., Urinova G.M. DETERMINATION OF THE AUTOREGULATION PHASE IN STROKE PATIENTS USING TRANSCRANIAL DOPPLEROGRAPHY AND ANGIOGRAPHY</i>	86
<i>Ashrapov J.R., Jalolova M.S., Asadullaev U.M., Qazakov Sh.J. IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GLIAL BRAIN TUMORS IN CHILDREN</i>	<i>Ashrapov J.R., Jalolova M.S. Asadullaev U.M., Kazakov Sh.J. BOLALAR GLIAL BOSH MIYA O'SMALARI TASHXISI VA DAVOSIDA IMMUNOGISTOKIMYONING O'RNI</i>	91
<i>Бахритдинов Ф.Ш., Собиров Ж.Г., Файбуллаева Х.Ж. МУЛТИФОКАЛ АТЕРОСКЛЕРОЗНИ ЖАРРОҲЛИК ДАВОЛАШ НАТИЖАЛАРИ</i>	<i>Bakhritdinov F.Sh., Sobirov J.G., Gaybullaeva Kh.J. RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS</i>	97
<i>Бобоева З.Н., Мирзамуродова М.А. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АСПЕКТ НАРУШЕНИЙ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ</i>	<i>Boboeva Z.N., Mirzamuradova M.A. PATHOGENETIC ASPECT OF DISTURBANCES IN THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD DURING THE DEVELOPMENT OF DISEASES</i>	106
<i>Бобомуратов Т.А., Аvezова Г.С., Маткаримова Д.С., Эгамбердиев С.Б. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ВАСКУЛИТАХ У ДЕТЕЙ. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ</i>	<i>Bobomuratov T.A., Avezova G.S., Matkarimova D.S. Egamberdiev S.B. CLINICAL COURSE OF HEMORRHAGIC VASCULITIS IN CHILDREN AND ASSOCIATED. PATHOLOGIES. RETROSPECTIVE ANALYSIS</i>	111

<i>Джумабаева С.Э., Джумабаев Э.С., Мусашайхова Ш.А. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА</i>	<i>Dzhumabaeva S.E., Dzhumabaev E.S., Musashaykhova Sh.A. HEMOSTASIS SYSTEM DURING CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE</i>	115
<i>Imatova I.A., Magzumov X.B., Abidov A.B., Maksudova Z.S. SURUNKALI VIRUSLI GEPATIT BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA COVID-19 NING DOLZARBLIGI</i>	<i>Imatova I.A., Magzumov Kh.B., Abidov A.B., Maksudova Z.S. RELEVANCE OF COVID-19 IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS</i>	118
<i>Ирискулов Б.У., Хусанова Д.З. ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS11209026 ГЕНА ИЛ-23R В РАЗВИТИИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЕ У ДЕТЕЙ</i>	<i>Iriskulov B.U., Khusanova D.Z. THE IMPORTANCE OF THE RS11209026 POLYMORPHISM OF THE IL-23R GENE IN THE DEVELOPMENT OF PREDISPOSITION TO IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN CHILDREN</i>	123
<i>Исокулов Т.У., Наврузов С.Н., Рузиев И.Р. ВОЗМОЖНОСТИ ОДНОМОМЕНТНЫХ СОЧЕТАННЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ФУНКЦИОНИРУЮЩИХ ИЛЕОСТОМАХ, КОЛОСТОМАХ И КИШЕЧНЫХ СВИЩАХ, ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ</i>	<i>Isokulov T.U., Navruzov S.N., Ruziev I.R. POSSIBILITIES OF SIMULTANEOUS COMBINED OPERATIONS FOR FUNCTIONING ILEOSTOMIES, COLOSTOMIES AND INTESTINAL FISTULAS, STUDYING THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS</i>	128
<i>Карабаева И.Т., Рахматов А.Б., Усмонхонова А.О., Махмудова К.Д. БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА</i>	<i>Karabaeva I.T., Rakhmatov A.B., Usmonkhonova A.O., Mahmudova K.D. EPIDERMOLYSIS BULLOSA: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW</i>	133
<i>Kasimov E.R., Normurodova N.B. QUALITY OF LIFE AND PSYCHOMOTORIC CHANGES IN THE DEVELOPMENT OF CHILDREN WITH TOURETTE'S SYNDROME</i>	<i>Kasimov E.R., Normurodova N.B. TURETTA SINDROMLI BOLALARNING RIVOJLANISHIDAGI HAYOT SIFATI VA PSIXOMOTOR O'ZGARISHLARI</i>	139
<i>Маллаев Ш.Ш. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ</i>	<i>Mallaev Sh.Sh. IMMUNOLOGICAL AND GENETICAL FEATURES OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN CHILDREN</i>	144
<i>Нажмутдинова Д.К., Иброхимова Д.Х., Хуррабий Х.Р. АЛИМЕНТАРНО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ</i>	<i>Najmutdinova D.K., Ibroximova D.X., Khurramiy Kh.R. NUTRITIONAL-CONSTITUTIONAL OBESITY AND ITS IMPACT ON METABOLIC CHANGES</i>	147
<i>Нарзуллаева Д.У. ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРА ГЛАУКОМЫ У ДЕТЕЙ</i>	<i>Narzullaeva D.U. THE SIGNIFICANCE OF THE BIOMARKER OF GLAUCOMA IN CHILDREN.</i>	150
<i>Охунжанова М.З. ИШЕМИК ВА ГЕМОРРАГИК ИНСУЛЬТАН КЕЙИНГИ ОФРИҚ СИНДРОМИНИНГ ЖИНСГА ВА ЎҚОҚ ЛОКАЛИЗАЦИЯСИГА БОЎЛИҚЛИГИ ВА БЕМОРЛАРИНИНГ ДАСТЛАБКИ КЛИНИК ҲОЛАТИ</i>	<i>Ohunzhanova M.Z. THE DEPENDENCE OF ISCHEMIC AND HEMORRHAGIC POST-STROKE PAIN SYNDROME ON GENDER, LOCATION OF THE FOCUS AND THE INITIAL CLINICAL CONDITION OF PATIENTS</i>	153
<i>Рахманова Л.К., Маджидова Н.М., Қизилбейли Д.М. РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА LOWE У ДЕТЕЙ</i>	<i>Rakhmanova L.K., Madjidova N.M., Qizilbeyli D.M. REGIONAL FEATURES OF THE COURSE AND PREVENTION OF LOWE SYNDROME IN CHILDREN</i>	158
<i>Садикова Н.Г., Нажмутдинова Д.К., Бобоев К.Т. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕЛЬНЫХ И ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФИЗМА T786C (RS 2070744) ГЕНА ENOS У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ФОРМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ</i>	<i>Sadikova N.G., Nazhmutdinova D.K., Boboev K.T. PREVALENCE OF ALLELIC AND GENOTYPIC VARIANTS OF THE T786C POLYMORPHISM (RS 2070744) OF THE ENOS GENE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH CARDIOVASCULAR FORM OF DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY</i>	163
<i>Saydaliev R.S., Jabborov A.O., O'rinboyev Sh.Sh. O'TKIR KORONAR SINDROMLI BEMORLARDA KORONAR ANGIOPLASTIKA VA TROMBOLIZ NATIJALARINI QIYOSIY BAHOLASH</i>	<i>Saydaliev R.S., Zhabbarov A.O., Urinbaev Sh.Sh. COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE RESULTS OF CORONARY ANGIOPLASTY AND THROMBOLYSIS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME</i>	175

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕЛЬНЫХ И ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФИЗМА T786C (RS 2070744) ГЕНА ENOS У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ФОРМОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ**

Садикова Н.Г., Нажмутдинова Д.К., Бобоев К.Т.

**DIABETIK AVTONOM NEYROPATIYANING YURAK-QON TOMIR SHAKLI BO'LGAN 2-TUR QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA ENOS GENINING T786C POLIMORFIZMINING (RS 2070744) ALLEL VA GENOTIPIK VARIANTLARINING TARQALISHI**

Sadikova N.G., Najmutdinova D.K., Boboev K.T.

**PREVALENCE OF ALLELIC AND GENOTYPIC VARIANTS OF THE T786C POLYMORPHISM (RS 2070744) OF THE ENOS GENE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH CARDIOVASCULAR FORM OF DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY**

Sadikova N.G., Nazhmutdinova D.K., Boboev K.T.

Ташкентская медицинская академия, Республиканский специализированный научно-практический центр гематологии

**Maqsad:** diabetik avtonom yurak-qon tomir neyropatiyasi bo'lgan 2-tur qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda eNOS genining T786C polimorfizmining (rs 2070744) allel va genotipik variantlarining ta'sirini baholash. **Material va usullar:** tadqiqotga Toshkent tibbiyot akademiyasi 3-klinikasida ambulator sharoitda davolangan, 56,3±2,3 yoshli, 5,6±1,2 yil davom etgan 2-tur qandli diabet bilan kasallangan 135 nafar bemor ishtirok etdi. Ulardan 69 nafari ayollar (o'rtacha yoshi 52,3±3,4 yil), erkaklar – 66 nafari (o'rtacha yoshi 54,3±2,6 yil). Nazorat guruhi 53,6±2,4 yoshli 81 kishidan iborat edi. Barcha bemorlarda qonda qand darajasi och qoringa va ovqatdan keyin 2 soat o'tgach, shuningdek, glikirlangan gemoglobin aniqlandi. **Natijalar:** tadqiqot eNOS genining T786C yagona nukleotid polimorfizmi 2-tur diabet rivojlanishi bilan bog'liqligini tasdiqladi. Ko'pincha yurak-qon tomir kasalliklari DAN bo'lmagan va 2-tur qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda kuzatiladi. Shu bilan birga, deyarli bir xil chastotada geterozigotli tashish aniqlandi. **Xulosa:** eNOS genining T786T yovvoyi gomozigotli genotipik varianti 2-tur qandli diabetga qarshi himoya ta'siriga ega, C786C gomozigotli varianti ushbu patologiyaning rivojlanish xavfini sezilarli darajada oshiradi va T786C geterozigot genotipini tashish hech qanday ahamiyatga ega emas va rivojlanish xavfi darajaga ta'sir qilmaydi.

**Kalit so'zlar:** 2-tur qandli diabet, diabetik avtonom neyropatiya, eNOS genining T786C polimorfizmining allel va genotipik variantlari.

**Objective:** To evaluate the effect of allelic and genotypic variants of the T786C polymorphism (rs 2070744) of the eNOS gene in patients with type 2 diabetes mellitus with diabetic autonomic cardiovascular neuropathy. **Material and methods:** The study included 135 patients with type 2 diabetes aged 56.3±2.3 years with a disease duration of 5.6±1.2 years, who received outpatient treatment at the 3rd clinic of the Tashkent Medical Academy. There were 69 women (mean age 52.3±3.4 years), men – 66 men (mean age 54.3±2.6 years). The control group consisted of 81 people aged 53.6±2.4 years. In all patients, blood sugar levels were determined on an empty stomach and 2 hours after meals, as well as glycated hemoglobin.

**Results:** A prospective study confirmed the association of single nucleotide polymorphism T786C of the eNOS gene with the development of type 2 diabetes. The major homozygous genotype T786T was significantly more common in the group of apparently healthy individuals, and the unfavorable homozygous variant C786C was more often observed in patients with type 2 diabetes, both with and without cardiovascular disease DAN. At the same time, heterozygous carriage was detected with almost the same frequency. **Conclusions:** The wild homozygous genotypic variant T786T of the eNOS gene has a protective effect against type 2 diabetes, the homozygous variant C786C significantly increases the risk of developing this pathology, and carriage of the heterozygous genotype T786C has no significance and does not affect the level of risk of development.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, diabetic autonomic neuropathy, allelic and genotypic variants of the T786C polymorphism (rs 2070744) of the eNOS gene.

Диабетическая автономная нейропатия (ДАН) является одним из самых серьезных и частых осложнений сахарного диабета (СД). Вовлечение в патологический процесс вегетативной нервной системы при СД происходит в 20-40% случаев. Соматическая нейропатия может встречаться без поражения автономных волокон, но не наоборот [18]. При обследовании 1171 пациента (647 с СД 1-го типа, 524 с СД 2-го типа) из диабетологических центров Германии, Австрии и Швеции аномальные показатели 2-х и более из 6 тестов были у 25,3% больных СД 1-го типа и

у 34,3% с СД 2-го типа, 3 и более из 6 – соответственно у 16,8 и 22,1% больных. В результате распространенность ДАН у больных СД 1-го типа составила 16,7% [20]. ДАН может носить и изолированный характер, а в значительном количестве случаев предшествует развитию других сосудистых осложнений. Клиническая картина весьма вариабельна и зависит от того, какая висцеральная система вовлечена в патологический процесс, какой отдел вегетативной нервной системы преимущественно поражен. ДАН проявляется тахикардией покоя, ортостатической гипотензией, являе-

ями гастропареза и дисфункцией различных отделов ЖКТ, эректильной дисфункцией (ЭД) и атонией мочевого пузыря, нарушением функции потоотделения, регуляции нервно-сосудистого тонуса, а также трудно компенсируемым течением диабета, нарушением распознавания гипогликемических состояний [2].

Клинические симптомы вегетативной нейропатии служат неблагоприятным прогностическим признаком. Около 50% таких больных погибают через 2,5 года с момента появления клинической картины автономной нейропатии [16]. Но, несмотря на это, ДАН остается одним из плохо и несвоевременно распознаваемых и наименее изученных осложнений СД. Поражение органов и систем носит системный характер, поскольку автономная нервная система представлена повсеместно парасимпатическими и симпатическими отделами. Многие органы имеют двойную иннервацию. Наиболее значительные изменения связаны с поражением парасимпатического отдела нервной системы из-за блуждающего нерва как наиболее протяженного во всей автономной нервной системе и представляющего около 75% от всей парасимпатической активности нервной системы [23].

Основные функции вегетативной нервной системы рассматриваются в двух аспектах. Первый поддерживает постоянство внутренней среды организма (гомеостаз), второй – обеспечение вегетативной нервной системы различными формами деятельности. При этом вегетативный тонус и вегетативная реактивность дают представления о гомеостатических возможностях организма, а вегетативное обеспечение деятельности – об адаптивных механизмах [1].

Патогенез ДАН включает метаболический insult нервного волокна, снижение интраневрального кровообращения, аутоиммунные нарушения, недостаточность образования и выделения нейрого르몬альных факторов роста. В результате гипергликемии и избыточной продукции сорбитола происходят изменение соотношения NAD/NADH, угнетение продукции нейронального оксида азота, снижение интраневрального кровообращения [18]. Активация протеинкиназы С способствует уменьшению нейронального кровотока, что сопровождается хронической ишемией нерва [23]. Избыточная продукция оксида азота приводит к образованию пероксинитрита, индукции образования свободных радикалов и к повреждению нервных и эндотелиальных клеток [9]. Симпатические нервные волокна, воздействуя на периферический кровоток, регулируют артериальный тонус [4]. У больных ДАН происходит аутоимпатэктомию, вызывающая потерю вазомоторного тонуса, увеличивающая кровоток и приводящая к раскрытию артериовенозных шунтов. В результате повышается давление в капиллярах, и возникает нейропатический отек [6,18].

#### Цель исследования

Оценка влияния аллельных и генотипических вариантов полиморфизма T786C (rs 2070744) гена eNOS у больных сахарным диабетом типа 2 с диабетической автономной нейропатией кардиоваскулярной формы (ДАН КВФ).

#### Материал и методы

В исследовании были включены 135 больных СД типа 2 в возрасте  $56,3 \pm 2,3$  года с длительностью забо-

левания  $5,6 \pm 1,2$  года, получавшие лечение амбулаторно в 3-й клинике Ташкентской медицинской академии. Женщин было 69 – средний возраст  $52,3 \pm 3,4$  года, мужчин – 66 – средний возраст  $54,3 \pm 2,6$  года. Контрольную группу составил 81 человек в возрасте  $53,6 \pm 2,4$  года. У всех больных определяли уровень сахара в крови натощак и через 2 часа после еды, а также гликированного гемоглобина. В качестве сахароснижающего препарата 88 больных получали иДПП-4, бигуаниды, 47 – комбинированную терапию с базальным инсулином. Критерием исключения были лица, перенесшие острые сердечно-сосудистые осложнения. Для выявления у больных СД типа 2 ДАН КВФ проводили холтеровское мониторирование, по результатам которого было выделено две группы: с ДАН КВФ (+) и ДАН КВФ (-).

Генетическое исследование на полиморфизм T786C (rs 2070744) гена eNOS проводили в отделении молекулярной генетики Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии.

#### Результаты исследования

У больных с СД типа 2 уровень глюкозы в крови натощак был равен  $7,6 \pm 2,3$  ммоль/л, через 2 часа после еды –  $9,6 \pm 1,4$  ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина в среднем составлял  $9,2 \pm 1,2\%$ . По данным результатов холтеровского мониторирования и стандартных кардиоваскулярных тестов у 82 (60,7%) больных диагностирована ДАН КВФ (+), у 53 (39,2%) – ДАН КВФ (-). Чтобы проверить роль полиморфизма C60T гена SOD 2 в этиопатогенезе ДАН кардиоваскулярной формы у больных СД типа 2, было проведено сравнительное ассоциативное исследование в выборке больных и условно-здоровых лиц узбекской национальности.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что данная патология является гетерогенным заболеванием, в развитии которой играют роль генетические, эпигенетические и средовые факторы риска, синергично взаимодействующие друг с другом [4,11,14,19]. Предполагают, что в 70% случаев сахарный диабет 2-го типа имеет наследственную предрасположенность [12], в большинстве случаев протекает с различными тяжелыми осложнениями, такими как диабетическая нейропатия, нефропатия, ретинопатия и т.д. [10]. Мультифакторная природа этой тяжелой и сложной патологии, эпистатические взаимодействия между функциональными генами и факторами окружающей среды, высокая вариабельность пенетрантности (от 10 до 40%) затрудняют интерпретацию первичных молекулярных механизмов формирования и развития СД типа 2.

Многочисленные GWAS исследования зафиксировали множественные генетические локусы, связанные с развитием как СД типа 2, так и с его различными клиническими фенотипами [5,7].

Однако, как показывает анализ мировой литературы, взаимосвязь изменений сосудистого эндотелия с риском развития диабетической автономной нейропатии, изучена недостаточно.

Нами изучена генетическая роль, точнее патогенетическое значение полиморфизма T-786C (rs2070744) промотора гена eNOS у больных СД типа



2 с и без сердечно-сосудистой формы ДАН. Выбор данного локуса объясняется генно-кандидатным подходом, основанным на функции гена eNOS в патогенезе сахарного диабета типа 2.

Известно, что диабетическая нейропатия является одним из серьезных осложнений сахарного диабета 2-го типа, в патогенезе которой важная роль принадлежит снижению концентрации оксида азота и развитию эндотелиальной дисфункции. На регуляцию концентрации оксида азота в кровеносных сосудах и синтез фермента эндотелиальной синтазы окиси азота могут влиять генетические полиморфизмы, расположенные в различных функциональных локусах гена NOS3. Ген фермента эндотелиальной синтазы оксида азота NOS3 расположен на длинном плече 7 хромосомы (7q35-7q36) и имеет 25 интронов и 26 функциональных экзонов, которые кодируют мРНК из 4052 нуклеотидов. Доказано, что в случае замены тимина (Т) на цитозин (С) в позиции (-786) гена eNOS активность фермента NOS3

снижается, что приводит к соответствующему нарушению синтеза NO (Nakayama M. et al., 1999). В частности, показано, что неблагоприятные аллельные варианты функциональных полиморфизмов гена eNOS3, в том числе полиморфизма T-786C гена eNOS, связаны с эндотелиальной дисфункцией и окислительным стрессом, что может быть важным механизмом развития как самого СД, так и его осложнений.

С целью выявления генетических детерминантов повышенного и пониженного риска развития подверженности к сердечно-сосудистой форме ДАН у больных СД типа 2 в Узбекистане нами проведен сравнительный анализ распределения частот аллельных и генотипических вариантов полиморфизма T786C гена eNOS в объединенных выборках больных и индивидов контрольной выборки (табл. 1, рис. 1, 2). Согласно результатам генотипирования, установлено статистически достоверное различие между основной группой больных с СД типа 2 и условно-здоровых индивидов ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма T786C гена eNOS у пациентов с СД и лиц контрольной выборки, абс. (%)

Группа	Частота аллелей		Частота распределения генотипов		
	T	C	T/T	T/C	C/C
Основная, n=135	157 (58,1)	113 (41,9)	53 (39,3)	51 (37,8)	31 (23,0)
ДАН+, n=82	98 (59,8)	66 (40,2)	33 (40,2)	32 (39,0)	17 (20,7)
ДАН-, n=53	59 (55,7)	47 (44,3)	20 (37,7)	19 (35,8)	14 (26,4)
Контрольная, n=81	116 (71,6)	46 (28,4)	43 (53,1)	27 (33,3)	11 (13,6)

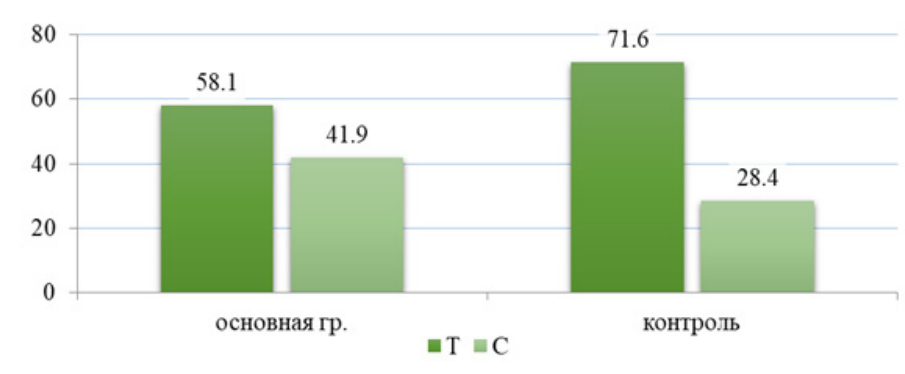


Рис. 1. Распределение аллелей полиморфизма T786C гена eNOS у пациентов с СД и лиц контрольной выборки.

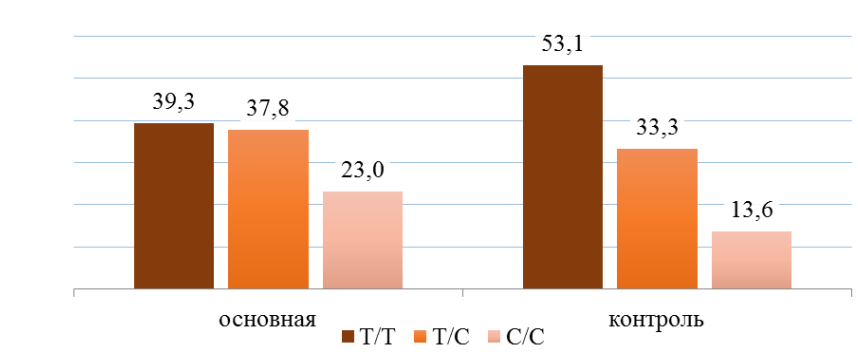


Рис. 2. Распределение генотипов полиморфизма T786C гена eNOS у пациентов с СД и лиц контрольной выборки.

В группе больных СД типа 2 минорный аллель 786С выявлялся в 1,8 раза значимо чаще, чем в контрольной выборке – соответственно в 41,9 и 28,4% при доверительном интервале 95%CI:1.2-2.75 ( $\chi^2=7.9$ ;  $p=0.01$ ). Благоприятный аллель 786Т среди здоровых лиц встречался у 71,6%, в группе больных – у 58.1% ( $\chi^2=7.9$ ;  $p=0.01$ ). То есть, риск развития СД типа 2 у носителей минорного аллеля 786С, ас-

социирующегося со снижением активности фермента NOS3 и развитием эндотелиальной дисфункции, значимо в 1,8 раза выше, чем у носителей дикого аллеля 786Т (OR=1.8 при 95%CI: 1.2-2.75). Напротив, носительство благоприятного аллельного варианта 786Т в геноме связано с пониженным риском развития, т.е. защитным эффектом в отношении СД типа 2 (OR=0.6 при 95%CI:0.36-0.84) (табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма T786C гена eNOS у лиц основной и контрольной групп

Аллель и генотип	Основная группа	КГ	$\chi^2$	P	OR	95% CI
T	157	116	7,9	0,01	0,6	0,36-0,84
C	113	46			1,8	1,2-2,75
T/T	53	43	3,9	0,05	0,6	0,33-0,99
T/C	51	27	0,4	0,6	1,2	0,68-2,16
C/C	31	11	2,8	0,1	1,9	0,9-3,99

Генотипические варианты полиморфизма T786C гена eNOS были представлены вариантами T/T, T/C и C/C (табл. 2). Частота носительства благоприятного генотипа T/T среди пациентов с СД типа 2 оказалась достоверно меньше, чем у лиц контрольной группы (соответственно 39,3 и 53,1%,  $\chi^2=3.9$ ;  $p<0.05$ ). Этот генотип был ассоциирован с протективным эффектом в отношении риска развития данной патологии (OR=0.6; CI:95% 0.33-0.99). Гетерозиготный генотип T/C у больных фиксировался недостоверно чаще (37.8%), чем в контрольной выборке (33,3%). Рассчитанный показатель относительного шанса выявления данного генотипического варианта среди больных с СД типа 2 по сравнению с контролем был низким и составил OR=1.2 ( $\chi^2=0.4$ ;  $p=0.6$ ; 95%CI: 0.68-2.16).

Функционально неблагоприятный генотип C/C, ассоциирующийся с развитием эндотелиальной дисфункции и оксидативным стрессом, встречался у 31 (23,0%) больного и у 11 лиц (13,6%) контрольной группы. Установлено, что данный генотипический вариант на уровне значительной тенденции может участвовать в патогенезе развития СД типа 2. Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск формирования эндотелиальной дисфункции и развитие данной патологии у носителей генотипических вариантов C/C полиморфизма T786C гена eNOS увеличивается почти в 1,9 раза (OR=1.9 ( $\chi^2=2.8$ ;  $p=0.1$ ; 95%CI:0.9-3.99).

При анализе зарубежных литературных источников в базе данных PubMed, web of science, Scopus, и др. нам удалось найти работы, посвященные анализу роли генетического детерминанта в этиопатогенезе СД.

Особое внимание заслуживают экспериментальные исследования, в которых показана связь нарушения генетического фона с формированием СД 2 и/или его микрососудистыми и другими осложнениями. Недавно были опубликованы результаты экспериментальной работы на дрозофилах, где также был приведен полный набор генетических маркеров развития СД 2 и диабетической нейропатии,

а также потенциальные способы лечения этих заболеваний [13,15,17]. Однако следует отметить, что закономерности, обнаруженные в экспериментальных животных моделях, не всегда соответствуют патологическим процессам, возникающим в организме больных, особенно с СД. Это связано, прежде всего, с наличием некоторых различий в процессе регуляции синтеза инсулина, в нарушении метаболического процесса, антиоксидантной защиты, оксидативного стресса и т.д.

В то же время имеются и обобщенные научные работы (мета-анализы) противоречивого характера, посвященные оценке роли различных полиморфных вариантов гена eNOS (4b4a VNTR и G894T) в подверженности к риску развития СД типа 2 и его различных осложнений. Так, в результате проведения мета-анализа Z. Jia и соавт., включающих 19 независимых исследований с участием 8600 пациентов, доказана значимая связь полиморфизмов 4b/a и G894T гена eNOS с развитием СД типа 2 с учетом доминирующей модели. Следует подчеркнуть, что авторы исключили работы, которые отклонялись от равновесия Харди – Вайнберга.

I. Azarova и соавт. (2023) также показали роль окислительного стресса (возникающего в результате дисбаланса между свободными радикалами и их нейтрализующих антиоксидантными ферментами) в развитии основных патологических нарушений, лежащих в основе развития и прогрессирования СД 2-го типа. Кроме того, авторы представили исчерпывающую информацию о вкладе генов антиоксидантных и окислительных ферментов (в том числе генов SOD, eNOS и т.д.), регулирующих окислительно-восстановительное состояние, в патогенезе СД типа 2. На основании полученных результатов можно предположить, что не только гомозиготы по неблагоприятному аллелю в этих генах, но и гетерозиготы имели метаболические изменения (эндотелиальная дисфункция). Эффект оказался аллель-зависимым.

В противоположность этим результатам, D. Wang и соавт. (2022) не обнаружили значимой связи различных полиморфизмов данного гена с развитием СД [22]. K.G. Santos и соавт. (2011) не подтверждают гипотезу о том, что полиморфизмы -786T/C, интрона VNTR 4 a/b и 894G/T (Glu298Asp) в гене eNOS играют роль в патогенетическом механизме диабетической ретинопатии при СД 2-го типа.

О вовлеченности генетического фактора, в том числе гена eNOS в патогенез эндотелиальной дисфункции и СД типа 2, свидетельствуют исследования, в которых показано, что у пациентов с данной патологией или с различными осложнениями частота неблагоприятных аллельных вариантов была достоверно выше, чем у лиц контрольной группы [3,8]. Подобные противоречия в результатах молекулярно-генетических исследований при сахарном диабете, полученных в разных этнических группах или популяциях, диктуют углубленного изучения в зависимости от популяционной и этнической принадлежности пациентов сахарным диабетом типа 2.

Определение эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) не только предоставляют практическую возможность прогнозирования риска разви-

тия осложнений и исходов СД, но и может являться основой для коррекции осложненных форм данной патологии. Так, М.А. Babizhayev и соавт. (2015) показали роль этих маркеров не только в развитии диабетических осложнений, но и в профилактике диабетической нейропатии путем добавления в протокол имидазол содержащих пептидных антиоксидантов (негидролизированный карнозин и карцинин и т.д.), модифицирующих активность ферментативной и неферментативной антиоксидантной защиты.

В то же время за рубежом имеются работы, посвященные оценке роли данного полиморфного варианта гена eNOS в подверженности к другим заболеваниям, таким как ишемическая болезнь сердца. Полученные нами результаты также подтверждают установленную в этих работах ассоциацию неблагоприятного аллельного варианта гена eNOS ассоциирующуюся с нарушением эндотелиальной дисфункции и развитием СД типа 2 [21].

Учитывая обнаруженный высокий риск развития СД типа 2 при носительстве неблагоприятного аллельного варианта полиморфизма T786C гена eNOS, мы проанализировали влияние данного локуса у больных с и без ДАН (рис. 3, 4, табл. 3).

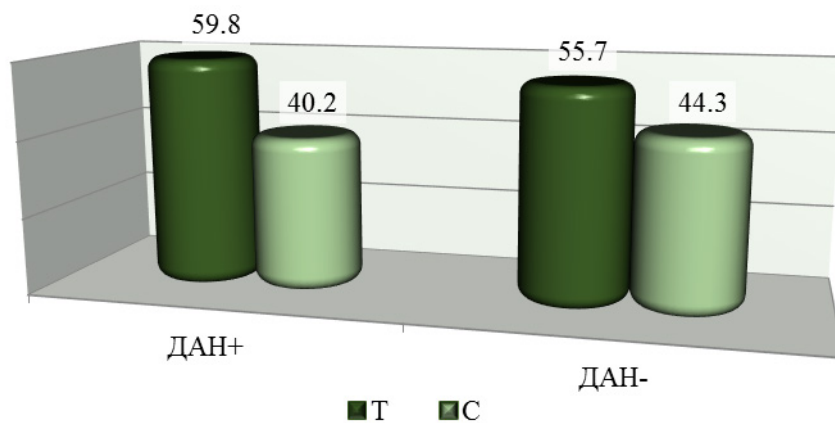


Рис. 3. Распределение аллелей полиморфизма T786C гена eNOS у пациентов с и без ДАН.

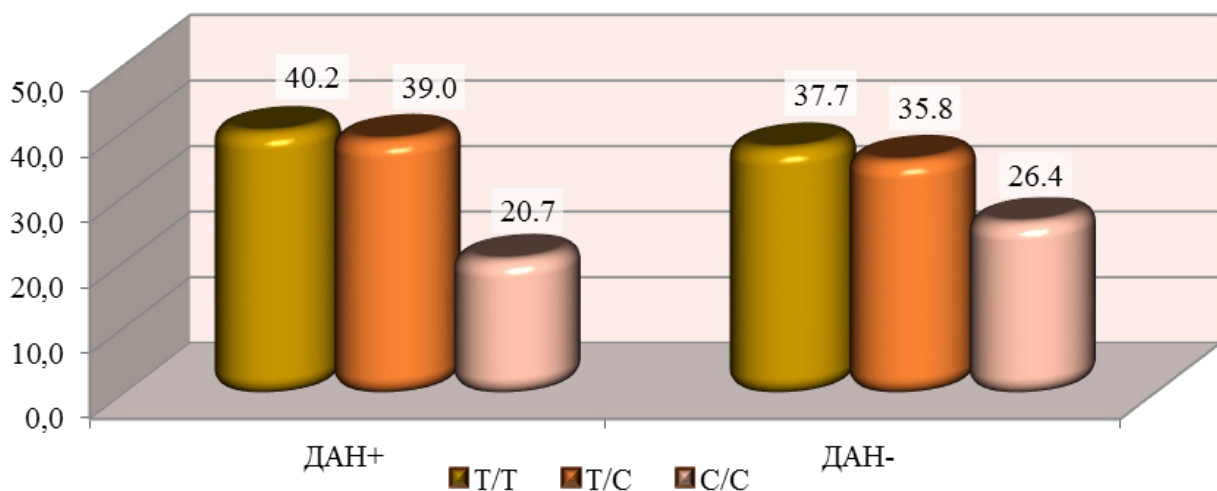


Рис. 4. Распределение генотипов полиморфизма T786C гена eNOS у пациентов с и без ДАН.

Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма T786C гена eNOS у пациентов с СД

Аллель и генотип	ДАН+	ДАН-	$\chi^2$	P	OR	95% CI
T	98	59	0,4	0,6	1,2	0,72-1,94
C	66	47			0,8	0,52-1,39
T/T	33	20	0,1	0,8	1,1	0,55-2,26
T/C	32	19	0,1	0,8	1,1	0,56-2,34
C/C	17	14	0,6	0,5	0,7	0,32-1,64

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфного локуса изучаемого гена у пациентов СД2 в зависимости от наличия и отсутствия кардиоваскулярной формы ДАН показал незначимое увеличение частоты неблагоприятного аллеля 786С у пациентов с этими осложнениями. Частота встречаемости аллелей 786Т и 786С среди больных с и без кардиоваскулярной формы ДАН составила соответственно 59,8 и 40,2% против 55,7 и 44,3%. Рассчитанный относительный шанс обнаружения функционально неблагоприятного аллеля у больных с ДАН (+) по сравнению с пациентами с ДАН (-) составил OR=0.8 ( $\chi^2=0.4$ ;  $p=0.6$ ; 95%CI:0.52-1.39).

Зафиксировано недостоверное увеличение количества дикого гомозиготного генотипа Т/Т, определяющего высокую приспособляемость организма к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды у больных с ДАН по сравнению с пациентов без ДАН – 40,2% против 37,7% (OR=1.1 ( $\chi^2=0.1$ ;  $p=0.8$ ; 95%CI:0.55-2.26). Носительство неблагоприятного гетерозиготного генотипа Т/С у больных с ДАН отмечалось 1,1 раза чаще, чем у пациентов без ДАН (-) – соответственно в 39,0 и 35,8%, хотя отличия не достигали заявленного уровня статистической тенденции (OR=1.1;  $\chi^2=0.1$ ;  $p=0.8$ ; 95%CI:0.56-2.34). Частота неблагоприятного генотипа С/С у больных с ДАН (+) оказалась незначительно ниже, чем в подгруппе без ДАН (-) и составила соответственно 20,7 и 26,4% ( $\chi^2=0.6$ ;  $p=0.5$ ; OR=0.7; 95%CI:0.32-1.64).

Таким образом, проведенное нами проспективное исследование подтвердило ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма T786C гена eNOS с развитием СД типа 2. Анализ данного локуса с помощью классической модели показал, что мажорный гомозиготный генотип T786T значимо чаще встречался в группе условно здоровых лиц, а неблагоприятный гомозиготный вариант C786C чаще наблюдался у больных СД 2 как с наличием, так и без кардиоваскулярной формы ДАН. При этом гетерозиготное носительство выявлялось практически с одинаковой частотой.

Следовательно, можно сделать вывод, что дикый гомозиготный генотипический вариант T786T гена eNOS имеет некий протективный, т.е. защитный эффект в отношении СД типа 2, гомозиготный вариант C786C достоверно увеличивает риск развития данной патологии, а носительство гетерозиготного генотипа T786C значения не имеет и на уровень риска развития не влияет.

### Литература

1. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. и др. // А.М. Вейн; ред. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. – М.: МИА; 2003. – 749 с.
2. Галстян Г.Р. Диабетическая нейропатия: этиология, патогенез особенности клинического течения и лечения: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2006. – С. 42-43.
3. Abdullah S, Jarrar Y, Alhawari H. et al. The Influence of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Genetic Polymorphisms on Cholesterol Blood Levels Among Type 2 Diabetic Patients on Atorvastatin Therapy // *Endocrinol. Metab. Immune Dis. Drug Targets.* – 2021. – Vol. 21, №2. – P. 352-359.
4. Beulens J.W.J., Pinho M.G.M., Abreu T.C. et al. Environmental risk factors of type 2 diabetes – an exposome approach // *Diabetologia.* – 2021. – Vol. 65. – P. 263-274.
5. Cirillo E., Kutmon M., Hernandez M.G. et al. From SNPs to pathways: Biological interpretation of type 2 diabetes (T2DM) genome wide association study (GWAS) results // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13. – P. e0193515.
6. Coffman J.D. Total and nutritional blood flow in the finger // *Clin. Sci.* – 1972. – Vol. 42, №3. – P. 243-250.
7. Cook J.P., Morris A.P. Multi-ethnic genome-wide association study identifies novel locus for type 2 diabetes susceptibility // *Europ. J. Hum. Genet.* – 2016. – Vol. 24. – P. 1175-1180.
8. Dong J., Ping Y., Wang Y., Zhang Y. The roles of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in diabetes mellitus and its associated vascular complications: a systematic review and meta-analysis // *Endocrine.* – 2018. – Vol. 62, №2. – P. 412-422.
9. Jamali R., Mohseni S. Differential neuropathies in hyperglycemic and hypoglycemic diabetic rats // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2006. – Vol. 65, №12. – P. 1118-1125.
10. Jankovic M., Novakovic I., Nikolic D. et al. Genetic and Epigenomic Modifiers of Diabetic Neuropathy // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, №9. – P. 4887.
11. Kadayifci F.Z., Haggard S., Jeon S. et al. Early-life Programming of Type 2 Diabetes Mellitus: Understanding the Association between Epigenetics/Genetics and Environmental Factors // *Curr. Genom.* – 2019. – Vol. 20. – P. 453-463.
12. Kanetsuna Y., Takahashi K., Nagata M. et al. Deficiency of endothelial nitric-oxide synthase confers susceptibility to diabetic nephropathy in nephropathy-resistant inbred mice // *Amer. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 170, №5. – P. 1473-1484.
13. Kretzler M., Brosius F.C., Koubek E.J. et al. Transcriptomic analysis of diabetic kidney disease and neuropathy in mouse models of type 1 and type 2 diabetes // *Dis. Model. Mech.* – 2023. – Vol. 16, №10.
14. Laakso M., Silva L.F. Genetics of Type 2 Diabetes: Past, Present, and Future // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14. – P. 3201.
15. Langenberg C., Lotta L.A. Genomic insights into the causes of type 2 diabetes // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391 (10138). – P. 2463-2474.
16. Linn T., Ortac K., Laube H. et al. Intensive therapy in adult insulin-dependent diabetes mellitus is associated with improved insulin sensitivity and reserve: a randomized, controlled, prospective study over 5 years in newly diagnosed pa-

tients // Metabolism. – 1996. – Vol. 45, №12. – P. 1508-113.

17. Liu Y, Wang Y, Qin S. et al. Insights into Genome-Wide Association Study for Diabetes: A Bibliometric and Visual Analysis From 2001 to 2021 // Front. Endocrinol. – 2022. – Vol. 13. – P. 817620.

18. Lunetta M., Le Moli R., Grasso G. et al. A simplified diagnostic test for ambulatory screening of peripheral diabetic neuropathy // Diab. Res. Clin. Pract. – 1998. – Vol. 39, №3. – P. 165-172.

19. Mannar V., Boro H., Patel D. et al. Epigenetics of the Pathogenesis and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus // touchREV Endocrinol. – 2023. – Vol. 19, №1. – P. 46-53.

20. O'Hare J.A., Abuaisha F., Geoghegan M. Prevalence and forms of neuropathic morbidity in 800 diabetics // Ir. J. Med. Sci. – 1994. – Vol. 163, №3. – P. 132-135.

21. Rouf A.S.M.R., Amin A., Islam K. et al. Statistical Bioinformatics to Uncover the Underlying Biological Mechanisms That Linked Smoking with Type 2 Diabetes Patients Using Transcriptomic and GWAS Analysis // Molecules. – 2022. – Vol. 27. – P. 4390.

22. Wang D., Liu L., Zhang C. et al. Evaluation of Association Studies and Meta-Analyses of eNOS Polymorphisms in Type 2 Diabetes Mellitus Risk // Front. Genet. – 2022. – Vol. 13. – P. 887415.

23. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspect // Diab. Metab. Res. Rev. – 2008. – Vol. 24 (suppl. 1). – P. S52-S57.

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕЛЬНЫХ И  
ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ  
ПОЛИМОРФИЗМА T786C (RS 2070744) ГЕНА  
ENOS У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ  
ТИПА 2 С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ФОРМОЙ  
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ**

Садикова Н.Г., Нажмутдинова Д.К., Бобоев К.Т.

**Цель:** оценка влияния аллельных и генотипических вариантов полиморфизма T786C (rs 2070744)

гена eNOS у больных сахарным диабетом типа 2 с диабетической автономной нейропатией кардиоваскулярной формы. **Материал и методы:** в исследовании были включены 135 больных СД типа 2 в возрасте  $56,3 \pm 2,3$  года с длительностью заболевания  $5,6 \pm 1,2$  года, получавшие лечение амбулаторно в 3-й клинике Ташкентской медицинской академии. Женщин было 69 (средний возраст  $52,3 \pm 3,4$  года), мужчин – 66 мужчин (средний возраст  $54,3 \pm 2,6$  года). Контрольную группу составил 81 человек в возрасте  $53,6 \pm 2,4$  года. У всех больных определяли уровень сахара в крови натощак и через 2 часа после еды, а также гликированного гемоглобина. **Результаты:** проспективное исследование подтвердило ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма T786C гена eNOS с развитием СД типа 2. Мажорный гомозиготный генотип T786T значимо чаще встречался в группе условно здоровых лиц, а неблагоприятный гомозиготный вариант C786C чаще наблюдался у больных СД 2 как с наличием, так и без кардиоваскулярной формы ДАН. При этом гетерозиготное носительство выявлялось практически с одинаковой частотой. **Выводы:** дикий гомозиготный генотипический вариант T786T гена eNOS имеет защитный эффект в отношении СД типа 2, гомозиготный вариант C786C достоверно увеличивает риск развития данной патологии, а носительство гетерозиготного генотипа T786C значения не имеет и на уровень риска развития не влияет.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, диабетическая автономная нейропатия, аллельные и генотипические варианты полиморфизма T786C (rs 2070744) гена eNOS.

