УДК - 616.12-005.4+616.379-008.64

YURAK ISHEMIK KASALLIGI VA 2 TUR QANDLI DIABET BIRGALIKDA UCHRAYDIGAN BEMORLARDA NOS3 (T-786C VA GLU298ASP) POLIMORFIZMLARINING KLINIK VA GEMODINAMIK AHAMIYATI

Abdullayeva Ch.A., Jo'rayev M.I., Rahmonov R.R.
Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent shahri, O'zbekiston.

КЛИНИЧЕСКОЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ NOS3 (T-786C И GLU298ASP) У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Абдуллаева Ч.А., Жураев М.И., Рахмонов Р.Р.
Ташкентский государственный медицинский университет, г. Ташкент, Узбекистан.

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

Abdullayeva Ch.A., Jo'rayev M.I., Rahmonov R.R.
Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan.

Аннотация: *В настоящем исследовании изучено влияние полиморфизмов T786C и Glu298Asp гена NOS3 на параметры сосудистой реактивности у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета 2 типа (СД2). В обследование включены 92 пациента, прошедшие ПЦР-генотипирование. С помощью дуплексного УЗИ плечевой артерии были оценены: начальный и постнагрузочный диаметр сосуда, средняя линейная скорость кровотока, индексы резистентности и пульсации, эндотелий-зависимая вазодилатация и коэффициент реактивности. У носителей генотипов T/C и Glu/Asp отмечено достоверное снижение сосудистой функции по сравнению с гомозиготами. Полученные результаты подтверждают патогенетическую значимость данных полиморфизмов NOS3 в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС и СД2.*

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, полиморфизмы гена NOS3*

Abstract:*This study investigated the effects of NOS3 gene polymorphisms T786C and Glu298Asp on vascular reactivity in patients with concurrent ischemic heart disease (IHD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). A total of 92 patients underwent genotyping via PCR and brachial artery duplex ultrasonography. Parameters measured included arterial diameters before and after reactive hyperemia, mean blood flow velocity, resistance and pulsatility indices, flow-mediated dilation, and vascular reactivity coefficient. Carriers of T/C and Glu/Asp genotypes exhibited significantly reduced vascular responsiveness compared to homozygotes. These results underscore the pathogenic role of NOS3 polymorphisms in endothelial dysfunction among patients with IHD and T2DM.*

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

Annotatsiya: *Mazkur tadqiqotda NOS3 genining T786C va Glu298Asp polimorfizmlarining yurak ishemik kasalligi (YUIK) va 2-tip qandli diabet (QD2) bilan og'rigan bemorlardagi qon tomir reaktivligiga ta'siri o'rganildi. Umumiy hisobda 92 nafar bemor PZR usulida genotiplashdan o'tkazildi. Brachial arteriyaning dupleks ultratovush tekshiruvi asosida boshlang'ich va funksional testdan keyingi diametri, o'rtacha qon oqimi tezligi, rezistentlik va pulsatsiya indekslari, endoteliyga bog'liq vazodilatatsiya hamda reaktivlik koeffitsienti baholandi. T/C va Glu/Asp genotiplariga ega bemorlarda qon tomir funksiyasining sezilarli pasayishi aniqlandi. Natijalar NOS3 genining polimorfizmlari YUIK va QD2 bilan bog'liq bemorlarda endotelial disfunktsiyani rivojlanishida muhim omil ekanligini ko'rsatdi.*

Tayanch so'zlar: *yurak ishemik kasalligi, 2-tip qandli diabet, endotelial disfunktsiya, azot oksidi, NOS3 genining polimorfizmlari.*

Kirish

Ishemik yurak kasalligi (IYuK) va 2-tur qandli diabet (QD2) zamonaviy davrda yurak-qon tomir kasalliklari epidemiyasining markazida turadi. Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining (JSST) yangilangan ma'lumotlariga ko'ra, yurak-qon tomir tizimi zararlanishi oqibatida o'lim holatlari har yili 19 milliondan ortiqni tashkil qiladi va ularning katta qismi aynan ishemik yurak kasalligi hissasiga to'g'ri keladi. Shu bilan bir vaqtda Xalqaro diabet federatsiyasi (IDF) diabet tarqalishida misli ko'rilmagan o'sishni qayd etmoqda: hozirgi vaqtda 500 milliondan ziyod kattalar ushbu kasallikdan aziyat chekmoqda, hamda kelasi o'n yillikning yarmiga kelib bu raqam yana uchdan birga ortishi kutilmoqda. JSST ma'lumotlariga ko'ra, 2023-yilda yurak-qon tomir kasalliklari 19 milliondan ortiq inson hayotiga zomin bo'lgan bo'lsa, ularning 70 % dan ko'prog'i ishemik yurak kasalligi va serebrovaskulyar voqealar bilan bog'liq edi. IDF Diabetes Atlas 11-nashri (2025) bahosiga ko'ra, butun dunyoda 20–79 yoshdagi aholining 11,1 % (taxminan 589 million kishi) QD2 bilan yashaydi; 2045-yilga kelib bu ko'rsatkich 780 milliondan oshishi mumkin. QD2 bo'lgan bemorlarda IYuK rivojlanish xavfi 2–4 martaga, ikki kasallik birga uchraganda esa 10 yillik omon qolish ko'rsatkichi 35 % dan ko'proqqa pasayadi. Shuning uchun klinik amaliyotda IYuK va diabet tandemi tobora ko'proq "falokatli duet" sifatida ta'riflanmoqda, chunki giperglikemiya va tizimli metabolik disbalans aterosklerotik blyashkalar shakllanishini jadallashtirib, tomir devori kalsifikatsiyasini kuchaytiradi va asoratlarning erta rivojlanishini qo'zg'atadi.

Ikkala kasallik o'zaro ta'sirining asosi — surunkali giperglikemiya, u ortiqcha glikatsiya mahsulotlari (AGEs) hosil bo'lishi, protein-kina¬za C faollashuvi, antioksidant

tizim izdan chiqishi va surunkali subklinik yallig‘lanish kaskadlarini qo‘zg‘atadi. Natijada hujayra adgeziya molekulalari ekspressiyasi kuchayadi, past zichlikdagi lipoproteinlar uchun endoteliy o‘tkazuvchanligi ortadi, silliq mushak hujayralari fenotipi o‘zgaradi. Diabetiklarda aterogenez shu sabab diffuz tus oladi: yirik epikardial arteriyalar ham, koronar mikrotomir tarmoqlari ham shikastlanadi, ko‘plab nozik blyashkalar mavjudligi esa o‘tkir koronar sindrom xavfini oshiradi.

Metabolik va ishemik ta’sirlarni birlashtirib turuvchi asosiy regulyator halqa — endotelial disfunktsiya. Fiziologik sharoitda endoteliy endokrin organ sifatida tomir tonusi, gemostaz, yallig‘lanish javobi va tomir devori o‘sishini boshqaradi. QD2 da reaktiv kislorod shakllari (ROS) me’yordan ortib ketib, endotelial NO-sintaza (eNOS) “ajralishi”ga olib keladi: natijada azot oksidi (NO) o‘rniga superoksid-anion hosil bo‘ladi. Oksidlovchi stress sharoitida tetrahidrobiopterin (BH4) tez oksidlanib, yuqori reaktiv peroksinitrit hosil bo‘lishini katalizlaydi, bu esa lipid matritsa va DNKga zarar keltiradi. NO tanqisligi tomirlarni asosiy vazodilatator va antiproliferativ omildan mahrum qiladi, klinikada bu oqimga bog‘liq vazodilatatsiya pasayishi, pulsatsiya indeksining oshishi va koronar qon oqimi rezerva yomonlashuvi ko‘rinishida namoyon bo‘ladi.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tadqiqot maqsadi:

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

Materiallar va usullar:

Yakuniy tanlovga statsionar davolanishdan o‘tgan 92 nafar bemor (o‘rtacha yoshi 61,3 ± 7,8 yil; 54 % erkaklar) kiritildi. Kiritishning asosiy mezonlari quyidagilardan iborat edi: hujjatlar bilan tasdiqlangan barqaror koronar ateroskleroz (koronaroangiografiya yoki KT-angiografiya natijalariga ko‘ra ≥ 50 % stenoz) va Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (2019) mezonlariga muvofiq kamida uch yillik 2-tur qandli

diabet tashxisi. Quyidagi holatlar kuzatilgan bemorlar tadqiqotdan chiqarib tashlandi: 3 oydan kam muddatli o'tkir koronar sindrom, NYHA IV darajasidagi og‘ir yurak yetishmovchiligi, surunkali buyrak yetishmovchiligining 5-bosqichi (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), faol yallig‘lanish kasalliklari va onkologik kasalliklar.

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

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

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

Genotiplarni stratifikatsiya qilish

- **T-786C:** yovvoyi turdagi T/T genotipiga ega bo‘lgan bemorlar (n = 45) va T/C geterozigotalar (n = 47); C alleli gomozigot holatda aniqlanmadi.
- **Glu298Asp:** Glu/Glu (n = 57) va Glu/Asp (n = 35); Asp/Asp genotipi kuzatilmadi.

Kombinatsiyalangan ta’sirni baholash uchun to‘rt xil kross-klassifikatsiyalangan guruh shakllantirildi:

T/T-Glu/Glu, T/T-Glu/Asp, T/C-Glu/Glu, T/C-Glu/Asp.

Natijalar

NOS3 genidagi T-786C polimorfizmi bo‘yicha T/T (n = 45) va T/C (n = 35) genotiplariga ega bo‘lgan bemorlar o‘rtasida yelka arteriyasining boshlang‘ich diametri (D), reaktivdan keyingi diametri (D_1), rezistentlik indeksi (RI) va pulsatsiya indeksi (PI), shuningdek, endoteliyga bog‘liq vazodilatatsiya (EBVD) ko‘rsatkichlari orasida ishonchli farqlar aniqlanmadi. Shu bilan, C allelining mazkur sharoitlarda ushbu parametrlar ustidan sezilarli ta’siri mavjud emasligi tasdiqlandi.

T/C genotipiga ega bo‘lgan bemorlarda o‘rtacha chiziqli qon oqimi tezligining sezilarli pasayishi qayd etildi (V: 38,9 ± 1,19 sm/sek, T/T genotipi uchun 43,74 ± 1,41 sm/sek; p = 0,05), bu esa gemodinamik sharoitlarning kamroq qulayligini ko‘rsatadi. Bundan tashqari, ushbu subgruppada tomir devorining reaktivlik koeffitsienti (K) oshganligi aniqlandi (0,12 ± 0,015 sh.b. T/C uchun, 0,10 ± 0,011 sh.b. T/T uchun; p = 0,01), bu esa C allelini olib yuruvchilarda tomir tonusi regulyatsiyasining buzilishiga bo‘lgan yuqori moyillikni bildiradi va ehtimol, kuchliroq endotelial disfunktsiyaga olib keladi.

Glu298Asp (rs1799983) polimorfizmi tahlilida Glu/Glu (n = 53) va Glu/Asp (n = 39) genotiplariga ega bo‘lgan bemorlar o‘rtasida statistik jihatdan ishonchli farqlar aniqlandi. Asp allelini olib yuruvchi bemorlarda ishemik testdan so‘ng arteriyaning reaktiv diametri pasaygan (D_1: 0,33 ± 0,021 sm, Glu/Glu uchun 0,39 ± 0,030 sm; p = 0,05), bu esa endoteliyga bog‘liq vazodilatatsiya zaiflashganligini anglatadi. Glu/Asp guruhida o‘rtacha chiziqli qon oqimi tezligi ham ishonchli darajada past edi (36,9 ± 1,12 sm/sek, Glu/Glu uchun 41,57 ± 1,12 sm/sek; p = 0,04), bu esa makro- va mikro-gemodinamik samaradorlikning pasayganligini bildiradi. RI va PI indekslari bo‘yicha sezilarli farqlar kuzatilmadi, ammo EBVD (endoteliyga bog‘liq vazodilatatsiya) kamayish tendensiyasi aniqlandi (4,1 ± 1,4 % Glu/Asp uchun, 5,7 ± 1,0 % Glu/Glu uchun; p = 0,08). Qo‘shimcha ravishda, Asp allelini olib yuruvchilarda tomir devorining reaktivlik koeffitsienti (K) ortganligi kuzatildi (0,12 ± 0,012 sh.b. Glu/Asp uchun, 0,08 ± 0,011 sh.b. Glu/Glu uchun; p = 0,01), bu tomir devorida yanada kuchli remodellanish jarayonlari mavjudligini tasdiqlaydi. Umuman olganda, bu natijalar Glu/Asp genotipining tomir reaktivligi va gemodinamika holatiga salbiy ta’sir ko‘rsatishini anglatadi.

Muhokama

Mazkur tadqiqotda olingan natijalar yurak ishemik kasalligi (YIK) va 2-tur qandli diabet (QD2) birgalikda uchraydigan bemorlar populyatsiyasida NOS3 genining polimorfizmlari (T-786C va Glu298Asp) ning patofiziologik ahamiyati haqidagi tushunchalarni yanada chuqurlashtiradi. T/C va Glu/Asp genotiplarini olib yuruvchilarda o‘rtacha chiziqli qon oqimi tezligining (V) ishonchli darajada pasaygani azot oksidi (NO) – asosiy endoteliyga bog‘liq vazodilatator – sintezi yoki biokirishuvchanligi buzilganini ko‘rsatadi. Ushbu xulosa eksperimental va klinik tadqiqotlar bilan mos keladi, ularda C va Asp minör allellari NOS3 ning transkripsion faolligining kamayishi, eNOS ekspressiyasining susayishi va NO ga bog‘liq bo‘lgan tomir relaksatsiyasining bostirilishi bilan bog‘liq deb topilgan.

C va Asp allellariga ega bo‘lgan bemorlarda tomir devorining reaktivlik koeffitsienti (K) ortgani, tomirlarning qattiqligi oshganini va remodellasiyaga moyillik kuchayganini bildiradi. Bu esa yuqori kardiometabolik xavfga ega shaxslar uchun ayniqsa muhim ahamiyatga ega. Xuddi shunday qonuniyatlar metabolik sindromga bag‘ishlangan tadqiqotlarda ham qayd etilgan bo‘lib, unda tomir tizimi zararlanishining og‘irligi glyukozaning darajasi, tana vazni indeksi yoki lipid profili darajasidan qat’i nazar, NOS3 ning noqulay variantlari bilan bevosita bog‘liqligi aniqlangan.

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

Glu298Asp polimorfizmi bo‘yicha genotiplar o‘rtasidagi farqlar ayniqsa sezilarli. Strukturaviy-funksional tadqiqotlar ma’lumotlariga ko‘ra, Asp alleli eNOS ning proteolizga bog‘liq parchalanishini kuchaytiradi, reaktiv kislorod shakllarining hosil bo‘lishini tezlashtiradi va

natijada eNOS ning «ajralishini» og‘irlashtiradi. Bizning natijalarimiz ushbu eksperimental kuzatuvlarni tasdiqlaydi va Asp alleliga ega bo‘lganlarda arteriyaning postreaktiv diametri va o‘rtacha qon oqim tezligining sezilarli darajada kamayganini ko‘rsatadi, bu esa aniqroq ifodalangan vazomotor yetishmovchiligini bildiradi.

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

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

Xulosa. O‘tkazilgan tadqiqot shuni ko‘rsatdiki, endotelial NO-sintaza (NOS3) genining T-786C va Glu298Asp polimorfizmlari yurak ishemik kasalligi va 2-tur qandli diabet bilan og‘rigan bemorlarda qon tomir reaktivligi o‘zgarishlari bilan bog‘liq. C allelini (T/C genotipi) olib yurish o‘rtacha chiziqli qon oqim tezligining pasayishi va qon tomir devori qattiqligi koeffitsientining oshishi bilan kechmoqda, bu esa yanada kuchli ifodalangan endotelial disfunktsiyaga ishora qiladi. Xuddi shuningdek, Asp allelining (Glu/Asp genotipi) mavjudligi postreaktiv arteriya diametrining kamayishi, qon oqim tezligining pasayishi va K ko‘rsatkichining oshishi bilan bog‘liq bo‘lib, bu vazomotor funksiyaning noqulay o‘zgarishlarini aks ettiradi.

Amalda aniqlangan NOS3 genidagi genetik variantlar qon tomir regulyatsiyasining noqulay fenotipini shakllantirib, ateroskleroznin tezroq rivojlanishi va yurak-qon tomir asoratlari xavfining ortishiga yordam beradi. Shu sababli, NOS3 genotipizatsiyasini YIK va QD2 bo‘lgan bemorlarda xavfni baholash algoritmlariga kiritish maqsadga muvofiqdir — bu endotelial disfunktsiyani erta aniqlash va profilaktik hamda davolovchi choralarning individual tarzda optimallashtirilishiga xizmat qiladi.

Adabiyotlar:

1. Akbari M, et al. Polymorphisms in NOS3 and risk of vascular complications in T2DM. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(6):1815–1821.
2. Alvim RO, et al. NOS3 polymorphism and endothelial function in metabolic syndrome. BMC Cardiovasc Disord. 2018;18:57.
3. Chen J, et al. Impact of NOS3 variants on endothelial function in T2DM. J Diabetes Complications. 2019;33(3):198–204.
4. De Caterina R, et al. Nitric oxide signaling in cardiovascular health and disease. Mol Aspects Med. 2021;76:100870.
5. Del Turco S, et al. Endothelial dysfunction markers in patients with diabetes. Nutrients. 2020;12(6):1834.
6. Ghasemi M, et al. Genetic variations of NOS3 and risk of metabolic syndrome. Gene. 2017;627:354–360.
7. Kamilova U.K., Abdullaeva Ch.A., Zakirova G.A., Tagaeva D.R., Masharipova D.R. Assessment of kidney dysfunction in patients with chronic heart failure. Georgian Medical News. 2022;(7):1–5.
8. Камилова У.К., Атаходжаева Г.А., Машарипова Д.Р., Абдуллаева Ч.А., Тагаева Д.Р. Изучение особенностей процессов ремоделирования сердца в зависимости от степени дисфункции почек. Терапевтический вестник Узбекистана. 2022;(1):24–30.
9. Li H, et al. Endothelial dysfunction and nitric oxide: genetic insights. J Clin Med. 2020;9(7):2336.
10. Lima JAC, et al. Vascular function in diabetes: pathophysiological mechanisms and clinical implications. Circulation. 2021;143(6):557–574.
11. Mahmoudpour SH, et al. Association between NOS3 polymorphisms and cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2019;9:13668.
12. Reinders J, et al. NOS3 expression and genetic variants in vascular disease. Front Genet. 2020;11:595.
13. Serban C, et al. Inflammation and endothelial dysfunction in diabetes. Exp Ther Med. 2019;18(3):2471–2476.
14. Simonsen U, et al. Endothelial function in diabetes: new biomarkers. Diabetes Obes Metab. 2022;24(1):15–24.
15. Tang S, et al. Endothelial dysfunction in diabetes: the role of NO. Cardiovasc Diabetol. 2021;20:72.
16. Thijssen DHJ, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;316(1):H1–H12.
17. Trabetti E. The role of eNOS gene polymorphisms in hypertension. J Hypertens Res. 2020;6(1):34–42.
18. Tziomalos K, et al. Endothelial dysfunction in insulin resistance and T2DM. Curr Vasc Pharmacol. 2018;16(6):587–593.
19. Wang Y, et al. Glu298Asp polymorphism and risk of type 2 diabetes-related complications. Diabetes Res Clin Pract. 2017;134:78–85.
20. Zhang D, et al. Genetic polymorphisms of NOS3 in diabetic complications: a review. Biomed Rep. 2021;14(3):37.
21. Zhang X, et al. The impact of NOS3 gene polymorphisms on coronary artery disease risk: a meta-analysis. Int J Cardiol. 2018;252:162–169.
22. Zintzaras E, et al. eNOS polymorphisms and coronary artery disease: updated meta-analysis. J Hum Genet. 2017;62:831–841.