

# АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Оруджева С.Р.

Оруджева Сабина Руфат кызы – ассистент,  
кафедра терапии,

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева,  
г. Баку, Азербайджанская Республика

**Аннотация:** статья посвящена проблеме интерпретации научных изысканий в области полиморфизма различных генов, в частности гена эндотелиальной синтазы азота. Трудность заключается в правильной оценке ассоциаций аллелей и различных состояний, которые имеют клиническое значение. Особенно важно точное определение ассоциаций полиморфизма генов при сахарном диабете (СД), поскольку данное заболевание чаще всего приводит к микро- и макроангиопатиям.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, эндотелиальная синтаза оксида азота, эндотелиальная дисфункция, полиморфизм гена.

В настоящее время в качестве перспективного направления терапии СД2 рассматривается профилактический подход, позволяющий предотвратить и/или замедлить прогрессирование угрожающих для жизни сердечно-сосудистых заболеваний. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – ведущая причина смерти у взрослых, страдающих сахарным диабетом. Одним из ведущих факторов, участвующих в формировании ИБС, является эндотелиальная NO синтаза. Согласно последним данным, представленным Международной федерацией диабета, 8,5% населения в мире страдает сахарным диабетом 2 типа (СД2). В настоящее время в качестве перспективного направления терапии СД2 рассматривается профилактический подход, позволяющий предотвратить и/или замедлить прогрессирование диабетического процесса и его грозных макро- и микрососудистых осложнений [1]. Выявлены многочисленные модифицируемые факторы риска развития СД2 и его сердечно-сосудистых осложнений, наиболее важным из которых является этиопатогенетический вклад эндотелиальной дисфункции. Скорость метаболизма глюкозы по полиоловому пути лимитируется активностью фермента альдозоредуктазы, под влиянием которой глюкоза превращается в спирт сорбитол. Сорбитол скапливается в тканях, превращается во фруктозу. Накопление сорбитола и фруктозы в клетках создает гиперосмолярность. Вначале клетки набухают, в них откладываются Na/K-АТФ-аза, затем клетки погибают [2].

Оксидативный стресс приводит к дисфункции эндотелия, которая в свою очередь является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний. Клетки эндотелия непрерывно вырабатывают огромное количество важнейших биологически активных веществ, тем самым делая эндотелий самым большим паракринным органом. Важно отметить, что эндотелий обеспечивает в первую очередь линию защиты от развития атеросклероза. Эндотелий несет важные функции сосудов, регулирует тонус сосудов, продуцирует целый ряд сосудосуживающих и сосудорасширяющих веществ [3]. Регуляция сосудистого тонуса в норме определяется физиологическим балансом между сосудосуживающими и сосудорасширяющими факторами, но при сахарном диабете этот тонкий баланс нарушается, что вносит свой вклад в прогрессирование микро- и макрососудистых осложнений [4]. Одним из самых важных биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, является оксид азота. Непосредственно в эндотелии NO образуется из аминокислоты L-аргинина, под действием эндотелиальной NO-синтазы, которой принадлежит основная роль в регуляции сосудистого тонуса [5]. Оксид азота является основным фактором, определяющим сосудистый тонус, он регулирует и распределяет кровоток в различных сосудистых бассейнах, изменяя диаметр как крупных, так и мелких артерий и артериол [6]. Нарушение метаболизма NO имеет важное значение в развитии дисфункции эндотелия и развитии сердечно-сосудистой патологии. NO оказывает прямое отрицательное инотропное действие на сократимость миокарда, а так же регулирует реакцию кардиомиоцитов на адрен- и холинергические стимулы. NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, за счет чего он оказывает антиатеросклеротическое действие, поскольку замедляет образование интимы и утолщение стенок сосудов при гиперхолестеринемии [7]. NO также обладает противовоспалительное действие, за счет способности ингибировать синтез и экспрессию цитокинов и молекул адгезии, которые привлекают моноциты к эндотелиальной поверхности, облегчают их проникновение в сосудистую стенку, инфицируя атеросклеротический процесс [8].

При этом в развитии СД2 и его осложнений ключевая роль отводится взаимодействию между факторами внешней среды и генетически наследуемым компонентом.

**Цель:** изучить ассоциацию полиморфизма гена NO синтазы с ИБС у больных СД2т азербайджанской популяции. **Материал и методы.** В исследование было включено 62 пациента с СД 2 типа, в возрасте от 48 до 72 лет. У 43 больных была диагностирована ИБС на основании нагрузочных ЭКГ-проб. Исследование полиморфизма гена NO синтазы проводилось методом MALDI-TOF на масс-спектрометре MicroFlex (Sequenom, США).

**Результаты.** При исследовании полиморфизма гена eNOS (pAsp298Glu:c894T>G) нами было выявлено носительство двух генотипов GG- измененный в гомозиготной форме был выявлен у 47 (75,81%) больных, и генотип GT-измененный в гетерозиготной форме выявлен среди 15 (24,19%) больных. Генотип TT-нормальный в гомозиготной форме не был выявлен среди обследованных больных. **Выводы.** Таким образом, данное исследование показывает важность определения полиморфизма NO синтазы для выделения групп риска по ИБС с учетом этнической принадлежности. Включение носительства предикторного полиморфизма гена eNOS в алгоритмы оценки риска ИБС будет способствовать улучшению диагностики, своевременному назначению первичной профилактики ИБС и адекватной персонализированной терапии.

#### **Список литературы**

1. Дедов И.И., Смирнова О.М., Кононенко И.В. Значение результатов полногеномных исследований для первичной профилактики сахарного диабета 2 типа и его осложнений. Персонализированный подход. Сахарный диабет, 2014. № (2). С. 10-19.
2. Balendiran G.K, Rajkumar B.P. Fibrates inhibit aldosereductase activity in the forward and reverse reactions. Biochem Pharmacol., 2005. № 70 (11). P. 1653-1663.
3. Ахмедова З.Г. Сахарный диабет и синдром диабетической стопы, 2010. С. 245.
4. Агеев Ф.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // ЖСН, 2004. Т. 4. № 1. С. 21-22.
5. Носиков В.В. Молекулярная биология, 2004. Т. 38. № 1. С. 150-164.
6. Пузырев В.П. Медицинская генетика, 2003. Т. 2. № 12. С. 498-508.
7. Casas J.P., Cavalleri G.L., Bautista L.E. et all Endothelial nitric oxide synthase gene polimorphisms and cardiovascular disease HuGE review. Amer.J.Hum.Gen.Epidemiol., 2006. № 017. P. 1-15.
8. Packard R.R., Libby P. Inflammation in atherosclerosis from vascular biology to biomarket discovery and risk prediction. Clin. Chem., 2008. № 54 (10). P. 24-38.