УДК 616.12+616.72-002

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА НАТРИЙУРЕТИК ПЕПТИД ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ЮРАК ҚИСҚАРИШ КЎРСАТКИЧИ БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИНИ ЎРГАНИШ

Закирова Г.А., Камилова У.К., Хамраев А.А., Нуритдинов Н.Н.

Тошкент тиббиёт академияси, Тошкент, Ўзбекистон

✓ ***Резюме***

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан касалланган беморларда NPPB генининг rs 198389 полиморфизмининг ОФ билан ассоциациясини ўрганиш ушбу локуснинг функционал салбий гомозиготли C / C варианти ОФ <40% бўлган СЮЕ нинг оғир клиник шаклини ривожланиш хавфини ишончли даражада ошириши аниқланди, T / T генотипи, аксинча, ОФ> 50% бўлган СЮЕ ли беморларнинг гуруҳида кўпроқ учради ва касалликнинг оғир шаклини ривожланишида протектив аҳамиятга эга бўлди.

Калит сўзлар: сурункали юрак етишмовчилиги, ген полиморфизми, юрак қисқариш функцияси

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ПОКАЗАТЕЛЕМ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ СЕРДЦА

Закирова Г.А., Камилова У.К., Хамраев А.А., Нуритдинов Н.Н.

Ташкентский медицинская академия, Узбекистон

✓ ***Резюме***

Изучение ассоциации rs 198389 полиморфизма гена NPPB у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) показал, что в группе больных с ФВ<40% преобладала встречаемость гомозиготного C / C варианта с высокими отношениями шансов развития тяжелого течения заболевания, T / T генотип часто встречался у пациентов с ФВ> 50% и имел протективное действие.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточноть, полиморфизм гена, сократительная функция сердца

STUDY OF POLYMORPHISM OF THE NATRIURETIC PEPTIDE GENE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN RELATIONSHIP WITH THE INDICATOR OF HEART CONTRACTILITY

Zakirova G.A., Kamilova U.K., Khamraev A.A., Nuritdinov N.N.

Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

✓ ***Resume***

The study of the association of rs 198389 polymorphism of the NPPB gene in patients with chronic heart failure (CHF) showed that in the group of patients with EF<40%, the occurrence of the homozygous C/C variant with high odds ratios of developing a severe course of the disease prevailed, the T/T genotype was often found in patients with an EF > 50% and had a protective effect.

Key words: chronic heart failure, gene polymorphism, contractile function of the heart

Долзарблик

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) кенг тарқалганлиги ва ўлим даражасининг юқорилиги учун нафакат тиббий, балки ижтимоий муаммо ҳисобланади. Бостон университети (АҚШ) тиббиёт мактабида ўтказилаётган Framingham Heart Study тадқиқотларидан олинган натижалар бўйича юрак ишемик касаллиги (ЮИК) СЮЕ ривожланишининг асосий

сабабларидан бири бўлиб, у 60% ҳолларда СЮЕнинг ривожланишига олиб келади [3]. СЮЕ билан касалланган беморларни бошқаришнинг энг долзарб масалаларидан бири - СЮЕ билан касалланган беморларда ташхис қўйиш, даволаш ва узоқ муддатли прогнозни аниқлаш истиқболларига янги қараш учун молекуляр ёндашувни қўллаш имконини берадиган юқори аниқ ва сезгир лаборатор биомаркерларини ишлаб чиқишдир [7]. МНУП ишлаб чиқариш ЧҚ босимининг чўзилиши ва юкламасига тўғри пропорционал эканлиги аниқланган ва шу билин бирга ЧҚ даги охирги диастолик босим ЧҚ гипертрофиясининг борлиги билан боғлиқлиги қайд этилган [2,6]. Кўплаб тадқиқотлар NT-proBNP нинг юрак етишмовчилигидаги прогностик ролини кўрсатилган. Касалхонага ётқизилган юрак етишмовчилиги бўлган отилиш фракцияси пасайган (ЮЕпОФ) беморларда NT-proBNP нинг> 5000 пг / мл қиймати салбий оқибатларни башорат қилади. Юрак бўшлиқларидаги ҳажм ва босимнинг сурункали ошиши кўпчилик кардиомиоцитларнинг бу пептидлар генларини ифодалаш учун сафарбар этилиши натижасида НУП секрециясининг ошишига олиб келиши аниқланган [4]. Охирги йилларда про В турдаги N -терминал натрийуретик пептид (NT-proBNP) ва юрак-қон томир (CV) ҳодисалари ҳамда юрак-қон томир бўлмаган ҳодисалари ўртасидаги боғлиқликни ўрганишга бағишланган бир қатор тадқиқотлар якунланди [1, 5]. Мия натрийуретик пептиди гени 1чи хромосада жойлашган бўлиб, 3 та экзон ва 2 та интрондан иборат. Улар ичида физиологик аҳамиятга эга полиморфизми бўлиб 381 ҳолатда тиминни цитозинга алмашиниши (T-381C), яъни SNP rs198389 ҳисобланади.

Тадқиқот мақсади. Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда натрийуретик пептид NPPB (rs 198389) гени полиморфизмининг прогностик аҳамиятини баҳолаш мақсадида мия натрийуретик пептид миқдорини, юрак систолик ва диастолик функцияси кўрсаткичлари билан боғлиқлиги ўрганилди.

Материал и усуллар

Ўзбек миллатига мансуб СЮЕ билан хасталанган 35-60 ёшдаги 152 та бемор Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий амалий тиббиёт марказида даволанган стационар даволанган бўлиб, уларнинг ўртача ёши 53,9±7,4 ёшни ташкил этди. СЮЕ ли беморлар NYHA таснифига асосан ФС гуруҳларига ажратилди.. Молекуляр-генетик тадқиқодларнинг барча босқичлари Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялари бўлимида ўтказилди. Ишлаб чиқарувчи тавсиясига кўра NPPB гени rs198389 полиморф «мутант» и нормадаги (ёввойи) аллеллар аниқланди ва гибрид зондлар интенсивлиги асосида «норма» ёки «патология», деб юритилувчи ёввойи (нормал) гомозигот ва нохуш гетерозигот ва гомозигот генотиплар аниқланди. Тадқиқот натижалари Microsoft Office Excel-2019 дастуридан фойданилган ҳолда статистик ишлов ўтказилди. Ўрганилган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати (M), ўртача квадратик силжиш (σ), ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m), нисбий кўрсаткичлар (%)ни ҳисоблаш йўли билан параметрик ва нопараметрик вариацион статистика усулларидан фойдаланилди.

Натижа ва таҳлиллар

СЮЕ билан касалланган беморларда ЭхоКГ кўрсаткичларини таҳлилига кўра, ЧҚ нинг систолик дисфункцияси (ОФ<40%) 48 (31,6%) беморда кузатилди. 61 (40,1%) беморда ЧҚ нинг қисқариш фаолиятининг ўртача пасайиши (40-49%) кузатилди. Қолган 43 (28,2%) беморда ЧҚ ОФ 50% дан юқори эди. СЮЕ ли беморларда отилиш фракциясига (ОФ) қараб NPPB генининг rs198389 генотиплари полиморфизми частотасининг тақсимланишини баҳолаш ОФ> 50% бўлган беморларда T / T генотипининг энг юқори частотадалигини (41,9%, n = 18) салбий T / C (44,2%, n = 19) ва C / C (13,9%, n = 6) генотипларини ташиш улуши пастлиги қайд қилинди. ОФ = 40-49% бўлган беморлар орасида бу генотипларнинг улуши 19,7% (n= 12); 57,4% (n= 35) ва 22,9% (n= 13) да қайд этилган. Шу билан бирга, максимал фарқ ОФ <40% бўлган СЮЕ ли беморлар ўртасида генотип тақсимоти нисбатида аниқланди, унга кўра T / T генотипининг частотаси 13,3% (n= 4) гача камайди ва C / C генотипнинг частотаси 36,7% га ошди (n= 11) (1 –жадвал).

ОФ> 50% ва ОФ = 40-49% бўлган СЮЕ ли беморлар ўртасида NPPB генининг rs198389 полиморфизм генотипларини тақсимланишидаги фарқларни таҳлил қилиш давомида маълум бўлдики, СЮЕ ли беморларда ижобий C / C генотипининг нисбати ОФ>50% бўлган СЮЕ ли беморларга қараганда деярли 3,0 баробар юқори эканлиги статистик жиҳатдан аниқланди(41.9% га нисбатан 19.7%; $\chi 2=5.8$; p=0.02; RR=2.1; 95% CI: 1.13-3.87; OR=2.9; 95% CI: 1.2-6.91).

1-жадвал

СЮЕ билан касалланган беморларда отилиш фракциясига боғлиқ rs198389 NPPB гени полиморфизми генотипларининг тарқалиш хусусиятлари

Гуруҳ	Генотиплар					
	T/T		T/C		C/C	
	n	%	n	%	n	%
ОФ > 50%, n=43	18	41.9	19	44.2	6	13.9
ОФ = 40-49%, n = 61	12	19.7	35	57.4	13	22.9
ОФ <40%, n=30	4	13.3	15	50.0	11	36.7
СЮЕ, n=134	34	25.4	69	51.5	31	23.1

Бунга параллел равишда, T / C генотипига нисбатан аниқ пасайиш тенденцияси кузатилди (44.2% га нисбатан 57.4%; χ^2=2.0; p=0.1; RR=0.7; 95% CI: 0.50-1.12; OR=0.6; 95% CI: 0.25-1.2) C / C генотипи учун ишончли ўзгаришсиз (13.9% га нисбатан 22.9%; χ^2=1.0; p=0.3; RR=0.7; 95% CI: 0.64-3.7; OR=0.8; 95% CI: 0.59-4.92) (2- жадвал).

2-жадвал

СЮЕ да отилиш фракциясига боғлиқ rs198389 NPPB гени полиморфизми генотипларининг тарқалиш хусусиятлари

Генотиплар	Текширилган генотиплар				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	ОФ>50%		ОФ=40-49%							
	n	%	n	%						
T/T	18	41.9	12	19.7	5.8	0.02	2.1	1.13- 3.87	2.9	1.2- 6.91
T/C	19	44.2	35	57.4	2.0	0.1	0.7	0.50- 1.12	0.6	0.25- 1.2
C/C	6	13.9	13	22.9	1.0	0.3	0.7	0.64- 3.7	0.8	0.59- 4.92

Олинган маълумотларни ҳисобга олган ҳолда ОФ = 40-49% га пасайиши билан боғлиқ ҳолларда генотипик T / T варианти СЮЕ билан касалланган беморларда ҳимоя ролини бажаришини қайд етишимиз мумкин генотипик C/C ОФ нинг пасайишига ҳисса қўшади. ОФ <40% ва ОФ> 50% бўлган СЮЕ ли беморлар ўртасида NPPB генининг rs 198389 полиморфизмининг генотипик вариантларини ташивчанлиги ОФ <40% бўлган СЮЕ ли беморлар ўртасида статистик жиҳатдан жуда катта фарқлар кўрсатди бунга кўра ижобий T / T генотипи улушининг камайиши (13,3% га нисбатан 41.9%; χ^2=6.8; p=0.01; RR=0.3; 95% CI: 0.12-0.84; OR=0.2; 95% CI: 0.06-0.71) ва C / C мутант генотипининг 2,1 баравар нисбатда кўпайиши кузатилди (36,7 % га нисбатан 13.9%; χ^2=5.1; p=0.02; RR=2.6; 95% CI: 1.09-6.32; OR=3.6; 95% CI: 1.14-11.4) (3 -жадвалга қаранг).

3-жадвал

СЮЕ да ОФ <40% ва ОФ>50% беморларда rs198389 NPPB гени полиморфизми генотипларининг тарқалиш хусусиятлари

Генотиплар	Текширилган генотиплар				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	ОФ <40%		ОФ >50%							
	n	%	n	%						
T/T	4	13.3	18	41.9	6.8	0.01	0.3	0.12- 0.84	0.2	0.06- 0.71
T/C	15	50.0	19	44.2	0.2	0.6	1.1	0.69- 1.84	1.3	0.49- 3.21
C/C	11	36.7	6	13.9	5.1	0.02	2.6	1.09- 6.32	3.6	1.14- 11.1

Натижалар СЮЕ ОФ <40% бўлган беморларда ижобий T / T генотипининг ҳимоя фаоллиги пасайганлигини, аксинча, салбий C / C генотипининг фаоллиги ошганлигини исботлайди, булардан келиб чиқиб шуни айтиш мумкинки, улар СЮЕ ривожланиши учун мустақил прогностик макер сифатида тавсия этилиши мумкин.

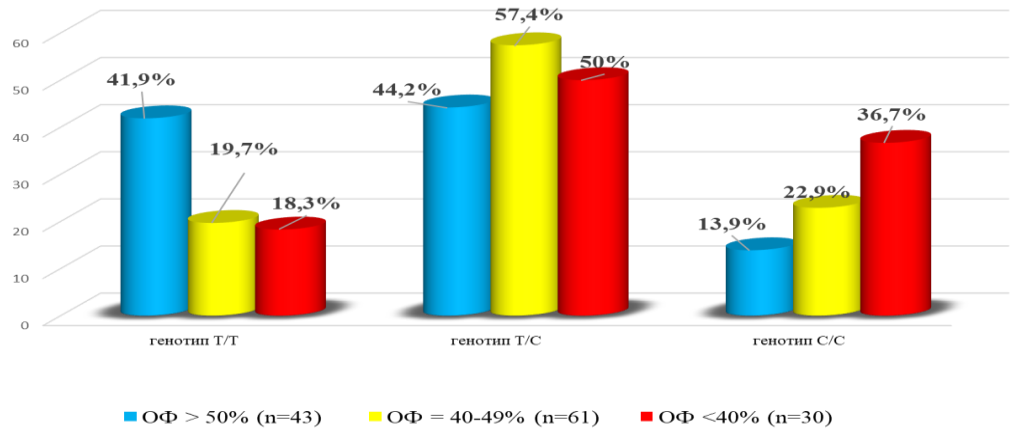
NPPB генининг rs 198389 полиморфизмидаги мутант C / C генотипи ОФ <40% кам бўлган СЮЕ ривожланиш хавфининг ошишига ҳиссасини қўшишини СЮЕ ОФ = 40-49% га тенг бўлган беморлар гуруҳидаги фарқлар натижалари билан тақослаш орқали келтириш мумкин, бунда C / C генотип 2,1 марта нисбатда тез-тез қайд этилган (36,7% га нисбатан 22.9%; χ^2=2.3; p=0.1; RR=1.9; 95% CI: 0.86-3.31; OR=2.1; 95% CI: 0.79-5.48) (4-жадвал).

4-жадвал

СЮЕ да ОФ <40% ва ОФ = 40-49% беморларда rs198389 NPPB гени полиморфизми генотипларининг тарқалиш хусусиятлари

Генотиплар	Текширилган генотиплар				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	ОФ <40%		ОФ = 40-49%							
	n	%	n	%						
T/T	4	13.3	12	19.7	0.6	0.4	0.7	0.23-1.9	0.6	0.18-2.10
T/C	15	50.0	35	57.4	0.6	0.4	1.0	0.56- 1.3	0.7	0.29- 1.72
C/C	11	36.7	13	22.9	2.3	0.1	1.9	0.86- 3.31	2.1	0.79- 5.48

Шундай қилиб ОФ даражасига қараб СЮЕ ли беморлар гуруҳларидаги NPPB генининг rs 198389 полиморфизми хусусиятларини ўрганиш натижалари ОФ <40% дан камайишига T / T генотипининг ҳимоя таъсири борлигини исботлайди. Шу билан бирга ушбу локуснинг функционал жиҳатдан салбий гомозиготли генотипли C / C варианти СЮЕ нинг оғир клиник шаклини ривожланиш хавфини ишончли даражада оширади (ОФ <40%) ва СЮЕ оғир прогнозли мустақил прогностик жиҳатдан салбий генетик маркер деб ҳисоблаш мумкин (1- расм).



1- расм. СЮЕ билан касалланган беморларда rs 198389 NPPB генининг полиморфизми генотиплари учрашининг ОФ кўрсаткичи билан боғлиқ тақсимланиши

Хулоса

СЮЕ билан касалланган беморларда NPPB генининг rs 198389 полиморфизмининг ОФ билан ассоциациясини ўрганиш ушбу локуснинг функционал салбий гомозиготли C / C варианти ОФ <40% бўлган СЮЕ нинг оғир клиник шаклини ривожланиш хавфини ишончли даражада ошириши аниқланди, T / T генотипи, аксинча, ОФ> 50% бўлган СЮЕ ли беморларнинг гуруҳида кўпроқ учради ва касалликнинг оғир шаклини ривожланишида протектив аҳамиятга эга бўлди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Kramer F., Sabbah H.N., Januzzi J.J., Zannad F. Redefining the role of biomarkers in heart failure trials: expert consensus document. // Heart Fail Rev, 2017; 22(3): 263-277.
2. Lam CSP, Li YH, Bayes-Genis A et al. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in prognostic evaluation of heart failure. // J Chin Med Assoc. 2019 Jun;82(6):447-451.
3. Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S., Wang T.J. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. // Lancet, 2014; 383(9921): 999–1008.
4. M-aGGiCHF (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data metaanalysis. // Eur Heart J, 2012; 33: 1750–1757.
5. Roger V.L. Epidemiology of heart failure. // Circ Res, 2013; 113 (6): 646-659.
6. Savarese G, Orsini N, Hage C, Vedin O, Cosentino F, Rosano GMC, Dahlström U, Lund LH. Utilizing NT-proBNP for Eligibility and Enrichment in Trials in HFpEF, HFmrEF, and HFrEF. // JACC Heart Fail. 2018 Mar;6(3):246-256.
7. Veldhuisen D.J., Linssen G.C., Jaarsma T., Gilst W.H. et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. // J Am Coll Cardiol, 2013; 61: 1498–1506.

Қабул қилинган сана 09.09.2022