



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIOVIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

7 (69) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

7 (69)

2024

июль

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.06.2024, Accepted: 02.07.2024, Published: 10.07.2024

UQK 616.831-005.4:575.1

INSULTNING GENETIK OMILLARI (Adabiyot sharhi)

Inoyatova Sitora Oybekovna <https://orcid.org/0009-0004-1385-4416>

Toshkent Davlat stomatologiya instituti O'zbekiston, Toshkent sh., Taraqqiyot ko'chasi, 103-uy Tel: +998(71) 230-20-72 Email: info@tsdi.uz

✓ Rezyume

Insultni tibbiy, ijtimoiy va iqtisodiy ahamiyati tufayli butun dunyoda dolzarbliqi shubhasizdir. Maqolada insult rivojlanishining genetik shartlari haqida ma'lumot berilgan. Aniqlangan genetik variantlar umumiy insult xavfining faqat kichik qismini tushuntiradi. Insult bilan bog'liq yangi genlarni izlash insult patogenezida ishtirok etadigan yangi yo'llarni aniqlashi va davolashning yangi yondashuvlarini taklif qilishi mumkin. Shunday qilib, ishemik va gemorragik insultlarda yangi genlarning topish va turli tizimlardagi patogenezida ishtirok etadigan polimorf genlarning variantlarini tarqalishini o'rganish insult uchun eng muhim genetik xavf omillarini aniqlaydi va ushbu kasallikni davolash va oldini olish uchun imkonini beradi.

Kalit so'zlar: insult, irsiyat, xavf omillari, genlar.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИНСУЛЬТА (Обзор литературы)

Иноятова Ситора Ойбековна <https://orcid.org/0009-0004-1385-4416>

Ташкентский государственный стоматологический институт Узбекистан, Ташкент, ул. Тараккиёт, 103 тел: +998(71) 230-20-72 E mail: info@tsdi.uz

✓ Резюме

Актуальность инсульта во всем мире в связи с его медицинской, социальной и экономической значимостью не вызывает сомнения. В статье приведены сведения о генетических предпосылках развития инсульта. Уже идентифицированные генетические варианты объясняют лишь небольшую долю общего риска инсульта. Поиск новых генов, связанных с инсультом, могут выявлять новые пути, участвующие в патогенезе инсульта, и предлагать новые подходы к лечению. Таким образом, поиск новых и изучение распространенности полиморфных вариантов генов различных систем, вовлеченных в патогенез ишемического и геморрагического инсульта, позволит выявить наиболее значимые для данного заболевания генетические факторы риска инсульта для лечения и профилактики этого заболевания.

Ключевые слова: инсульт, наследственность, факторы риска, гены.

GENETIC FACTORS OF STROKE (Literature review)

Sitora Oybekovna Inoyatova <https://orcid.org/0009-0004-1385-4416>

Tashkent State Dental Institute Uzbekistan, Tashkent, Tarakkiyot street, 103 Tel: +998(71) 230-20-72 E mail: info@tsdi.uz

✓ Resume

The relevance of stroke around the world is beyond doubt due to its medical, social and economic significance. The article provides information on the genetic prerequisites for the development of a stroke. Genetic variants that have already been identified explain only a small proportion of the overall risk of stroke. The search for new genes associated with stroke can reveal new pathways involved in the pathogenesis of stroke and suggest new approaches to treatment. Thus, the search for new ones and the study of the prevalence of polymorphic variants of genes in various systems involved in the pathogenesis of ischemic and hemorrhagic stroke will make it possible to identify the most significant genetic risk factors for this disease for the treatment and prevention of this disease.

Keywords: stroke, heredity, risk factors, genes.



Dolzarbligi

O'tkir serebrovaskulyar insult (OSVI) tibbiy va ijtimoiy ahamiyatga ega bo'lgan dolzarb muammo bo'lib, butun dunyo bo'ylab aholining yuqori o'lim darajasi va hayot sifatining pastligi bilan namoyo'n bo'ladigan global epidemiyadir. Insult o'limning ikkinchi asosiy sababi va dunyo'da o'lim va nogironlikning uchinchi asosiy sababi bo'lib qolmoqda. Dunyo bo'ylab insultni davolash va reabilitatsiya qilish uchun global xarajatlar yiliga 721 milliard AQSh dollaridan oshadi (yo'ki jahon ya'lpi ichki mahsulotining 0,66 foizi). 1990 yildan 2019 yilgacha insultning mutloq soni 70,0 foizga, insult tarqalishi – 102,0 foizga, o'lim soni – 43,0 foizga oshganligi kuzatildi. Butun dunyoda past va o'rta daromadli mamlakatlarda insult yukining asosiy qismi (86,0 foiz o'lim va 89,0 foiz nogironlik) uchraydi [1, 2].

Miya insultining tibbiy-ijtimoiy oqibatlarini kamaytirish bo'yicha samarali chora- tadbirlarni tashkil etish insultning asosiy epidemiologik ko'rsatkichlari, xavf omillari, klinik kechishi va insult natijalari to'g'risida ishonchli ma'lumotlar hajmini kengaytirishni talab qiladi. An'anaviy yurak- qon tomir xavf omillari insult xavfini oshirish uchun muhim bo'lib, gipertoniya, chekish, diabet, giperlipidemiya va yurak-qon tomir kasalliklari, shu jumladan yurak ishemik kasalliklari va bo'lmachalar fibrilatsiyani o'z ichiga oladi. Biroq, an'anaviy xavf omillari insultning to'liq xavfini hisobga olmaydi, chunki tushunarsiz xavf ulushi taxminan 50% ni tashkil qiladi [3].

Hozirgi vaqtda insult alohida kasallik sifatida emas, balki sindrom sifatida belgilanadi. Insult miyaga qon yetkazib berishning to'satdan buzilishi natijasida kelib chiqadigan fokal nevrologik etishmovchilikning klinik sindromi sifatida ta'riflanadi. Bunga miyadagi qon tomirining tromboemboliya yo'ki qon quyilishiga sabab bo'lishi mumkin. Insult holatlarining taxminan 80% dan 85% gacha ishemik, 15% dan 20% gacha gemorragik bo'ladi [4].

Gemorragik insultning sabablari turli patologiyalar bo'lishi mumkin. Ularning aksariyati gipertenziya bilan bog'liq birlamchi intracerebral qon ketishlaridir. Bundan tashqari, miya amiloid angiopatiyasi intracerebral qon ketishining sabablari bo'lishi mumkin. Miya qon ketishlarining oz sonli qismi subaraxnoidal qon ketishining natijasidir va ko'pincha intracerebral anevrizmani yo'rilib ketishi bilan bog'liqdir [4].

Ishemik insultni rivojlanishida uchta asosiy etiopatogenetik mexanizmi mavjud: katta qon tomirlar stenoz, kichik tomirlar kasalligi (KTK) va kardioemboliya [5].

Kardioembolik insult turli xil intrakardiyal patologiyalar, shu jumladan yurak bo'lmachalar fibrilatsiyasi, kardiomiopatiya va oldingi miokard infarkti joyidan tromblarning kochishi natijasida yuzaga keladi [5].

Katta arteriyalarda - karotid, vertebral, yo'ki yirik intraserebral arteriyalarda aterosklerotik blyashka mavjudligi natijasida ham insult paydo bo'lishi mumkin. Stenoz bilan bog'liq blyashka beqaror bo'lib, tromb hosil bo'lishiga olib keladi, keyinchalik u distal tomirlarni embolizatsiya qilib miya tomirlarini yopib qo'yadi [5].

KTK guruhiga lakunar insult (LI), oq moddaning giperintensivligi – OMGI (70 yoshdan oshgan odamlarning 17 foizida), lakunalar, mikro qon ketishlar va Virchow–Roben perivaskulyar bo'shliqlarining kengayishi kiradi [6]. KTK miyaning magnit-rezonans tomografiyasi (MRI) orqali aniqlanadi va ularning ko'pchiligi aniq klinik belgilarsiz rivojlanadi. KTK ko'rinishi kognitiv funksiyani pasayishi bilan, demensiya xavfini ikki baravar oshishi va insult xavfini uch baravar oshishi bilan bog'liq. LI subkortikal tuzilmalarni ta'minlaydigan kichik perforativ arteriyalarga ta'sir qiladi va kichik lakunar infarktlarga olib kelib oq moddaga va kulrang moddaning chuqur yadrolariga ta'sir qiladi. LI rivojlanishi uchun asosiy xavf omili arterial gipertenziya bo'lib, asosiy tavsiflangan patologiyalar kichik tomirlarning diffuz arteriopatiyasini (lipogialinoz) va fokal ateromani o'z ichiga oladi [6].

Ishemik insultning ushbu uchta eng keng tarqalgan turiga qo'shimcha ravishda, uyqu arteriyalari disektsiyasi, vaskulit va bitta gen bilan bog'liq kasalliklar kabi boshqa ko'plab, kam uchraydigan sabablar mavjud [7].

Qon tomirlarining individual kichik turlarini aniqlash uchun bosh miya tomografiyasi, extra- va intraserebral tomirlarning tomografiyasi va yurak tomografiyasini o'z ichiga olgan batafsil tadqiqotlarni talab qiladi. Shunga qaramay, ishemik insult bilan og'rigan bemorlarning 25-40 foizida asosiy patologiyani aniqlab bo'lmaydi [7].

Agar insult sindromik kasallik ekanligini hisobga olsak, etiopatogenetik rivojlanish mexanizmlarining xilma-xilligi va insult subtiplarining klinik kechishining geterogenligi aniq bo'ladi.

Insultning genetik tadqiqotlari yuqoridagilarni tasdiqlaydi. Genetik tadqiqotlar insult subtiplarini farqlashga yo'rdam beradi va hatto davolash samaradorligini oshirishga yo'rdam beradi [8, 9].

Ishemik insult irsiyati.

Irsiylikni o'rganishda genom miqyo'sidagi assotsiatsiyani o'rganish (GWAS) tahlil usulidan foydalaniladi. Ushbu tadqiqot usuli asosida quyidagilar aniqlandi:

1. Turli xil insult subtiplari irsiyatning turli ulushlari bilan irsiy bo'lib o'tadi: kardioembolik insult rivojlanishida irsiy omil 32,6% ni tashkil qiladi, yirik tomirlarning shikastlanishi 40,3% ni, lakunar insult esa 16,1% da irsiy qilib olinadi [10, 11].
2. Insultning nasliy tarixi xavfni taxminan 30% ga oshiradi [12].
3. Monozigotik egizaklar geterozigot egizaklarga qaraganda insult xavfi 1,65 baravar yuqori [13].
4. Irsiy moyillik insultning boshlanish yoshga va podtipiga ta'sir qiladi [13, 14].
5. Yo'sh bemorlarda insult bilan kasallangan yaqin qarindoshi borligi ko'proq uchraydi [13], insult bilan kasallangan ayollar anamnezida erkaklarga nisbatan insult bilan nasliy moyillik ko'proq uchraydi [14].

Insult yagona alomat bo'lgan monogen kasallik genlari.

Insult asosiy yo'ki yagona ko'rinishda bo'lgan bir nechta noyo'b monogen kasalliklar mavjud. Ular barcha insultlarning taxminan 1% ni tashkil qiladi.

1. Subkortikal infarktlar va leykoensefalopatiya bilan miya autosomal dominant arteriopatiya (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy – CADASIL) [15]. CADASIL 19q12 xromosomasida joylashgan NOTCH3 genidagi mutasiyalar bilan bog'liq. CADASIL – bu kichik kalibrdagi tomirlarga, asosan teriga va miyaga ta'sir qiluvchi vaskulopatiya. Patologik jarayo'n og'ir progressiv leykoensefalopatiyaga- leykoensefalomalyasiya ega bo'lgan kichik qon tomirlar mediasining degeneratsiyasini o'z ichiga oladi [15]. Simptomlarning paydo bo'lishi taxminan 20-30 yo'shda sodir bo'ladi, keyinchalik miya tomirlarining shikastlanishi, asosan takroriy subkortikal ishemiya, progressiv kognitiv buzilish, ruhiy disfunktsiya, shuningdek, depressiv sindrom va kayfiyatning buzilishi va migren ko'pincha aura bilan birga keladi [15].

2. Subkortikal infarktlar va leykoensefalopatiya bilan miya autosomal retsessiv arteriopatiya (Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy - CARASIL), HTRA1 genidagi mutasiya natijasida yuzaga keladi [16]. Kasallik boshlanishning o'rtacha yoshi 32 yo'shni tashkil etadi va umumiy klinik belgilar aterosklerotik leykoensefalopatiya, alopesiya, lyumbago, deformatsiyalanuvchi spondiloz va ruhiy kasalliklardir [17].

3. Slc2a10 genidagi mutasiyalar natijasida kelib chiqqan arterial burma sindromi [18].

4. Irsiy sistatin C-amiloid angiopatiya (HCCAA) irsiy miya amiloid angiopatiyasining kamdan-kam uchraydigan halokatli turi bo'lib deyarli faqat Islandiyada uchraydi. Sistatin C oqsilidagi mutatsiya miya arteriyalarida amiloid taqsimlanishiga olib keladi bu esa takroriy miya qon ketishlariga olib keladi. Kasallik autosom-dominant usulda o'tkaziladi [19].

Shuni ta'kidlash kerakki, insult bilan namoyo'n bo'ladigan monogen kasalliklarning genetik mexanizmlarini aniqlashtirish poligen shakllarning rivojlanish qonuniyatlarini aniqlash imkonini beradi.

Mitoxondriyal kasalliklar

Monogen kasalliklar ko'p tizimli shikastlanishning paydo bo'lishiga olib kelishi mumkin, bunda insult ko'rinishlaridan biri hisoblanadi (masalan, o'roqsimon hujayrali anemiyada) [15]. Fabry kasalligi – bu X xromosoma bilan bog'liq bo'lgan resessiv lizosomal saqlashini buzilishidir. Ushbu ko'p tizimli zararlanish α -Gal AB Xq22 geniga ta'sir qiluvchi mutasiyalar tufayli yuzaga keladi. Ro'yxatga olingan mutasiyalar barcha turdagi genetik nuqsonlarni o'z ichiga oladi va gen bo'ylab taqsimlanadi. Ferment etishmovchiligi erimagan glikosfingolipidlarning (xususan, globotriaosilseramid, Gb3) shakllanishiga olib keladi, ular turli organlar va to'qimalarda (silliq mushak tomirlari hujayralari va endotelial hujayralar, uyqu arteriyalari, yurak, miya, periferik nervlar va buyraklar) qon tomirlarining intimasi va mediumida (lizosomalarda to'planadi), bu hujayra disfunktsiyasiga, organ etishmovchiligiga va to'qimalar ishemiyasi va yurak xurujining rivojlanishiga olib kelad. Erkaklarda kasallikning klassik shakli odatda bolalik davrida sodir bo'ladi. Fabri kasalligining namoyon bo'lishi geterozigot ayollarda ham qayd etilgan, ular simptomsiz yoki engil namoyo'n bo'lishdan tortib, kamdan-kam hollarda

kasallikning og'ir kechishi bo'lishi mumkin. Ushbu patologiyaning asosiy klinik belgilari buyrak etishmovchiligi, kardiyomiopatiya, ko'plab insult va neyropatik og'riqni o'z ichiga oladi [20, 21].

Shuningdek, mitoxondrial ensefalomiopatiya, laktik asidoz va insultga o'xshash epizodlar sindromini (Mitoxondrial Ensefalopatiya, Lactic Acidosis, and Stroke-o'xshash epizodlar – MELAS), mitoxondriyal DNKdagi mutatsiyadan kelib chiqadigan va nafas olish zanjirining buzilishiga va hujayrada energiya ishlab chiqarishning pasayishiga olib keladigan mitoxondrial kasallikni ta'kidlash kerak. 80% hollarda tRNK genida A3243G almashinuvi aniqlanadi [22]. Ko'p tizimli ishtirok etish progressiv rivojlanish kechikishi va kognitiv funksiyaning pasayishi, neyrosensor eshitishning pasayishi va bo'yi o'sishining orqada qolishiga olib keladi, ammo ba'zi hollarda monosimptomatik insult epizodlari qayd etilgan [22]. MELASdagi insultga o'xshash epizodlar odatdagi ishemik infarktlardan farq qiladi, ular nafaqat qon tomir sohalariga, balki miya parenximasiga ham ta'sir qiladi, bu esa to'qimalar ishemiyasiga olib keladi, chunki asosiy sabab qon tomirlarining tiqilib qolishi emas, balki energiya muvozanatining buzilishidir [22].

Moyamoya kasalligi (MYMY) progressiv okklyuziv serebrovaskulyar arteriopatiya bo'lib, ichki uyqu arteriyalari yoki ularning shoxlarining distal qismlarining ikki tomonlama progressiv stenozi, ayniqsa Villiziev doirasining shikastlanishi va kompensasion kollateral tomirlarning rivojlanishi bilan tavsiflanadi [23]. Ba'zi hollarda kasallik buyrak, koronar, oshqozon osti bezi va o'pka arteriyalari kabi ekstrakranial tomirlarga ham ta'sir qilishi mumkin. MYMY g'arb davlatlarida kam uchraydi (yillik 100 000 kishi bo'ylab 0,086 ta holatda), ammo Afrika, Amerika yoki Osiyo'dagi odamlarda (Yaponiyada o'n baravar ko'proq) ko'proq uchraydi. Klinik ko'rinish yo'shga qarab farq qilishi mumkin va ayo'llarda ustunlik qiladi (taxminan 2 : 1).

Kasallik yo'shga bog'liq ikki cho'qqiga bo'linadi: 5 yo'shda paydo bo'ladigan yo'sh turi va 30-50 yo'shda paydo bo'ladigan kattalar turi [23]. Bolalar qon tomir stenozi (yoshlik turi) tufayli vaqtinchalik ishemik insult va epileptik tutqanoqlardan aziyat chekishadi [23]. Kattalar bolalik davrida rivojlangan kollateral tomirlarning yorilishi va transdural kollateralarning kengayishi tufayli bosh og'rig'i natijasida kelib chiqqan intraserebral qon ketishlardan (subaraknoid, intraparenximal yo'ki intraventrikulyar) ko'proq azoblanadi. MYMY ikkinchi darajali yoki o'roqsimon hujayrali anemiya va Daun sindromi, I turdagi neyrofibromatoz, Uilyam sindromi va Graves kasalligi kabi boshqa gemoglobinopatiyalar kabi ma'lum sabab bo'lishi mumkin. Bugungi kunga qadar beshta genetik lokus kasallikning turli oilaviy shakllari bilan bog'liq. Biroq, bu shakllarning har biri uchun nasliy moyillikning tabiati hali ham aniq emas. Ba'zi hollarda poligenik va to'liq bo'lmagan penetrantlik bilan autosomal dominant uzatish usuli taklif qilingan. Buzilish lokuslari ch3p (MYMY1) va ch8q23 (MYMY3) bilan taqqoslandi. Ch17q25 genidagi RNF213 genidagi o'zgarishlar MYMY-2 ga sezuvchanlikni keltirib chiqaradi, MYMY-5 esa ch10q23.3 genidagi ACTA2 genidagi mutatsiyadan kelib chiqadi. Nihoyat, uchta qarindosh bo'lmagan oila a'zolariga MYMY, past bo'y, gipergonadotropik gipogonadizm va yuz dismorfizmi (MYMY4) bilan tavsiflangan X-bog'langan resessiv sindrom kasalligi tashxisi qo'yildi. Masofaviy hudud chXq28 da xaritalangan va MTCP1/MTCP1NB genining 1-eksonini va BRCC3 genining dastlabki uchta ekzogen genni o'z ichiga olgan [23].

Kollagen tuzilishining genetik buzilishlari.

Elers-danlot sindromi, Marfan sindromi va vaskulopatiya – ACTA2 mutasiyasi bilan bog'liq irsiy biriktiruvchi to'qima kasalliklari. Qon tomirlarining silliq mushaklarida joylashgan aktin izoformasi bo'lgan a-2 aktinni kodlovchi ACTA2 genidagi mutatsiyalar aktinning polimerizasiyasini va silliq mushak hujayralarining ko'payishini aniqlaydi [24]. Bu biriktiruvchi to'qimalarning tuzilishining buzilishi, shu jumladan miya tomirlarining silliq mushaklari va qon tomirlarining mo'rtligi va insult rivojlanishi bilan uning tarqalishi bilan kechadigan irsiy kasalliklar guruhidir.

Gemorragik insult uchun meroslik

Tadqiqotning GWAS usuliga asoslanib, quyidagilar ma'lum bo'ldi:

1. HI ning 30% ga yaqini HI yuk bo'lgan nasliy moyillik fonida rivojlanadi.

2. 1-darajali qarindoshlardagi HI uning paydo bo'lishi xavfini 6 baravar oshiradi.

3. HI uchun xavf omillarining taxminan 1/3 qismini umumiy va kam uchraydigan genetik xususiyatlar bilan tushuntirish mumkinligini hisobga olsak, HI kasalligidagi genetik farqlar har bir populyasiyada ba'zi o'zgaruvchanlikda farq qilishi mumkin [25].

Insult uchun eng ko'p tarqalgan xavf omillari bilan bog'liq genlar

Atrial fibrillasiya, diabet va gipertoniya kabi an'anaviy xavf omillariga sabab bo'ladigan genetik sabablar ham insult xavfi bilan bog'liq. Genetikaning ishemik va gemorragik insultlarning rivojlanish xavfiga qo'shgan hissasini ko'rsatuvchi ma'lumotlar ko'payib bormoqda. Insult xavfi bilan turli genetik tizimlarning tuzilishi va faoliyatining xususiyatlari o'rtasidagi munosabatlarni aniqlash bo'yicha faol tadqiqotlar olib borilmoqda: renin-angiotensin-aldosteron tizimi (RAAS); homosistein metabolizmi bilan shug'ullanuvchi genlar; nitrat oksidi sintagmasi (NO) metabolizmi uchun genlar; lipid metabolizmi uchun genlar, fibrinolitik tizim va koagulyatsiya tizimi genlari, yallig'lanishga va yallig'lanishga qarshi genlar va boshqalar [26].

Koagulyatsiya va fibrinoliz tizimi bilan bog'liq genlar.

Qon ivish tizimi bilan bog'liq gen mutasiyalari keng o'rganilgan. Bir qator genlarning polimorfizmlari aniqlangan, ularning oqsil mahsulotlari gemostaz tizimiga, shu jumladan qon tomir patologiyasiga ta'sir qiladi. Ishemik insult bilan og'rigan bemorlarning gemostaziga ta'sir qiluvchi eng yaxshi o'rganilgan nomzod genlar V omil, protrombin, fibrinogen, XIII omil, fon Villebrand omili va faollashtiruvchi genlardir. Ingibitori plazminogen-1 [27, 28]. Shunday qilib, insult bilan og'rigan bemorlarda gemostatik tizimni tartibga soluvchi genlar polimorfizmlarining ta'sirini o'rganish istiqbolli yo'nalishdir.

Lipid metabolizmi bilan bog'liq genlar. Lipid metabolizmining buzilishi miyaning ishemik shikastlanishiga yo'rdam beradigan insult uchun eng keng tarqalgan xavf omillaridan biridir. Plazma xolesterin darajasi yuqori, yuqori zichlikdagi lipoprotein (HDL) darajasi pasaygan va past zichlikdagi lipoprotein (LDL) darajasi yuqori bo'lgan bemorlarda erta ateroskleroz xavfi oshadi. Ushbu fenotip turli xil genetik va atrof-muhit omillari, jumladan, apolipoproteinlarni, lipoprotein reseptorlarini va qon plazmasi lipoprotein metabolizmining asosiy fermentlarini kodlovchi genlarning polimorf variantlari ta'sirida paydo bo'lishi mumkin [29]. Insult xavfi ortishi bilan bog'liq eng ko'p o'rganilgan nomzod genlardan biri apolipoprotein E (APOE) geni bo'lib, u 19-xromosomaning uzun qo'lida ba'zi APOC genlari bilan klaster hosil qiladi (19q13.2). Inson APOE geni uchun fermentning 3 ta izoformini (E2, E3, E4) kodlovchi 3 ta keng tarqalgan polimorf allellar (e2, e3, e4) aniqlangan [29]. Shuningdek, ATP-bog'lovchi kassetali konveyer-1, lipoprotein lipaz va paraoksonaz 1 polimorfizmlarining insult rivojlanishidagi roli haqida dalillar mavjud [29]. Shunday qilib, lipid gomeostaz tizimining tarkibiy qismlarini kodlovchi genlar insultga sezuvchanlikni shakllantirishda ishtirok etadi. Ushbu genlardagi buzilishlar ateroskleroz va natijada insult rivojlanishida asosiy hisoblanadi.

Endotelial NO sintaza (eNOS) bilan bog'liq genlar.

Qon tomir endoteliysi tomonidan NO sintezi 7q35 (NOS3) xromosomasida joylashgan gen tomonidan kodlangan endotelial NO sintaza (eNOS) tomonidan ta'minlanadi. Endoteliy tomonidan ishlab chiqarilgan NO arteriyalarda muhim rol o'ynaydi, jumladan trombositlar va leykotsitlarning yo'pishishini bostirish, vazodilatatsiya va oksidlangan LDL hosil bo'lishini kamaytirish, bu aterogenezni oldini oladi. Katta arteriyalarda ishemik insult xavfi ortishi bilan bog'liq bo'lgan NOS3 Glu298Asp polimorfizmlari istiqbolli deb hisoblanadi [30]. Shuning uchun NO sintaza oilasining fermentlarini kodlovchi genlarning polimorf variantlarini tahlil qilish insult rivojlanishi bilan bog'liq belgilarni aniqlashga yo'rdam beradi.

RAAS bilan bog'liq genlar.

RAAS qon bosimini, tanadagi suyuqlik va tuzlarning muvozanatini tartibga solishda muhim rol o'ynaydi [31]. Gipertenziya insult uchun eng muhim xavf omillaridan biri bo'lib, insult bilan umumiy patofiziologik mexanizmlarga ega. Shunday qilib, RAAS orqali bilvosita qon bosimining oshishiga yordam beradigan omillar insult xavfi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Bundan tashqari, RAAS qon tomir devorini qayta qurishda, oksidlovchi stress, yallig'lanish va ateroskleroz jarayonlarida ishtirok etadi. Tadqiqot natijalari RAAS gen polimorfizmi va ishemik insult xavfi o'rtasidagi mumkin bo'lgan bog'liqlikni ko'rsatadi. Arterial gipertenziya va insult xavfi bilan sezilarli bog'liqlik bir nechta RAAS genlarining polimorfizmlari, jumladan aldosteron sintazasini (CYP11B2), angiotensin II 1-toifa retseptorlarini (AT1R), angiotensinogenni (AGT) va angiotensinga aylantiruvchi fermentni (ACE) kodlovchi genlar tomonidan aniqlanadi [31]. Ular orasida eng ko'p o'rganilganlari AGT M235T va ACE

I/D polimorfizmlaridir. RAASning asosiy effektorlaridan biri bo'lgan aldosteron natriy muvozanatini, aylanma qon hajmini va qon bosimini tartibga soladi. Odamlarda aldosteron sintaza CYP11B2 geni tomonidan kodlangan [31]. Shunday qilib, insult patogenezi eng muhimlarini aniqlash uchun RAAS retseptorlari va fermentlarini kodlovchi genlarning polimorfizmlarini o'rganish muhimligiga shubha yo'q.

Yallig'lanish bilan bog'liq genlar.

Immun reaksiyasi doirasida markaziy asab tizimida hosil bo'lgan yallig'lanish tarafdori sitokinlar ishemiya sharoitida miya to'qimalarining yallig'lanish zararlanishi jarayonida ishtirok etishi mumkin. Bundan tashqari, ular neyronal shikastlanish va ta'mirlash jarayonlariga muhim ta'sir ko'rsatadi. Ishemik insult murakkab patofiziologik jarayon bo'lib, turli reaksiyalarning kaskadini qo'zg'atadi, shu jumladan yallig'lanish bir necha oy davom etishi mumkin. Yallig'lanish reaksiyasi trombotik massa va o'tkir ishemik insultning o'zgarishiga hissa qo'shishi mumkin. Yallig'lanish jarayoni ishemik miya shikastlanishining etiologiyasida ham, patofiziologiyasida ham muhim rol o'ynaydi. Immunitet reaksiyasining asosi bo'lgan yallig'lanishga qarshi sitokinlar miya yarim ishemiyasidan keyin yallig'lanish shikastlanishi jarayo'niga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Hozirgi vaqtda insult xavfini oshirishda hujayralararo yo'pishish omili 1, interleykinlar-1A, 10, 17A, o'simta nekrozi omili va fosfodiesteraza genlari polimorfizmlarining roli isbotlangan [32]. Shunday qilib, oqsil mahsulotlari insult paytida yallig'lanishning rivojlanishida rol o'ynaydigan genetik determinantlarni o'rganish ularning kasallikning shakllanishidagi roli haqidagi mavjud g'oyalarni yaxshilaydi.

Gomosistein almashinuvi bilan bog'liq genlar.

Gomosistein darajasining oshishi Ishemik insult uchun mustaqil xavf omilidir [33]. Gomosistein kontsentratsiyasining oshishi metiltransferaza ingibitori bo'lgan va metillanish va gen ekspressiyasini tartibga soluvchi S-adenozilhomosistein darajasining oshishiga olib keladi. Mthfr C677T genining polimorfizmi metilentetrahidrofolat reduktaza (MTHFR) faolligini kamaytirish va homosisteniya darajasini oshirishda asosiy rol o'ynaydi [33]. Gomosistein gomeostazi uchun mas'ul bo'lgan genlarning buzilishi bilan bog'liq polimorfizmlarni o'rganish nafaqat homosistein darajasi yuqori bo'lgan insult patogenezi batafsilroq tushunishga imkon beradi, balki ushbu toifadagi bemorlarda homosistein tomonidan qo'zg'atilgan hujayra shikastlanishining oldini olishga yordam beradi.

Insult bilan bog'liq boshqa genlar.

Cyp4f2 geni CYP450 fermentlarining kichik oilasiga tegishli va 20-gidroksieykosatetraenoik kislota (20-HETE) almashinuvida ishtirok etadi. 20-HETE – miya tomirlariga ta'sir qiluvchi va ishemik insult patogenezi ishtirok etadigan kuchli vazokonstriktor [34]. Estrogen steroid jinsiy gormoni bo'lib, erkaklarda ham, ayollarda ham reproduktiv, yurak-qon tomir va mushak-skelet tizimiga ta'sir qiladi. U maqsadli hujayralardagi estrogen retseptorlari bilan bog'lanadi. Adabiyo'tda, estrogen reseptori 1-turining (ESR-1) plazma membranadan sitoplazmaga xabar uzatishi va o'zaro aloqalar orqali genom va nogenomlik hodisalarni boshqarishi bilan qon tomirlari qavatining xususiy tuzilish reaksiyalarga olib kelishi haqida ma'lumotlar mavjud [35]. Araxidon kislotasi (AK) hujayra membranasining asosiy yog' kislotasi bo'lib, P450 sitoxromi (CYP) ta'sirida to'rtta epoksieykosatrien kislotasi (EEK) ga aylanadi, keyinchalik ular eruvchan epoksi gidrolaza ishtirokida kamroq biologik faol digidroksieykosatrien kislotalariga metabollanadi. EEK miya shikastlanishidan keyin miya qon oqimi va neyroproteksiyani tartibga solishda muhim rol o'ynaydi. Ephx2 genining genetik o'zgaruvchanligi ishemik insult xavfi bilan bog'liq [59]. Tromboksan A2 (TXA2) qon oqimiga va trombositlar faoliyatiga teskari ta'sir ko'rsatadi va ateroskleroz va o'tkir koronar o'zgarishlarning patogenezi uchun rol o'ynashi mumkin [60]. Gemorragik insult uchun poliamin modulyatsiyalangan omil 1, degradatsiyaga uchragan ektofermentning tirotopinni chiqaradigan gormoni, tubulin zanjirining b-1 va boshqalarning roli isbotlangan [35, 36].

Xulosa

Insult – bu ko'p faktorli kasallik bo'lib, u ham atrof-muhit, ham irsiy xavf omillariga ta'sir qilish natijasida yuzaga keladi, nasliylilikning poligenik tabiati va ko'plab genlarning ishtiroki. Bugungi kunga qadar olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, insultning turli kichik turlari turli xil genetik arxitektura ega. Insult bilan bog'liq yangi genlarni izlash insult patogenezi ishtirok etadigan yangi yo'llarni

aniqlashi va davolashning yangi yo'ndashuvlarini taklif qilishi mumkin. Shunday qilib, ishemik va gemorragik insultlarda yangi genlarning topish va turli tizimlardagi patogeneza ishtirok etadigan polimorf genlarning variantlarini tarqalishini o'rganish insult uchun eng muhim genetik xavf omillarini aniqlaydi va ushbu kasallikni davolash va oldini olish uchun imkon beradi.

ADABIOTLAR RO'YXATI:

1. Valery L Feigin, Michael Brainin, Bo Norrving, Sheila Martins, Ralph L Sacco, Werner Hacke, Marc Fisher, Jeyaraj Pandian, Patrice Lindsay. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022 //Int J Stroke. 2022 Apr;17(4):478. doi: 10.1177/17474930221080343.
2. Joosup Kim, Muideen T Olaiya, Deidre A De Silva, Bo Norrving, Jackie Bosch, Diana A de Sousa et al. Global Stroke Statistics 2023: Availability of reperfusion services around the world // International Journal of stroke //Official Journal of the world stroke organization, 2022;17(2):1-43.
3. Махамадходжаева М.А., Дониёв И. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний // Scientific progress? 2021;2(6):1902-1906. ISSN: 2181-1601
4. Батуренец В.Г., Шевченко П.П., Карпов С.М. Геморрагический инсульт: клиника, диагностика, лечение, реабилитация и профилактика //Современная медицина, 2021;1(20):61-64.
5. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. 2021; 260.
6. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хайруллин И.Х. Болезнь мелких сосудов: патогенетические подтипы, возможные лечебные стратегии. //Consilium Medicum. 2016;18(2):104-108.
7. Markus, H.S. Stroke genetics: prospects for personalized medicine. //BMC, 2012;10:113 <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-113>.
8. Кимельфельд Е.И., Кольцова Е.А., Петрова Е.А., Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Тупицына Т.В., и др. Ассоциация генов системы гемостаза с риском развития ишемического инсульта у пациентов в возрасте до 50 лет. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(9-2):14-21. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811809214>
9. Шишкова В.Н., Адашева Т.В., Ременник А.Ю., Валяева В.Н., Шкловский В.М. Прогностическая значимость клинко-антропометрических, биохимических, метаболических, сосудисто-воспалительных и молекулярно-генетических маркеров в развитии первого ишемического инсульта. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(2):4-11. <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118214-11>
10. Bellenguez C., Bevan S., Gschwendtner A. et al. Genome-wide association study identifies a variant in HDAC9 associated with large vessel ischemic stroke. //Nat Genet. 2012;44:328-333.
11. Kilarski L.L., Achterberg S., Devan W.J. et al. Meta-analysis in more than 17,900 cases of ischemic stroke reveals a novel association at 12q24.12. //Neurology. 2014;83:678-685.
12. Bevan S., Traylor M., Adib-Samii P. et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations. //Stroke. 2012;43:3161-3167.
13. Carty C.L., Keene K.L., Cheng Y.C. et al. Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies Identifies Genetic Risk Factors for Stroke in African Americans. //Stroke. 2015;46(8):2063-2068.
14. Lemmens R., Buysschaert I., Geelen V. et al. The association of the 4q25 susceptibility variant for atrial fibrillation with stroke is limited to stroke of cardioembolic etiology. //Stroke. 2010;41:1850-1857.
15. French C.R., Seshadri S., Destefano A.L. et al. Mutation of FOXC1 and PITX2 induces cerebral small-vessel disease. //J Clin Invest. 2014;124:4877-4881.
16. Traylor M., Makela K.M., Kilarski L.L. et al. A novel MMP12 locus is associated with large artery atherosclerotic stroke using a genome-wide age-at-onset informed approach. //PLoS Genet. 2014;10:1004469.
17. Block F, Dafotakis M. Cerebral Amyloid Angiopathy in Stroke Medicine. //Dtsch Arztebl Int. 2017;114(3):37-42. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0037>
18. Deloukas P., Kanoni S., Willenborg C. et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. //Nat Genet. 2013;45:25-33.

19. Kato N., Loh M., Takeuchi F. et al. Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. //Nat Genet. 2015;47:1282-1293.
20. Gündoğdu AA, Kotan D, Alemdar M, Ayas ZÖ. Fabry Disease Diagnosis in a Young Stroke Patient: A Case Report. //Noro Psikiyatı Ars. 2018;55(3):291-292. <https://doi.org/10.5152/npa.2017.19189>
21. Körver S. et al. Development and clinical consequences of white matter lesions in Fabry disease: a systematic review //Molecular genetics and metabolism. 2018;125(3):205-216.
22. Wang W, Zhuang Q, Ji K, Wen B, Lin P, Zhao Y, Li W, Yan C. Identification of miRNA, lncRNA and mRNA-associated ceRNA networks and potential biomarker for MELAS with mitochondrial DNA A3243G mutation. //Sci Rep. 2017;7:41639. <https://doi.org/10.1038/srep41639>
23. Буркова К.И., Ажержмачева М.Н., Алифиров В.М., Алексеева Л.Н., Заутнер Н.А., Плотников Д.М., Пугаченко Н.В., Валикова Т.А. Болезнь моямоя. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(12):143- 147.
24. Burkova KI, Azhermacheva MN, Alifirova VM, Alekseeva LN, Zautner NA, Plotnikov DM, Pugachenko NV, Valikova TA. Moyamoya disease. S.S. Korsakov //Journal of Neurology and Psychiatry. 2014;114(12):143- 147. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121143-147>
25. Leong O, Andersen E, Yiu EM, Green D, Mackay MT, Elder JE, Howell KB. Fixed dilated pupils: Clues to an ACTA2 mutation allowing early stroke prevention. //J Paediatr Child Health. 2016;52(8):842-846. <https://doi.org/10.1111/jpc.13251>
26. Falcone G.J., Rosand J. Genetic determinants of risk, severity, and outcome in intracerebral hemorrhage. //Semin Neurol. 2016;36:298-305.
27. Wnuk M, Pera J, Jagieła J, Szczygiał E, Ferens A, Spisak K, Wołkow P, Kmiec M, Burkot J, Chrzanowska-Waśko J, Turaj W, Słowik A. The rs2200733 variant on chromosome 4q25 is a risk factor for cardioembolic stroke related to atrial fibrillation in Polish patients. //Neurol Neurochir Pol. 2011;45(2):148-152. [https://doi.org/10.1016/s0028-3843\(14\)60026-8](https://doi.org/10.1016/s0028-3843(14)60026-8)
28. Williams SR, Hsu FC, Keene KL, Chen WM, Dzhivhuho G, Rowles JL 3rd, Southerland AM, Furie KL, Rich SS, Worrall BB, Sale MM; GARNET (The Genomics and Randomized Trials Network) Collaborative Research Group. Genetic Drivers of von Willebrand Factor Levels in an Ischemic Stroke Population and Association With Risk for Recurrent Stroke. //Stroke. 2017;48(6):1444-1450. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015677>
29. Hu X, Zan X, Xie Z, Li Y, Lin S, Li H, You C. Association Between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Genetic Polymorphisms and Stroke Susceptibility. //Mol Neurobiol. 2017;54(1):328-341. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9549-8>
30. Malik R., Chauhan G., Traylor M. et al. Multiancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. //Nat Genet. 2018;50(4):524-537.
31. Falcone G.J., Rosand J. Genetic determinants of risk, severity, and outcome in intracerebral hemorrhage. //Semin Neurol. 2016;36:298-305.
32. Woo D., Falcone G.J., Devan W.J. et al. Meta-analysis of Genome-wide Association Studies Identifies 1q22 as a Susceptibility Locus for Intracerebral Hemorrhage. //Am J Hum Genet. 2014;94:511-521.
33. Marini S., Devan W.J., Radmanesh F. et al. 17p12 Influences Hematoma Volume and Outcome in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. //Stroke. 2018;49(7):1618–1625.
34. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Торим Ю.Ю., Ефремов А.В. и др. Оценка роли гипергомоцистеинемии и полиморфизма С677Т гена метилентетрагидрофолат-редуктазы в развитии хронической сердечной недостаточности //Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016;15(4):22-28.
35. Jarrar Y, et al. The frequency of cytochrome 4F2 rs2108622 genetic variant and its effects on the lipid profile and complications of type II diabetes among a sample of patients in Jordan: A pilot study. //Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2023 Apr. PMID 36758722
36. Si L, et al. PLoS One Suggestive evidence of CYP4F2 gene polymorphisms with HAPE susceptibility in the Chinese Han population. 2023. PMID 36634101, Free PMC Article
37. Chen X. et al. CYP4F2-Catalyzed Metabolism of Arachidonic Acid Promotes Stromal Cell-Mediated Immunosuppression in Non-Small Cell Lung Cancer. //Cancer Res, 2022 Nov 2. PMID 36006988

Qabul qilingan sana 20.06.2024