



**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# **TIBBIYOTDA YANGI KUN**

**Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal**



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**12 (74) 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. РУЗИБОВЕВ  
С.А. ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОВЕВ (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)  
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)  
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)

**12 (74)**

**2024**

*ноябрь*

[www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)

<https://newdaymedicine.com> E:

[ndmuz@mail.ru](mailto:ndmuz@mail.ru)

Тел: +99890 8061882

Received: 20.10.2024, Accepted: 02.11.2024, Published: 10.11.2024

УДК 616.12-008.464:616-079.3

## СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОН ТИЗИМИНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Маширипова Д.Р., <https://orcid.org/0000-0002-0235-5927>

Закирова Г.А., <https://orcid.org/0000-0003-3577-456X>

Тагаева Д.Р., <https://orcid.org/0000-0003-4337-6828>

Утемуратов Б.Б., <https://orcid.org/0000-0002-2123-4805>

Садиева З.А. <https://orcid.org/0009-0002-1249-9382>

“Республика ихтисослаштирилган терапия ва реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази”  
ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

### ✓ Резюме

Мақолада сурункали юрак етишмовчилигида ренин-ангиотензин -альдостерон тизимининг молекуляр-генетик жиҳатлари бўйича адабиётлар шарҳи келтирилган.

Калит сўзлар: сурункали юрак етишмовчилиги, ренин-ангиотензин-альдостерон тизими, молекуляр-генетик кардиология.

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Маширипова Д.Р., Закирова Г.А., Тагаева Д.Р., Утемуратов Б.Б., Садиева З.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

### ✓ Резюме

В статье представлен обзор литературы по молекулярно-генетическим аспектам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, молекулярно-генетическая кардиология.

## MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN CHRONIC HEART FAILURE

Masharipova D.R., Zakirova G.A., Tagaeva D.R., Utemuratov B.B., Sadieva Z.A.

SI "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation", Tashkent, Uzbekistan

### ✓ Resume

The article presents a review of the literature on the molecular genetic aspects of the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic heart failure.

Keywords: chronic heart failure, renin-angiotensin-aldosterone system, molecular genetic cardiology.

### Долзарблиги

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) нафақат тиббий, балки унинг сезиларли даражада кенг тарқалиши, юқори ўлим даражаси ва СЮЕ билан касалланган беморларни даволаш учун юқори харажатлар ҳисобига ижтимоий муаммо бўлиб келмоқда. СЮЕ билан касалланган беморларнинг прогнози жуда салбий бўлиб қолмоқда: улардаги ўлим хавфи СЮЕ бўлмаган

кишиларга нисбатан тўрт барабар юқоридир [1,20,22]. Сўнгги пайтларда тиббиёт соҳасида янги йўналиш - генетик кардиология пайдо бўлди, у молекуляр генетика тушунчалари ва технологияларини бирлаштириб, одамнинг юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) клиник полиморфизмининг этиологияси ва патогенезини тушунишга ёрдам беради. Сўнгги йилларда СЮЕ патогенези, ривожланиши ва ривожланишига ҳисса қўшадиган ген полиморфизмларининг тарқалишини ўрганишга қаратилган тиббий генетика фаол ривожланмоқда. СЮЕ патогенезида нейроэндокрин тизимларнинг муҳим ролини ҳисобга олган ҳолда, экспрессия маҳсулотлари ушбу жараённинг бошланиши ва ривожланишида етакчи рол ўйнайдиган генларнинг полиморфизмини ўрганиш тегишли ёндашув ҳисобланади [2,13]. СЮЕ шаклланишида иштирок этувчи генларни ўрганишда, биринчи навбатда, унинг патогенезида етакчи рол ўйнайдиган САТ ва РААТ компонентлари генларининг полиморфизмини ўрганиш кизиқиш уйғотади, яъни булар асосий нейрогуморал тизимларнинг оксилларини кодловчи генлардир. Хусусан, илгари генетик омиллар бўлган - ренин-ангиотензин-альдостерон (ACE, AGT, AGTR1 альдостеронсинтаза, REN), симпатoadренал (ADRB1, ADRB2), эндотелиал (MTHFR, NOS3) тизимлари генларининг ролини ўрганиш бўйича ва бошқа СЮЕ ривожланиши ва прогнозида аҳамиятли генлар [15,21,24,27] бўйича бир қатор тадқиқотлар ўтказилган.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, РААТ фаоллиги маълум даражада генетик даражада назорат қилинади ва молекуляр генетика нуқтаи назаридан юрак геометриясини ўзгартириш жараёнларида РААТнинг функционал аҳамияти, эҳтимол, АТ II ишлаб чиқариш даражаси билан боғлиқ, бу ўз навбатида қисман ренин, ангиотензиноген ва ACE, альдостероннинг экспрессиясига, шунингдек, миокард ва қон томирларида мавжуд бўлган рецепторларнинг зичлиги ва функционал фаоллигига боғлиқ, чунки уларнинг фаоллашуви антипролифератив таъсирга эга ва апоптозни келтириб чиқаради [14,16,18,30]. РААТнинг асосий бўғинларидан бири ACE ҳисобланади. Ҳажми 22 ўлчам бўлган ACE гени 17-хромосомада (17g23) жойлаштирилган ва 26 экзон ва 25 интрондан иборат. Ферментнинг соматик шакли бўлган мРНК ҳажми 4,5 ўлчамга, тестикуляр шакли эса 2,6 ўлчамга тенг. Қондаги ACE фаоллиги билан боғлиқ бўлган 16-интронда I/D (insertion/deletion) типдаги ACE генининг полиморфизми билан боғлиқлик генотип II ташувчилари ферментнинг энг паст даражасига эга, D/D генотип бўлган одамларда эса бу ҳолат максималдир. 16-интронда 287 ўлчамдаги Alu инсерция билан боғлиқ (I) ёки делеция (D) билан боғлиқ бўлган инсерцион- делецион полиморфизми аниқланган. D аллелининг мавжудлиги юқори даражалардаги (14 дан 50% гача) қонда айланувчи ва тўқималарнинг ACE [9,15] билан боғлиқ. Бир қатор тадқиқотларга кўра, ACE генининг D/D генотипига эга бўлган одамларда МИ ва ишемик кардиомиопатия ривожланиш хавфи ортади. РААТ оксилларини кодловчи турли генларнинг полиморфизмини ўрганишга бағишланган 145 та тадқиқотнинг умумий сони 49 959 та беморнинг мета-таҳлили D/D генотипига эга бўлган беморларда СЮЕ ривожланиш хавфи 45% га юқори эканлигини кўрсатди [14,40]. Бироқ, бошқа муаллифлар D аллелининг пайдо бўлишининг юқори частотасини фақат СЮЕ нинг оғир шакллари билан касалланган беморларда тасвирлайдилар ва баъзилари СЮЕ билан касалланган беморларда ACE ген аллелларининг пайдо бўлиш частотасида статистик жиҳатдан муҳим фарқларни аниқламади. Бироқ, бир қатор бошқа тадқиқотларга кўра, назорат гуруҳлари ва СЮЕ билан касалланган беморлар гуруҳлари ўртасида фарқ йўқ эди. Шунингдек, D аллелининг мавжудлиги ва СЮЕ оғирлиги ўртасида ишончли боғлиқлик ўрнатилмаган [15]. ACE ген полиморфизмининг ролини ўрганиш замонавий кардиологияда ушбу ферментнинг ингибиторларини кенг қўллаш билан боғлиқ ҳолда катта қизиқиш уйғотади. Шундай қилиб, бир қатор тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ACE генининг D аллелининг мавжудлиги АТ I-тоифа рецепторлари экспрессиясининг сезиларли даражада пасайиши ва ACE ингибиторлари билан даволаш пайтида I аллел ташувчиларга нисбатан эндотелиал дисфункциянинг пасайиши билан боғлиқ. Яна бир тадқиқот шуни кўрсатдики, фозиноприл билан АГ бўлган беморларни 6 ой давомида кунига 20 мг дозада даволашда D/D генотипли беморларда I/D ва I/I генотипли беморларга нисбатан систолик ва диастолик қон босими сезиларли даражада пасайган. ACE генининг полиморфизм вариантлари ва ACE ингибиторларининг таъсири ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш амалиёти ҳам қизиқ. Масалан, ACE ингибиторлари билан даволаш пайтида СЮЕ билан касалланган беморларда буйрак функциясининг пасайиши кўпроқ I/I генотипли одамларда кузатилган. Бундан ташқари, I/I генотипи ACE ингибиторлари билан терапия пайтида йўталнинг тез-тез ривожланиши билан боғлиқ эди [19]. D/D генотипи билан юрак-қон томир патологиясида коптокчалар филтрацияси



тезлигини (КФТ) бошқа генотипларга қараганда пасайтириш тенденцияси мавжуд, аммо АСЕ генетик полиморфизмининг СЮЕ ва юрак-қон томир касалликлари билан касалланган беморларнинг тирик қолишига ва улардаги АСЕ ингибиторларининг таъсири ҳақида ишончли маълумотлар олинмаган. АСЕ нинг D/D генотипига эга бўлган одамларда МИ ва ишемик кардиомиопатия ва эҳтимол дилатацион кардиомиопатия (ДКМ) ривожланиш хавфи ортади. МИ билан касалланган ва СЮЕ билан касалланган беморларда ЧҚ структуравий ва функционал кўрсаткичлари (ЧҚ ОДХ, ЧҚ миокарди массаси индекси (ЧҚММИ), умумий периферик қаршилик (УПК), ОФ, қисқарувчанликнинг бошқа кўрсаткичлари бошқа генотипларга (I/D ва I/I) нисбатан D/D генотипи мавжудлигида биров ёмонроқ (турли даражада) эди. Ушбу беморларни АСЕ ингибиторлари (АСЕи) периндоприл билан узоқ муддатли (йиллик) даволаш билан, D/D генотипига эга бўлган беморларда бошқа генотиплар билан солиштирганда, ОФ нинг сезиларли ўсиши ва УПК нинг пасайиши кузатилди [4, 17, 31]. Тепляков А.Т. ва бошқалар (2015) ЮИК бўлган беморларда АСЕ ген полиморфизмининг СЮЕ ривожланишининг асосий хавф омили ва АСЕ ингибиторлари эналаприл билан самарали терапия мақсади сифатида таъсирини ўрганди [10]. Кузатув гуруҳига бета-адреноблокатор (БАБ), диуретиклар, альдостерон антагонисти, дигоксин ва АСЕ ингибитори бўлган доимий асосий терапияда бўлган СЮЕ билан касалланган 226 бемор киритилган; 78 бемор эналаприлни қабул қилган (бошланғич дозада кунига 2 марта 2,5 мг, сўнгра дозани кунига 2 марта 10-20 мг гача титрланган). Назорат гуруҳи юрак-қон томир касалликлари белгилари бўлмаган 136 кишидан иборат эди. Гомозиготали ҳолатдаги АСЕ генининг I/D полиморфик локуси D аллели СЮЕ клиник кўринишларининг ривожланиш хавфи ва зўрайиши билан боғлиқ. Эналаприл билан даволаш пайтида АСЕ генининг D/D генотипига эга бўлган беморларда I/D ва I/I генотиплари бўлган беморларга нисбатан СЮЕ ФС нинг сезиларли даражада пасайиши ва ЧҚ ОФнинг ортиши қайд этилган. АСЕ ген полиморфизми (I/D полиморф локуси) СЮЕ ривожланиши ва зўрайиши, шунингдек, АСЕ ингибиторлари - эналаприл терапиясининг самарадорлиги ўртасидаги боғлиқликлар аниқланди. 12 ойлик прогноз учун ST сегменти кўтарилган миокард инфаркти (STкМИ), АСЕ полиморфизми (I/D), ADRB1 (Ser49Gly) ва бошқа генлардан азият чеккан 145 беморни ўрганиш полиморфик АСЕ генининг генотипини I/D полиформизмида STкМИ да 12 ойлик ижобий натижасини башорат қилувчи омил деб аниқлади. Тадқиқотчилар 12 ойлик прогнозни яхшилаш ва дори-дармонларни, хусусан, АСЕ ингибиторлари ва бета-адреноблокаторларни танлашга шахсий ёндашув орқали ST сегменти кўтарилган МИ бўлган беморларни даволашни оптималлаштириш учун АСЕ генининг I/I полиморфизми ва β1-адренергик рецепторни (ADRB1) (Ser49Gly) кодловчи генларни генетик таҳлилини ўтказиш мақсадга мувофиқ деган хулосага келишди [34]. АСЕ нинг D/D генотипининг юқори даражадаги қонда айланувчи ва тўқима АСЕ билан боғланишини ҳисобга олган ҳолда, бу беморларда АСЕ ингибиторлари ва АРАлар билан терапия самарали бўлади деб тахмин қилиш мумкин [9,23].

РААТнинг бир хил даражада муҳим компоненти бу АГТ гени (АГТ –инглизчада Angiotensinogen), у 1-хромосоманинг 42.2-локусида жойлашган ва ангиотензиноген оксил молекуласининг аминокислоталар кетма-кетлигини кодлайди. Полиморфизмлари - АГТ генининг нукта мутациялари. Нуктали мутациялар, яъни генларнинг полиморфизмлари уларнинг фарқланишининг энг кенг тарқалган сабаби бўлиб, турли частотали генларнинг экзонларида ҳам, интронларида ҳам, промотор минтақаларида пайдо бўлиши мумкин, бу асосан табиий танланиш босими билан боғлиқ. Ҳозирги вақтда ушбу геннинг бир нечта структуравий полиморфизмлари тавсифланган, улар орасида физиологик аҳамиятга эга мутация 235-кодонда бўлиб, кодланган аминокислоталар метионинни треонин (M235T) билан алмаштиришга олиб келади. Халқаро полиморфизм коди - rs699. Мавжуд хорижий адабиётларда АГТ ген полиморфизми ва ЮҚТК ривожланиши ўртасидаги боғлиқлик ҳақидаги маълумотлар кенг тарқалган [5,18,33]. АГТ ни кодловчи геннинг бир нечта полиморфик ҳолатлари тавсифланган, аммо энг муҳими M235T ва T174M полиморф вариантлари бўлиб, улар қон плазмасидаги АГТ фаоллиги даражаси, АТII таркиби ва шунга мос равишда юрак-қон томир касалликлари хавфи билан боғлиқ. Шундай қилиб, M235T полиморфизмининг ўрганишда бир ёки иккита T аллелининг мавжудлиги АТII таркибининг сезиларли даражада ошишига олиб келиши аниқланди. Адабиётларга кўра, АГТ генининг 174M хавф аллелининг мавжудлиги ЮИК, олд девор миокард инфаркти ва ЧҚ гипертрофияси (ЧҚГ) билан касалланган беморларда кўпроқ учрайди. M235T полиморфизмининг ўрганишда 235T варианты ЮҚТК ривожланиши учун мустақил хавф омили эканлиги аниқланди

[6, 10, 23]. AGT генининг у ёки бу вариантынинг ушбу патология билан касалланган беморларнинг кечиши ва прогнозига таъсири йўқ деган фикр ҳам мавжуд. Краснова О.А. ва бошқалар. (2012) M235T полиморфизмининг Россия аҳолисида СЮЕ ривожланиши учун хавф омиллари билан боғлиқлигини аниқламади [6]. Бирок, Т аллели бўлган беморларда МИ ёшроқ даврда ривожланганлиги кузатилди. М аллели бўлган беморлар гуруҳида ЧҚГ нинг юқори даражаси қайд этилган ва М аллелининг мавжудлиги билан ўлимнинг корреляцияси билан боғланган. Шилов С.Н. ва бошқалар (2013), АСЕ генлари, альдостерон синтаза гени, AGT генининг полиморфизмини ўрганиб, ЮИК билан касалланган беморларда СЮЕ Т аллели ва альдостерон синтаза гени (С-344Т) С/Т генотиби, AGT генининг Т аллели (M235T), АСЕ генининг D аллели ва D/D генотиби (I/D) билан салбий прогнозни таъкидладилар. СЮЕ нинг ижобий кечиши альдостерон синтаза генининг (С-344Т) С аллели ва С/С генотиби, AGT генининг (M235T) М аллели ва М/М генотиби, АСЕ генининг I аллелини ташиш (I/D) билан боғлиқ дедилар [7,39]. АСЕ генининг (I/D) полиморф маркерининг D/D генотиби ташувчиларида СЮЕ намоён бўлган ЮИК бўлган беморларда фозиноприл ва эналаприл билан 12 ойлик СЮЕ терапияси ташувчиларга нисбатан самаралироқ бўлди. I/I генотипли AGT полиморфизмлари ва фозиноприл ва эналаприл билан даволаш самарадорлиги ўртасида ҳеч қандай боғлиқлик топилмади [12, 38]. РААТ генларининг полиморфизми билан боғлиқ ҳолда СЮЕ билан касалланган беморларда ЧҚ миокард ремоделланишининг морфофункционал хусусиятларини ўрганиш шифохона реестрида СЮЕ билан касалланган беморларда ЧҚГ нинг эксцентрик тури устунлигини аниқлади. Эксцентрик ремоделланиш билан касалланган беморларда АСЕ генининг D аллели пайдо бўлишининг юқори частотаси аниқланди, концентрик типдаги беморлар гуруҳида AGT генотиби бўлган беморларнинг йўқлиги ҳам ушбу тадқиқотчилар томонидан ўрганилди. Қозон вилоятининг таққослаш гуруҳидаги СЮЕ билан касалланган беморларда AGT генининг M235T полиморфизми [8,11,33] аниқланди. Аллел ва генотип частоталарининг тақсимланиши эритроцитлар мембранаси орқали  $\text{Na}^+/\text{Li}^+ \pm$  контртранспорт тезлигига қараб таҳлил қилинди. СЮЕ билан касалланган беморларда таққослаш гуруҳига нисбатан М аллелининг ва AGT генининг MM генотипининг юқори частотаси аниқланди. AGT гени II 1-тури (СС генотиби) полиморфизми АСЕ нинг D/D генотиби билан биргаликда СЮЕ билан касалланган беморларнинг 7 йил давомида тирик қолишига салбий таъсир кўрсатди. Аммо бир қатор тадқиқотлар натижасида РААТ генетик полиморфизми (АСЕ, AGT ва АТII рецепторлари генлари) ЧҚГ ривожланиши билан ҳеч қандай боғлиқлик топилмади, аммо улар диастолик функциянинг бузилиши АСЕ нинг D/D генотиби билан боғлиқлигини аниқладилар [9,14,26].

1-тоифа АТII рецепторлари. АТII 1-тоифа рецепторлари гени ((AT2R1 – angiotensin II type 1 receptor) 3-хромосомада (3q24) локализация қилинган. Ушбу геннинг 16 дан ортиқ структуралий полиморфизмлари маълум, улардан учтаси кўпинча полиген ирсий касалликлар билан боғлиқлигини ўрганиш учун ишлатилган: геннинг 3'-трансляция қилинмаган минтақасидаги динуклеотид микросателлит ва 573-позициядаги ягона нуклеотид полиморфизмлари T/C (T573C) ва A/C AT2R1 генининг нуклеотидлар кетма-кетлигининг 1166 (A1166C) позициясида мавжуд. A1166C полиморфизми қон босимининг 1166-поғонасида аденинни цитозин билан алмаштиришга олиб келади, АТII рецепторларининг функционал фаоллиги ва хужайрадаги АТII таъсирини амалга ошириш билан боғлиқ [28].

2-тоифа АТII рецепторлари гени. Сўнгги йилларда кўплаб тадқиқотчиларнинг қизиқиши илгари ишонилганидек, нафақат репродуктив тизимда маҳаллийлаштирилган, балки деярли барча тўқималарда, айниқса қон томир эндотелиясида мавжуд бўлган АТII учун 2-тоифа рецепторлари функциясига қаратилган. Ушбу рецептор учун ген X хромосомасида жойлашган бўлиб, 1675-кодонда G/A полиморфизми ва қон босими 3123-позициясида аденинни цитозин билан алмаштириш билан тавсифланади (A3123C полиморфизми) [27]. Альдостерон - асосан буйрак усти безлари пўстлоғининг копточкалар зонаси томонидан митохондриял цитохром р450 ферменти альдостерон синтазаси томонидан деоксикортикостерондан синтезланадиган минералокортикоид бўлиб, ЮҚТТ ва РААТ даги 1-тоифа АТII рецепторлари сонини оширади. Буйрак усти безлари пўстлоғи томонидан синтез қилинган альдостерон биринчи навбатда дистал буйрак каналчалари ва нефрон йиғувчи каналлар соҳасида жойлашган рецепторларга таъсир қилади. Хужайра ичидаги минералокортикоид рецепторлари (1-тоифа кортикоид рецепторлари) билан боғланиб, альдостерон гормонларга сезгир ДНК элементлари билан ўзаро таъсир қилади ва ўзига хос оксилларнинг транскрипциясини модуляция қилади [39]. Шу билан бирга, сўнгги

йилларда альдостерон нафақат буйрак усти безлари пўстлоғида, балки миокард, томирлар эндотелияси ва мия тўқималарида ҳам синтезланади ва ўз таъсирини бевосита синтез жойида кўрсатади деган фикр пайдо бўлди. Альдостерон рецепторлари инсон танасининг кардиомиоцитлари, эндотелиал хужайралари ва фибробластларида ифодаланганлиги кўрсатилган. Ушбу рецепторларнинг фаоллашиши ва эҳтимол бошқа, ҳали фараз қилинган механизмлар орқали альдостерон коллаген синтезини кучайтиради ва фибробласт пролиферациясини келтириб чиқаради. Каламушлар устида олиб борилган тажрибалар шуни исботладики, миокард фибрози, айниқса коронар артериялар атрофида, альдостерон ва ангиотензин II нинг биргаликдаги таъсиридан қўзғатилган I ва II турдаги коллаген ишлаб чиқарилишининг кўпайиши натижасида юзага келади. Ўстирилган катта каламушларда юрак фибробластларида альдостерон 1-тоифа кортикоид рецепторлари орқали коллаген синтезини рағбатлантиради. Бундан ташқари, альдостерон ўрта ва кичик коронар томирлар эндотелиясида ва миокарднинг периваскуляр зоналарида маҳаллий яллиғланиш жараёнларини қўзғатади, миокардиоцитларда ACE хабарчиси РНК экспрессиясини оширади, миокардда АПН нинг маҳаллий шаклланишини аниқлайди [42].

Альдостерон синтаза- 8-хромосомада CYP11B2 гени (cytochromeP450, family 11, subfamilyB, polypeptide 2) томонидан кодланган инсон ферментидир. Альдостерон синтаза P450 цитохромининг супероиласига киради ва альдостерон гормони синтезида воситачилик қилади. Альдостерон синтаза гени 8-хромосома, q24.3 жойлашуви билан таққосланади. У 11бета-гидроксилаза гени (CYP11B1) ёнида жойлашган. CYP11B2 гени 11-бета гидроксилазани кодлайдиган CYP11B1 генига жуда ўхшашдир. Муҳим тадқиқот ҳаракатларига қарамай, C-344T полиморфизми молекуляр даражада стероид биосинтезига қандай таъсир қилиши ҳалигача номаълум. 8q24 хромосомасида альдостерон синтаза CYP11B2 ва 11Б-гидроксилаза CYP11B1 ни кодловчи генлар яқин жойда жойлашган. CYP11B1 кортизол синтезининг якуний босқичини катализлайди. Бу генларнинг яқинлиги шуни англатадики, бу локусда нотекис кроссовер глюкокортикоидлар келтириб чиқарадиган альдостеронизмга олиб келиши мумкин, бу гипертензиянинг ноёб ирсий шаклидир. CYP11B2 ва CYP11B1нинг яқинлиги CYP11B2 полиморфизми нима учун CYP11B1 даги жараёнлар натижасида юзага келиши мумкин бўлган ўзгаришлар билан боғлиқлигини тушунтириш имконини беради. Альдостерон синтаза генида бир қанча полиморф маркерлар тасвирланган [3, 25, 36]. Геннинг тартибга солувчи ҳудудида нуклеотидлар кетма-кетлигининг 344-поғонасида цитозинни тимин билан алмаштиришда намоён бўлган полиморфизм энг тўлиқ ўрганилган. Бу ҳудуд альдостерон синтаза ген экспрессиясининг регулятори бўлган SF-1 стероидоген транскрипция омили учун боғланиш жойидир. Сўнгги тадқиқотларга кўра, T аллели альдостерон ишлаб чиқаришни кўпайишига олиб келади, бу эса ўз навбатида гипертензия, шунингдек, миокард фибрози ва гипертрофияси ва ҳомиладорликнинг гипертоник асоратлари хавфи билан боғлиқ. Ёшларда альдостерон синтаза генининг полиморфизми ва чап қоринча ҳажми, вазни ва диастолик функцияси ўртасида боғлиқлик аниқланди. Альдостерон синтаза гени юрак-қон томир тизимини ремоделланиши ва салбий прогнозни ривожлантириш учун номзод ген сифатида таснифланади [31, 37]. Sun X.ва бошқалар (2011) CYP11B2 T-344C ген полиморфизми бўлмачалар ҳилпиллаши билан боғлиқ эмаслигини, аммо Хитой популяциясида гипертензия туфайли бўлмачалар ремоделланиш билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини аниқлади. Бошқа тадқиқотлар CYP11B2 T-344C генининг полиморфизми ва бўлмачалар ҳилпиллаши (БХ) хавфи юқори бўлганини аниқлади. CYP11B2 T-344C генининг C аллели бўлган шахсларда кузатилган БХ хавфи ўртасида сезиларли боғлиқликни аниқлади [30,35]. СЮЕ билан касалланган беморларда альдостерон синтаза гени аниқланди (C-344T) юракнинг инотроп функциясининг бузилиши ва ЧҚ ремоделланиши билан боғлиқ [3,29] бўлди. Гипертензия билан биргаликда юрак ишемик касаллиги бўлган беморлар гуруҳларида альдостерон синтаза генининг C-344T локуси европоидларга тўғри келди [17,30]. ЮҚТК ва CYP11B2 T-344C ген полиморфизми ўртасидаги муносабатларни ўрганиш ҳали ҳам кенг қўламли тадқиқотларда давом этмоқда. Маҳаллий ва хорижий адабиётларни кўриб чиқиш шуни кўрсатадики, турли хил юрак-қон томир патологиялари бўлган беморларда РААТ генларининг полиморфизмининг ўрганиш натижалари жуда зиддиятли, шунинг учун уларни аниқлаш ҳали ҳам юрак касалликлари учун диагностика алгоритмларига киритилмаган. Бу асосан ўрганилаётган бемор намуналарининг кичик сони ва клиник гетерогенлиги билан боғлиқ. Бундан ташқари, ҳозирги кунга қадар биронта ҳам ЮҚТК ирсий мойилликни шакллантиришда

иштирок этадиган барча генларни (касалликнинг ген тўри) аниқлай олинмади ва индивидуал генларни ўрганиш "йўқолган" муаммосини ҳал қилмайди (касалликнинг "генетик тўри"). Шунинг ҳам таъкидлаш керакки, тобора кўпроқ далиллар тўпланиб бормоқда, бу нафақат фаолликни, балки генларнинг бир-бири билан ўзаро таъсирини ҳам аниқлайдиган эпигенетик ўзгарувчанликнинг ирсий мойиллигини шакллантиришда муҳим рол ўйнайди. Шу билан бирга, "генетик тўр" ни тузиш, ундаги марказий генлар ва модификатор генларни аниқлаш, генлараро ва ген-атроф-муҳит ўзаро таъсирини ўрганиш, шу асосда ҳар бир бемор учун индивидуал профилактика ва терапевтик тадбирлар мажмуасини ишлаб чиқиш; шубҳасиз, башоратли тиббиёт деб аталадиган янги, тез ривожланаётган соҳанинг стратегик асосини ташкил қилади [31,32]. Ўрганилган маълумотларни умумлаштириганда, геномик лойиҳалар натижаларини амалиётга татбиқ этиш алоҳида беморларда генетик полиморфизмни янада кенгроқ баҳолаш имконини беришини алоҳида таъкидлаш керак [29].

### Хулоса

Минглаб генларнинг полиморфизмлари аллақачон аниқланган. Бундай генларнинг харитаси турли касалликларнинг ривожланиши ва беморларнинг муайян даволанишга жавоб бериши учун муҳим бўлган аллелларни аниқлаш учун ишлатилиши мумкин. СЮЕ патогенезида генетик омиллар, шубҳасиз, муҳим рол ўйнайди, аммо юрак-қон томир патологиясига мойилликни генетик назорат қилиш механизмлари ҳақидаги маълумотлар аниқ етарли эмас. Буларнинг барчаси ушбу соҳадаги тадқиқотлар жуда долзарб ва истиқболли эканлигидан далолат беради. СЮЕ ривожланишининг молекуляр генетик механизмларини ўрганиш, СЮЕ ривожланиш хавфини баҳолашда генетик маркерларнинг ролини аниқлаш, юзага келиши хавфи, зўравонлиги, табиатининг тахминий прогнозини кўрсатадиган ген детерминантлари долзарб илмий ва амалий вазифадир. Турли хил этиологияли СЮЕ кечиши бизга СЮЕ ривожланиш хавфи юқори бўлган гуруҳларни аниқлашга ва ушбу патологиянинг олдини олиш ва даволашнинг самарали тактикасини аниқлашга имкон беради, бу охир-оқибатда СЮЕ билан касалланган беморларнинг ҳаёт сифати ва тирик қолишини яхшилашга ёрдам беради.

### АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Агеев Ф. Е., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 336 с.
2. Булашова О.В., Хазова Е.В., Ослопов В.Н. Роль генетических факторов в формировании хронической сердечной недостаточности. Казанский медицинский журнал, 2013; 3: 362–367.
3. Долженко М.Н., Лобач Л.Е., Поташев С.В. Влияние полиморфизма гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) на сердечно-сосудистую систему. Украинский кардиологический журнал, 2015; 5:104–109.
4. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Чумакова О.С. и соавт. Генетические исследования в кардиологии: прогнозирование риска неблагоприятных исходов и проблема персонализированного лечения. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2014; 1: 84–91.
5. Кравчун П.Г., Кадикова О.И. Значение полиморфизма гена ангиотензиногена (M235T) в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. НАМН України, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН». – Харків, 2015: 133–135.
6. Краснова О.А., Ситникова М.Ю., Иванов С.Г. и др. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов ACE(I/D), AGT(M235T) и бета2-адренорецепторов (Q27E и G16R) с клиническим фенотипом больных систолической ХСН. // Сердечная недостаточность, 2012;13 (4): 200–204.
7. Курбанов Р.Д., Бекметова Ф.М., Шек А.Б., Кан Л.Э., Хашимов Ш.У. Оценка полиморфизма генов липидтранспортной системы и I/D полиморфизма гена АПФ у больных нестабильной стенокардией узбекской национальностис семенным анамнезом ишемической болезни сердца. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013; 2: 46–51.



8. Курбанов Р.Д., Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, клиническое течение и структурно-функциональное состояние сердца у лиц узбекской национальности, страдающих дилатационной кардиомиопатией//Евразийский кардиологический журнал. 2014, 2:63.
9. Мартынович Т.В., Акимова Н.С., Федотов Э.А., Шварц Ю.Г. Анализ генетических факторов у больных хронической сердечной недостаточностью.//Международный медицинский журнал, 2014; 1:21–29.
10. Тепляков А.Т., Березкина Е.Н., Шилов С.Н. Сердечная недостаточность. Клинико-генетические аспекты ишемического ремоделирования и апоптоза миокарда в развитии сердечной недостаточности. Томск 2015; 399 с.
11. Хазова Е. В., Булашова О.В., Ослопов В.Н., Хасанов Н.Р., Кравцова О.А. Генетические аспекты ремоделирования миокарда больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Практическая медицина, 2012; (05): 114–117.
12. Шилов С.Н., Попова А.А., Тепляков А.Т. и др. Генетические предикторы развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Сибирское медицинское обозрение, 2010; 4:26–29.
13. Abdullayeva Ch.A. Genetic aspects of chronic heart failure// European Applied Sciences. Germany, 2014. – №9. – С. 8–9
14. Albuquerque F.N., Brandao A.A., Silva D.A., Mourilhe-Rocha R. et al. Angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism: its impact on cardiac remodeling. Arq Bras Cardiol, 2014; 102(1):70–79.
15. Bai Y., Wang L., Hu S., Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. Mol Cell Biochem, 2012; 361(1–2):297–304.
16. Borlaug B.A., Paulus W.J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Eur Heart J, 2011; 32 (6):670–679.
17. Caproş N., Barbacar N., Istrati V. et al. Aspects of the molecular-genetic profile in patients with ischemic heart disease.//Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2013; 117 (1): 78–82.
18. Chen S., Zhang L., Wang H.W., Wang X.Y., Li X.Q. and Zhang L.L. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and heart failure: a meta-analysis. J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2012; 15: 190–195.
19. Do A.N., Irvin M.R., Lynch A.I., Claas S.A. et al. The effects of angiotensinogen gene polymorphisms on cardiovascular disease outcomes during antihypertensive treatment in the GenHAT study. Front Pharmacol, 2014; 5: 210–215.
20. Douglas L. Mann, G. Michael Felke. Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 10th addition. 2015: 762p.
21. Ellis K.L., Palmer B.R., Frampton C.M., Troughton R.W. et al. Genetic variation in the renin–angiotensin–aldosterone system is associated with cardiovascular risk factors and early mortality in established coronary heart disease. J of Human Hypertension, 2013; 27: 237–244.
22. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. Eur Heart J, 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
23. Fatkin D., Seidman C., Seidman J. Genetics and disease of ventricular muscle.//Cold Spring Harb Perspect Med, 2014; 4: 23–32.
24. Guo M., Guo G., Ji X. Genetic polymorphisms associated with heart failure: A literature review. J of International Medical Research, 2016; 44(1): 15–29.
25. Jia E.Z., Xu Z.X., Guo C.Y. et al. Renin- angiotensin- aldosterone system gene polymorphisms and coronary artery disease: detection of gene-gene and gene-environment interactions.//Cell Physiol Biochem, 2012; 29(3–4): 443–452.
26. Li X., Li Q., Wang Y. et al. AGT gene polymorphisms (M235T, T174M) are associated with coronary heart disease in a Chinese population. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2013; 14 (4); 354–359.
27. Lopes L.R., Elliott P.M. Genetics of heart failure. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease, 2013; 1832: 2451–2461.

28. Ozturk O., Ozturk U., Nergiz S., Karahan M.Z. The Relationship between Angiotensin–II Type 1 Receptor Gene Polymorphism and Repolarization Parameters after a First Anterior Acute Myocardial Infarction.//KoreanCirc J. 2016 Nov;46(6):791–797.
29. Phelan D., Thavendiranathan P., Collier P., Marwick T.H. Aldosterone antagonists improve ejection fraction and functional capacity independently of functional class: a meta-analysis of randomised controlled trials.//Heart, 2012; 98 (23):1693–700.
30. Sun X. Relationship between –344T/C polymorphism in the aldosterone synthase gene and atrial fibrillation in patients with essential hypertension.//J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2011. – Vol. 12. – P. 557–563.
31. Tomaschitz A., Pilz S., Ritz E. et all. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. Eur. Heart J, 2010; 31:1237–1247.
32. Van der Leeuw J. Personalized cardiovascular disease prevention by applying individualized prediction of treatment effects. Eur Heart J. – 2014. -№13. –P. 837–843.
33. Wang Y.J., Pan Y. Angiotensinogen gene M235T polymorphism and risk of coronary artery disease: a meta-analysis.//Mol Med Rep, 2012; 6(4): 884–888.
34. Wachter S.B., Gilbert E.M. Beta-adrenergic receptors, from their discovery and characterization through their manipulation to beneficial clinical application. Cardiology. – 2012. – Vol. 122. 104–112.
35. Zhang X.L., Wu L.Q., Xu L.etal. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D and CYP11B2 gene –344T/C polymorphisms with lone atrial fibrillation and its recurrence after catheter ablation.//Experimental and Therapeutic Medicine, 2012; 4(4): 741–747.
36. Takeda Y, Demura M, Yoneda T, Takeda Y. DNA Methylation of the Angiotensinogen Gene, AGT, and the Aldosterone Synthase Gene, CYP11B2 in Cardiovascular Diseases. Int J Mol Sci. 2021 Apr 27;22(9):4587. doi: 10.3390/ijms22094587.
37. Karashima S, Yoneda T, Takeda Y. Molecular and Epigenetic Control of Aldosterone Synthase, CYP11B2 and 11-Hydroxylase, CYP11B1. Int J Mol Sci. 2023 Mar 17;24(6):5782. doi: 10.3390/ijms24065782.
38. Zhang Q, Huang Q, Wang X, Wang Y, Hua X. The effect of polymorphisms (M235T and T174M) on the angiotensinogen gene (AGT) in coronary artery disease in the Eastern Asian population: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2022 Aug 26;101(34):e29911. doi: 10.1097/MD.00000000000029911.
39. Shahid M, Rehman K, Akash MSH, Suhail S, Kamal S, Imran M, Assiri MA. Genetic Polymorphism in Angiotensinogen and Its Association with Cardiometabolic Diseases. Metabolites. 2022 Dec 19;12(12):1291. doi: 10.3390/metabo12121291.
40. Dewa A S Handani, Hermawan A, Ikawati Z. Correlation of *ACE* insertion/deletion gene polymorphism with captopril effectiveness in Indonesian hypertensive patients. Pharmacogenomics. 2024;25(8-9):357-365. doi: 10.1080/14622416.2024.2375190. Epub 2024 Jul 29. PMID: 39069948.

**Қабул қилинган сана 20.11.2024**

