

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ РИВОЖЛАНИШИДА НЕЙРОГУМОРАЛ ОМИЛЛАР ГЕНЛАРИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ТУТГАН ЎРНИ

Гадаев А.Г., Қурбанов А.К., Тўрақулов Р.И.

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВНЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гадаев А.Г., Қурбанов А.К., Тўрақулов Р.И.

THE ROLE OF GENE POLYMORPHISM OF NEUROHUMORAL FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC HEART FAILURE

Gadayev A.G., Kurbonov A.K., Turakulov R.I.

Тошкент тиббиёт академияси

Приводятся последние данные о выявлении представителей комплекса генов при различных фенотипах хронической сердечной недостаточности. Обоснована роль полиморфизма генов в патогенезе заболевания, выборе рекомендуемых лекарственных средств, обеспечении качественной профилактики, а также в предотвращении неблагоприятных исходов заболевания.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фенотипы, гены-кандидаты, полиморфизм генов.

The latest data on the representatives identification of complex genes with various phenotypes of chronic heart failure are given. Both the role of gene polymorphism in the disease pathogenesis of the choice of recommended drugs, the provision of high-quality prophylaxis and also in the prevention of adverse outcomes of the disease has been substantiated.

Key words: chronic heart failure, phenotypes, candidate genes, polymorphism of genes.

Сўнги йилларда юрак - қон томир касалликларини даволашда эришилган ютуқларга қарамадан сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) нинг аҳоли орасида учраши кўпаймоқда [14]. Европа аҳолисининг 1 – 2,6% да [39], Америка қўшма штатларида эса 2,2% да [26,41], Россия Федерациясининг 7% аҳолисида СЮЕ мавжудлиги аниқланган бўлиб, аҳоли орасида ушбу кўрсаткични ёш ўлғайган сайин ошиб бориш эҳтимоли эътироф этилган [5].

Сўнги уч 10 йиллик давомида СЮЕ ни даволашда ангиотензини айлантирувчи фермент ингибитор (ААФИ) лари ва β-адреноблокатор (β-АБ) лар самарали фойдаланилиб келинмоқда. Бироқ, 2016-йил Европа кардиологлар уюшмаси томонидан қабул қилинган “СЮЕ ни даволаш ва ташхис қўйиш бўйича миллий тавсиялар”да ушбу дори воситаларини касалликнинг оғирлик даражаси ва фенотипларига мос тарзда индивидуал қўллаш схемаси кўрсатилмаган [45].

Ҳозирги пайтда дори воситаларини самараси ва ножўя таъсирларини индивидуал ўрганиш мақсадида фармакогенетика ва фармакогеномикадан кенг фойдаланилмоқда. Фармакогенетика организмдаги генлар полиморфизми ҳисобига дори воситалари самарасини турлича номоён бўлишининг генетик асосларини ўрганадиган тиббий генетиканинг йўналишидир. Фармакогеномика эса организмнинг дори воситаларига бўлган наслий индивидуал сезгирлигини аниқлашга асосланади [29].

Шундай экан, СЮЕ мавжуд беморларни даволашда унинг оғирлик даражаси ва фенотипларига мос муқобил дори воситалари гуруҳини танлашда

фармакогенетика ва фармакогеномика асосларидан фойдаланиш, организмдаги нейрогуморал омилларни кодловчи генлар полиморфизмини ўрганиш янги истиқболлар очади.

Маълумки, СЮЕ юзага келиши ва ривожланиб боришида симпатик нерв тизими муҳим рол ўйнайди. Ушбу тизим ўз фаолиятини адренергик рецепторлар (АР) орқали амалга оширади. АР G - оқсилларидан ташкил топиб, турли типдаги хужайраларда синтезланади ва энергия манбаи сифатида гуанозинтрифосфатдан фойдаланади [7]. АР гени полиморфизм - лари юрак - қон томир касалликлари мавжуд беморларни даволашда β- адреноблокаторларнинг турлича самара беришида муҳим аҳамият касб этади. CIBIS-III тадқиқотида СЮЕ мавжуд беморларнинг 30 - 60% да β- адреноблокаторларга резистентлик аниқланган бўлиб, уни β1 - адренорецепторлар гени полиморфизми билан боғлиқлигини эътироф этишган [24]. Маълумки, соғлом одамларда β1 ва β2-АРларнинг юракдаги нисбати 70:30 ни ташкил этади. СЮЕ да β1 – АР сони 50% гача камаяди, β2 – АР эса ўзгаришсиз қолади. Бу бир томондан миокардни гиперкатехоламинемия таъсиридан қутқарса, иккинчи томондан СЮЕ нинг авж олиб боришига таъсир қилиши мумкин [50].

β1 - адренорецепторлар гени (ADRB1) - 10 q24-26 хромосомада жойлашган бўлиб, унинг энг кўп ўрганилган 2 та полиморфизми - Arg389Gly, Ser49Gly лар ҳисобланади. M.Bogjesson ва ҳаммуаллифлар (2000) ўтказган тадқиқотда СЮЕ юзага келиши билан ушбу полиморф маркерларнинг боғлиқлиги мавжудлигини аниқлаган. Ўтказилган тадқиқотлар-

да полиморф маркернинг Arg389 аллели мавжуд беморларда миокарднинг инотроп фаолияти кучайган бўлиб, жисмоний юктамаларга чидамли ва β - адреноблокаторларга сезгир, Gly 389 аллелиташувчиларда эса миокарднинг инотроп фаолияти пасайган ва β - адреноблокаторлар таъсирига сезгирлик ҳам камлиги аниқланган [25]. Россия популяциясида ўтказилган тадқиқотда Arg/Arg генотип ташувчиларида ҳам систолик ҳам диастолик артериал босим юқорилиги аниқланган [1]. Яна бир ўтказилган тадқиқотда карведилол қабул қилаётган СЮЕ мавжуд беморлар гуруҳида ADRB1нинг Arg389Gly полиморфизми ADRB2 нинг Gln27Glu полморфизми билан биргалликда келганда ўлим ҳолати хавфи бошқа гуруҳларга қараганда икки маротабага юқорилиги қайд этилган. Метапролол қабул қилаётган гуруҳлардаги турли генотипли бошқа беморларда яшовчанлик бир - биридан фарқ қилмаган [37]. D.A.Mason ва ҳаммуаллифлар (1999) ўтказган тадқиқотда Ser49 полиморфизми гомозигот ҳолатда учраган дилатацион кардиомиопатия мавжуд беморларда Gly49 ташувчиларга қараганда ўлим хавфи юқори ҳамда жисмоний юктамаларга чидамлилик пастлиги аниқланган [55]. ADRB1 генининг полиморф маркерларини ЮИК, АГ ва кардиомиопатиялар билан боғлиқлиги кўпроқ ўрганилган бўлиб, СЮЕ га боғлиқ маълумотлар жуда кам. Шу сабабли СЮЕ фенотиплари юзага келишида унинг тутган ўрнини баҳолаш учун келажакда илмий изланишлар олиб боришни талаб этади [13].

β 2 - адренорецепторлар гени (ADRB2)–5 хромосома q31 – 32 да жойлашган бўлиб, унинг 5 та полиморфизми (Gly16Arg, Gln27Glu, Val134Met, Thr164Ile, Ser220Cys) кўпроқ ўрганилган.

Европа популяциясида ўтказилган тадқиқотларда ADRB2нинг Gln27Glu генотипи гомозигот ҳолатида систолик артериал босим ошиши билан ҳамжиҳатлигини аниқланган бўлса [28,53], A.Busiahn ва ҳаммуаллифлар Arg16Gly ҳамда Gln27Glu генотипларни нафақат АГ, балки юрак ремоделланиши билан ҳам боғлиқлигини эътироф этишган [15]. P. Jaillon ва T.SlimonADRB2 генининг гомозигот ҳолатидаги Arg16 и Gln27 полиморф маркерлари мавжуд МИ ўтказган беморларда гетерозигот ва гомозигот Gly16 ва Glu27ларга қараганда ўлим ҳолати 5,4 маротаба юқори учрашини аниқлаган [31]. Италия популяциясида ADRB2нинг Arg16Gly, Gln27Glu и Ile164Tre полиморф маркерларини АГ билан боғлиқлиги ўрганилганда Glu27 аллел ташувчиларда чап қоринча гипертрофияси (ЧҚГ) ривожланиш хавфи 1,4%га юқорилиги аниқланган [30]. Россия популяциясида ўтказилган тадқиқотда ушбу боғлиқлик ўз исботини топмаган [6]. L.Covolo ва ҳаммуаллифлар ADRB2 генининг Arg16Gly ва Gln27Glu полиморф маркерларини 256 нафар СЮЕ мавжуд беморларда ўрганган бўлиб, уларни касаллик билан аҳамиятли боғлиқлигини аниқламаган [17]. C. Forleo ва ҳаммуаллифлар эса италия популяциясида ADRB2 генининг Arg16 ва Gln27 аллели СЮЕ ривожланиш эҳтимоли камлигини исботлаган [23]. L.E.Wagoner ва ҳаммуаллифлар СЮЕ мавжуд беморларда жисмоний юктамаларга чидамлиликни ўрганганда Arg16/Glu27 полиморфизм

ташувчиларда у юқори, Gly16/Gln27 ташувчиларда эса унинг пастлиги аниқланган [54]. N.Sotoodehnia ва ҳаммуаллифлар Gln27 гомозигот беморларда Arg16Gly ташувчиларга қараганда тўсатдан ўлим ҳолати хавфи юқорилигини аниқлаган [48]. D.M.Kaye ва ҳаммуаллифлар ADRB2нинг Arg16 полиморф маркери ташувчиларда Arg/Gly ва Gln/Gln ташувчиларга қараганда юрак қисқаришлар сони ва норадреналин миқдори юқорилигини аниқлаган ва бу СЮЕ юзага келиши ҳамда ривожланиб боришида муҳим эканлигини исботлаб беришган [32]. S.B.Liggett ва ҳаммуаллифлар (1998) ўтказган тадқиқотда ADRB2 нинг Arg16Gly, Gln27Glu ва Thr164Ile полиморф маркерларини гуруҳларда учраш сони бир - биридан фарқ қилмаган, бироқ узоқ умр кўриш гетерозигот Ile164 аллели ташувчиларида гомозигот Thr164 аллел ташувчиларига қараганда камроқни ташкил этган. L.E.Wagoner ва ҳаммуаллифлар (2000) ўтказган тадқиқотда СЮЕ мавжуд беморларда жисмоний юктамаларга чидамлилик Ile164 ва Gly16 аллелини ташувчиларда Thr164 ва Arg16 аллели гомозигот ташувчиларига қараганда пастлиги аниқлаган.

α 1- адренергик рецепторлар (ADRA1) гени – турли хромосомаларда жойлашган. Юракда α 1A ва α 1B рецепторлари фаолият юритади. Тадқиқотларда ADRA1нинг α 1A рецепторини кодловчи ген полиморфизмлари, жумладан Arg347Cys генотипини ташувчиларда рецепторлар сезгирлиги ўзгармаганлиги, Gly247Arg ташувчиларда эса ушбу рецепторлар сезгирлиги ошганлиги, Arg166Lys Val 311 Ile генотипларда рецепторлар фаолиги пасайиши аниқланган бўлиб, СЮЕ юзага келишига боғлиқлиги топилмаган [12]. ADRA1B генининг Arg492Cys полиморф маркери европалик ва афроамерикаликларда учраш сони турлича бўлган, бироқ АГ билан ҳар иккала гуруҳда ҳам боғлиқлик аниқланмаган [7].

α 2- адренергик рецепторлар (ADRA2) гени полиморфизми нерв охирлари пресинаптик мембранасида норадреналин ажралиб чиқишини ўзгартиради. ADRA2 рецепторларини α 2A ва α 2C типлари мавжуд бўлиб, уларни оддий генлар кодлайди. ADRA2 нинг α 2A рецепторлари гени полиморфизминини (Asn251Lys) СЮЕда юракнинг функционал ҳолати билан ҳамжиҳатлиги аниқланган, масалан, Lys251 ташувчи СЮЕ мавжуд беморларда норадреналин ажралиб чиқишини камайиши ҳисобига симпатoadrenal тизим ҳужуми ҳисобига юрак - қон томир тизими камроқ шикастланган. ADRA2 нинг α 2C рецепторлари гени полиморфизми ҳисобланган Del 322-325 африкаликларда европаликларга қараганда 10 баробар кўп учраши аниқланган бўлиб, Small ва ҳаммуаллифлар (2002) томонидан ушбу маркер гомозигот ҳолатида СЮЕ ривожланиш хавфини 5 баробарга оширганлигини қайд этилган. AP гени полиморфизминини СЮЕ билан боғлиқлигини келажакда ўрганишни давом эттириш касалликни эрта аниқлаш, муқобил дори воситаларини монанд танлаш ва уни самарали профилактикасини таъминлашда янги истиқболлар очади.

Яллиғланиш олди цитокинлари СЮЕ нинг юзага келиши ва ривожланиб боришида муҳим рол ўй-

найди. Улардан α – ўсма некроз омили (α -ЎНО) энг кўп ўрганилган. Ушбу цитокинорганизмда қон томирлар эндотелийсифаолиятини бузилиши, миокард гипертрофияси ва унинг қисқарувчанлигини пасайишига олиб келади [27]. Ўтказилган тадқиқотда α -ЎНО генининг G-308A полиморф маркерининг GG генотиби ёки G аллели, интерлейкин – 1 генининг C + 3953T полиморф маркерини C/C генотиби ёки C аллели (Шилов С.Н., 2011), интерлейкин – 6 генининг 174 G/C полиморфизмини GG гомозигот генотиби, трансформацияловчи ўсиш омилининг +869 T/C полиморфизми TT генотиби ҳамда +915 G/C полиморфизмининг C аллели СЮЕ кечишида унинг нохуш асоратлари юзага келишини англлатувчи хабарчи эканлиги аниқланган [9,11].

Юрак-қон томир тизими касалликлари, жумладан СЮЕ ривожланишида бошқа генлар ҳам иштирок этади. Уларнинг полиморф маркерлари махсулотлари миокард ремоделланиши, яллиғланиш, хужайралар аро маълумотлар ўзатилиши ва оксидатив стрессни олдини олишда қатнашади. Уларга ангиотензин II ни алтернатив йул билан ҳосил бўлишига маъсул бўлган юрак химазаси ва NO синтезини таъминловчи эндотелиал – NO – синтетаза генлари киради [7]. Юракдаги химаза гени (ЮХГ) химаза ферментини кодлайди, ушбу фермент таъсирида юракда маҳаллий ангиотензин II ни 75 – 80% синтезланади. Ўтказилган тадқиқотларда ушбу фермент буйрак тўқимасида ҳам топилган бўлиб, у ерда ангиотензин I дан ангиотензин II ҳосил бўлишини 50% ушбу фермент улушига тўғри келганлиги аниқланган [2]. ЮХГ нинг A(-1903)G полиморфизми МИ ва юрак ремоделланиши билан ҳамжиҳатлиги ўтказилган тадқиқотларда аниқланмаган, бироқ гипертрофик кардиомиопатия билан оғриган беморларда ушбу полиморф маркернинг A аллели кўпроқ учраганлиги эътироф этилган (J.R.Ortlepp ва бошқалар, 2002). Хитой популяцисиди ушбу полиморф ген билан АГ ўртасида боғлиқлик аниқланмаган [7].

Эндотелиал-NO - синтетаза (NOS) гени - NO- синтетаза ферментини кодлайди. Ушбу ферментнинг 3 хил шакли мавжуд бўлиб, уларни NOS1 ва NOS3 генлари бош мия, нейронлар ва томирлар эндотелийсиди, NOS2 гени макрофагларда NO-синтетаза ферменти синтезланишини таъминлайди. Юрак қон томир касалликлари келиб чиқишида NOS3 генининг қон томирлар эндотелийсиди ишлаб чиқиладиган ферменти муҳим рол ўйнайди. Ген 26 экзондан ташкил топган бўлиб, унинг кўплаб полиморфлари аниқланган. Уларда 3 таси қатор тадқиқотларда ўрганилган: биринчиси бирнуклеотидли аминокислотали полиморфизм (298 аминокислота занжирида глютамин ёки аспарагин кислота қолдиғи) – 7 экзонда жойлашган, иккинчи полиморфизми (eсNOS4a/4b) 4 интронда жойлашган бўлиб, унинг 2 та аллели (4a ва 4b) мавжуд ва учинчи полиморфизми геннинг промотор зонасининг 786 ҳолатида жойлашган (T/C) [7]. Қон зардобиди нитрат ва нитритлар миқдори 4b/4b генотипини ташувчиларда 4a/4a ташувчиларга қараганда 25% га юқорилиги аниқланган. Шу сабабли 4a/4a генотиби ташувчиларда юрак -қон то-

мир касалликлари, жумладан атеросклероз ва ЮИК ривожланиши эҳтимоли юқори ҳисобланади [3]. NOS3 генининг биринчи полиморфизми Asp298 аллелини ташувчиларда АГ, МИ ва мия қон томир касалликлари ривожланиш хавфи юқорилиги ва СЮЕ фенотиплари шаклланиши билан ўзаро боғлиқлиги аниқланган [4,5,38].

Маълумки, цитоплазма мембранасида жойлашган G – оқсиллар (GRK – G-proteinreseptorkinases) ташқи муҳитнинг ҳар қандай таъсирларини хужайра ичкарасига етказиб беради. Унинг экспресияси, тузилмавий таркибини қисман ўзгариши ташқи таъсирни хўжайра ичига самарали тарзда етказилмаслигига, патологик ҳолатларни ривожланишига олиб келиши мумкин. Унинг бир нечта шакллари мавжуд бўлиб, улардан 2 ва 5 изо шакли миокардда кўп учрайди. 5 – GRK нинг Gln41Leu полиморфизми таъсирида β 1- адренорецепторларнинг сезгирлик ошиши, таъсирларни қабул қилишини камайиши юзага келади [35,56]. Ўтказилган тадқиқотда полиморф маркернинг Leu41 аллели организмни катехоламинларнинг ноҳўя таъсиридан ҳимоя қилиши ва бу аллелнинг гомо – гетерозигот ҳолатда учраши СЮЕ мавжуд беморларнинг юрак трансплантациясиз кўпроқ умр кўришига сабаб бўлганлиги аниқланган [18,20]. GRK нинг таркибий қисмлари (α , β , γ) таъсирида хужайра ичидаги мувозанатни сақловчи оқсилларни фаоллаштириши ёки уларни фаолиятини қамал қилиши мумкин. Шу сабабли G – оқсилларни кодловчи генлар полиморфизмини аниқлаш, юрак - қон томир касалликлари билан ҳамжиҳатлигини ўрганиш муҳим ҳисобланади [12]. Дарҳақиқат, СЮЕ ни даволашда буюрилган дори воситаларини таъсирини нишон аъзоларига етказилишида иштирок этувчи G – оқсилларни генлар полиморфизми ҳисобига таркибий ўзгарганлигини аниқлаш дори воситаларини муқобил миқдорларини танланишида муҳим рол ўйнайди.

Юқоридагилар каби бир нечта генлар ўрганилган бўлиб, улардан: брадикинин рецептори генининг (+9) аллели чап қоринча ўлчовлари билан боғлиқлиги (D.Brull ва хаммуаллифлар, 2001); супероксиддисмутаза генининг Ala16Val полиморф маркери Val аллели дилатацион кардиомиопатия билан боғлиқлиги (S.Hiroi ва хаммуаллифлар, 1999); тромбоцитларни фаоллаштирувчи омил генининг G994T полиморф маркери T аллели дилатацион ва гипертрофик кардиомиопатия билан боғлиқлиги аниқланган (Y.Yamada ва б., 2001). Хемокин 2 рецепторлари генининг Val64Ile полиморф маркери Ile аллели (J.R.Ortlepp ва хаммуаллифлар, 2003), аполипротеин E генининг e4 аллели, аденозин монофосфат дезаминаза генларини ЧҚР ва СЮЕ билан ҳамжиҳатлиги аниқланган (H.Yilmaz ва б., 2001). Организм геноми мувозанатини таъминлашда P53 оқсили муҳим рол ўйнайди. ДНК шикастланганда P53 оқсили тўпланиб, ДНК репликациясига то унинг репарацияси тугамагунча йўл қўймайди, агар ДНК репарацияси содир бўлмаса, у апоптоз механизми ни ишга туширади [8]. Апоптоз кўплаб касалликлар, жумладан СЮЕ патогенизида муҳим ўрин тутишини

эътиборга олсак, P53 оқсиллини кодловчи TP53 гени касалликнинг хабарчи генларидан бири бўлиши мумкин. Бу эса келажақда ушбу генга боғлиқ илмий излашишларни давом эттириш лозимлигини талаб этади.

2002 йилга қадар номзод генларни аниқлашда эпидемиологик генетик таҳлил (асосан битта хромосомада жойлашган наслдан – наслга ўтувчи генлар) дан фойдаланилган. Кейин касалликни ривожланишида генлар мажмуасини аниқлаш мақсадида амалиётда тўлиқ геномли тадқиқот (инглизча, genome-wide association studies, GWA study, GWAS), яъни организмнинг генотипи ва фенотипик белгилар мажмуасини аниқлашга қаратилган биологик текширувдан фойдаланила бошланди [19,57]. Бу бир нуклеотидли полиморфизм (инглизча, single-nucleotide polymorphism, SNP) билан касалликнинг ўзаро боғлиқлиги, яъни касалликка мойилликнинг асосланган генетик хавф омилларини аниқлаш, касалликнинг профилактикаси ва даволашнинг янги стратегик йўналишларининг биологик асосларини яратишдан иборатдир [16,51]. GWAS бир ёки бир нечта жойлашган жойи аниқ бўлган генларни текширишдан фарқ қилиб, у ДНК кетма - кетлигини тўлиқ текширади. Бунда аввалдан генетик вариантлар жойлашиши тўғрисидаги маълумот бўлмайди, балки генетик хавф омилларларни ифодаловчи маълум бир касалликларда кўп учрайдиган генлар полиморфизми ва аллеллари мажмуасини аниқлайди ва бу мажмуа касаллик билан боғлиқ деб эътироф этилади [19]. Бироқ ушбу текширувнинг қатор камчиликлари мавжуд, жумладан учраш сони 5% дан кам, лекин СЮЕ ривожланишида аҳамиятли бўлган SNPлар текширув дизайнидан четлаштирилиши, аниқланган полиморфизмлар аксарият ҳолатларда генлар орасида ёки интронда жойлашганлиги сабабли функционал генетик вариантни аниқ кўрсатмаслиги, текширув учун танланган одамлар сони ва СЮЕ нинг турли сабаблар ҳисобига ривожланиши касаллик ривожланишига мойиллик туғдирувчи генлар жойлашланишини аниқлашда қийинчилик юзага келиши кабилардир [19,44]. Яқинда ўтказилган GWAS текширувда 20000 дан ортиқ субъектларнинг 2,4 миллион SNP лари ўрганилганда убиквитин – махсус пептидаза 3 (USP3) гени европа популяциясида, likedomains 3 (LRIG3) африкаликларда систолик СЮЕ билан боғлиқлиги маълум бўлди [40,47]. Яна бир нечта генлар мажмуасини ЧҚ дисфункциясини ифодаловчи В типдаги натрийуретик пептид ферменти билан ҳамжиҳатлиги аниқланди [19]. Шу тариқа сўнгги йилларда ўтказилган GWAS текширувларида қатор касалликлар, жумладан юрак-қон томир касалликлари [33,42], ЮИК [10,46], МИ [34] кабилар учун мойиллик туғдирувчи генлар, қандли диабет [21,36,52], дислипидемия [49] ва АГ [22] учун хавф омилларини англатувчи полиморф маркерлар мажмуаси аниқланди.

Сўнгги йилларда тадқиқотчилар номзод генларни аниқлашда эпигенетикага алоҳида эътибор бермоқда. Эпигенетика ДНК кетма - кетлиги бузилмаган ҳолда генлар экспрессияси ёки хужайралар фенотипини ўзгартирадиган механизмларни ўрганади.

Эпигенетик жараёнлар ривожланиш механизмига кўра, 4 га: ДНК метилланиши, гистонлар модификацияси (ацетилланиш ва метилланиш), хроматинларни АТФ га боғлиқ ремоделланиши ва кодламайдиган РНК (микро РНК) ёрдамида мувозанатни таъминлашга бўлинади. Сўнгги 10 йилликда ўтказилган тадқиқотларда СЮЕ юзага келиши ва кечиши бўйича аниқ маълумотларга эга бўлишда эпигенетика муҳим рол ўйнаши аниқланди [43]. Бироқ, ўз жавобини топмаган қатор саволлар ҳам мавжуд бўлиб, улардан бири эпигеномнинг ташқи муҳит (чекиш, стресс, парҳез ва шу кабилар) таъсирида қандай ўзгариши ва СЮЕ да нишон аъзолари шикастланишида эпигенетик жараёнлар иштирокини салмоғи қандай? Бу каби саволларга келажақда ўтказиладиган тадқиқотларда жавоб топилишига умид боғлаймиз.

Шундай қилиб юқорида келтирилган адабиётлар шарҳидан хулоса қилсак, ўтказилган тадқиқотлардан олинган маълумотлар турлича бўлиб, ҳар хил популяция учун касаллик юзага келишида аҳамиятли – номзод генлар бир биридан бирмунча фарқ қилади. Ушбу фарқ беморлар танланишидаги мезонлар, текширув дизайни, СЮЕ нинг этиологияси ва клиник фенотиплари, жалб этилган беморларнинг сони, этник фарқи ва турмуш тарзи (хавф омилларидан эҳтиётгарлик) ҳамда экология таъсирида генлар мутациясидаги ўзгаришлар билан ҳам боғлиқ бўлиши мумкин. Шу сабабли касалликнинг ҳар бир фенотиплари юзага келишида номзод генлар мажмуасини аниқлаш, уларнинг касаллик патогенезидаги иштирокини тиббий биологик асослаш, даволашда тавсия этилган дори воситалари орасида муқобил гуруҳларни танлаш, касалликнинг самарали профилактикасини таъминлаш ва унинг нохуш оқибатларини олдини олишда муҳим аҳамият касб этади.

Адабиётлар

1. Бражник В. А. Изучение ассоциации полиморфизма генов бета-адренорецепторов с уровнем артериального давления и развитием гипертрофии миокарда у больных гипертонической болезнью / В. А. Бражник, Л. О. Минушкина, Д. А. Затеищиков // Рос. мед. журн. - 2010. - № 5. - С. 11–16.
2. Карпова, Н.Ю., Шостак, Н.А., Рашид, М.А. et al. Кальцинированный аортальный стеноз. - 2011, Медиа Сфера: Москва. р. 126.
3. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз. - 2009, ГОЭТАРМедиа: Москва. р. 272.
4. Мареев, В.Ю., Агеев, Ф.Т., Арутюнов, Г.П., Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр)// Сердечная недостаточность. - 2007. - Т. 39. № 1. - С. 4 –41.
5. Мареев, В.Ю., Агеев, Ф.Т., Арутюнов, Г.П., Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Журнал Сердечная недостаточность. - 2013. - Т. 14. № 7(81). - С. 3794–72.
6. Минушкина Л.О., Горшкова Е.С., Бровкин А.Н. и др. Ассоциация генов бета-адренорецепторов, коннексина-40 и калиевого канала kсnh2 с гипертрофией миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью // Кремлевск. мед. клин. вестн. - 2010. - №2. - С. 26–30.
7. Носиков В.В., Молекулярная генетика артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом/В кн.: Сахарный диабет и артериальная гипертензия, ред., Москва: 000 “Медицинское информационное агентство”, -2006. - С. 70 – 98.
8. Спицина, Е.В., Якунина, Н.Ю., Чудакова, Д.А. et al., Ассо-

- циация полиморфных маркеров Pro72Arg и C(-594)CC гена TP53 с диабетической полинейропатией при сахарном диабете типа 1 в 431 русской популяции г.Москвы // Молекулярная биология. - 2007. - Т. 41. № 6. - С. 989 – 993.
9. Шилов С.Н. Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: клинико-генетические механизмы развития и возможности улучшения ранней диагностики, профилактики и медикаментозной терапии: Автореф. дис... д-ра мед. наук. 14.01.05, 14.03.03. – Томск, 2011. - 50с.
10. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease // *Nat Genet.* - 2011. - Vol. 43; №4. - P. 339 – 44.
11. Adamopoulos S, Kolokathis F, Gkouziouta A, et al. Cytokine gene polymorphisms are associated with markers of disease severity and prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Cytokine.* - 2011. – Vol. 54. – P. 68–73.
12. Alves, A.J., Eynon, N., Oliveira, J. et al., RAAS and adrenergic genes in heart failure: Function, predisposition and survival implications // *World J Cardiol.* - 2010. - Vol. 2. №7. - P.187–97.
13. Bleumink G.S., Schut A.F., Sturkenboom M.C. et al. Genetic polymorphisms and heart failure // *Genet Med.* - 2004. - Vol. 6. №6. - P.465 –74.
14. Braunwald E. Heart failure // *JACC Heart Fail.* - 2013. -Vol.1. №1. - P.1-20.
15. Busiahn A., Li G.H., Faulhaber H.D. et al. Beta-2-adrenergic receptor gene variations, blood pressure and heartsize in normal twins // *Hypertension.* -2000. - Vol. 35. - P.555–603.
16. Bush W. S., Moore J. H. Chapter 11: Genome-wide association studies. (англ.) // *Public Library of Science for Computational Biology.* - 2012. - Vol. 8. №12. - P. e1002822.
17. Covolo L., Gelatti U., Metra M. et al. Role of $\beta 1$ - and $\beta 2$ - adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 15341–541.
18. Cresci S., Kelly R.J., Cappola T.P. et al. Clinical and genetic modifiers of long-term survival in heart failure // *J Am Coll Cardiol.* -2009. - Vol. 54. №5. - P.432– 44.
19. Deng A.Y., Genetics of systolic and diastolic heart failure // *J. Hypertens.* - 2015. - Vol. 33. №1. - P.3 –13.
20. Dorn G.W., 2nd, Genetics of common forms of heart failure // *Curr Opin Cardiol.* - 2011. - Vol. 26. №3. - P.204– 8.
21. Dupuis J., Langenberg C., Prokopenko I. et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk // *Nat Genet.* - 2010. - Vol. 42. №2. - P.105 –16.
22. Ehret G.B., Munroe P.B., Rice K.M. et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk // *Nature.* - 2011. - Vol. 478 (7367). - P.103 –9.
23. Forleo C., Resta N., Sorrentino S. et al. Association of β -adrenergic receptor polymorphisms and progression to heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am. J. Med.* - 2004. - Vol. 117. - P. 451– 458.
24. Funck-Brentano C., van Veldhuisen D.J., van de Ven L.L et al. Influence of order and type of drug (bisoprolol vs. enalapril) on outcome and adverse events in patients with chronic heart failure: a post hoc analysis of the CIBIS-III trial // *Eur J Heart Fail.* - 2011. – Vol.13. №7. – P.765 –72.
25. F. Rochais, J.P. Vilardaga, V.O. Nikolaev, M. Bunemann, M.J. Lohse, S. Engelhardt Real-time optical recording of beta1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol // *J. Clin. Invest.* - 2007. - Vol.117. – P. 229 – 235.
26. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* - 2014. - Vol. 129. №3. - P.28 – 292.
27. Gullestad L, Ueland T, Vinge LE, et al. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers // *Cardiology.* - 2012. – Vol.122. – P.23 – 35.
28. Heckbert S.R., Hindorff L.A., Edwards K.L. et al. $\beta 2$ - Adrenergic receptor polymorphisms and risk of incident cardiovascular events in the elderly // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 2021–2024.
29. Heather M. Davis, Julie A. Johnson. Heart Failure Pharmacogenetics: Past, Present and Future // *Curr Cardiol Rep.* – 2011. – Vol.13. №3. – P.175 –184.
30. Iaccarino G., Lanni F, Cipolletta E. et al. The Glu27 allele of the beta2 -adrenergic receptor increases the risk of cardiac hypertrophy in hypertension // *J. Hypertens.* - 2004. - Vol. 22. №11. - P.2117–2122.
31. Jaillon P, Simon T. Genetic polymorphism of b2 -adrenergic receptor and mortality in ischemic heart disease // *Therapie.* - 2007. - Vol. 62. - P. 1–7.
32. Kaye D.M., Smirk B., Williams C. et al. β [beta]-Adrenoceptor genotype influences the response to carvedilol in patients with congestive heart failure // *Pharmacogenetics.* - 2003. - Vol. 3. - P. 379 –382.
33. Kathiresan S., Srivastava D. Genetics of human cardiovascular disease // *Cell.* - 2012. - Vol. 148. №6. - P.1242–57.
34. Kathiresan S., Voight B.F., Purcell S. et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants // *Nat Genet.* - 2009. - Vol. 41. №3. - P.334– 41.
35. Liggett S.B., Cresci S., Kelly R.J. et al. A GRK5 polymorphism that inhibits beta-adrenergic receptor signaling is protective in heart failure // *Nat Med.* - 2008. - Vol. 14. №5. - P.510 –17.
36. Lopes L.R., Elliott P.M. Genetics of heart failure // *Biochim Biophys Acta.* - 2013. - Vol. 1832. №12. - P.2451– 61.
37. M. Petersen, J.T. Andersen, B.R. Hjelvang, K. Broedbaek, S. Afzal, M. Nyegaard, A.D. Borglum, S. Stender, L. Kober, C. Torp-Pedersen, H.E. Poulsen Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and mortality in carvedilol-treated chronic heart failure patients // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2011. - №71. – P.556 –565.
38. McNamara D.M., Holubkov R., Postava L. et al. Effect of the Asp298 variant of endothelial nitric oxide synthase on survival for patients with congestive heart failure // *Circulation.* - 2003. - Vol.107. №12. - P.1598 – 602.
39. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur J Heart Fail.* - 2012. - Vol.14. №8. P.803 – 69.
40. Morrison A.C., Felix J.F., Cupples L.A. et al. Genomic variation associated with mortality among adults of European and African ancestry with heart failure: the cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology consortium // *Circ Cardiovasc Genet.* - 2010. - Vol.3. №3. - P.2485 – 5.
41. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation.* - 2015. – Vol.131. №4. – P. 434 – 41.
42. O'Donnell, C.J., Nabel, E.G., Genomics of cardiovascular disease // *N Engl J Med.* - 2011. - Vol. 365. №22. - P.2098 –109.
43. Papait R., Greco C., Kunderfranco P. et al. Epigenetics: a new mechanism of regulation of heart failure? // *Basic Res Cardiol.* - 2013. - Vol.108. №4. - P.361– 67.
44. Pearson T.A., Manolio T.A. How to interpret a genome-wide association study // *JAMA.* - 2008. - Vol. 299. №11. - P.1335–1344.
45. Ponikowski P, Voors A., Anker S. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2016 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur J Heart Fail.* - 2016. - Vol 18. - P. 891–975.
46. Schunkert H., König I.R., Kathiresan S. et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease // *Nat Genet.* - 2011. - Vol.43. №4. - P.333 –338.

47. Smith N.L., Felix J.F., Morrison A.C. et al. Association of genome-wide variation with the risk of incident heart failure in adults of European and African ancestry: a prospective meta-analysis from the cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology (CHARGE) consortium // *Circ Cardiovasc Genet.* - 2010. - Vol.3.№3. - P.256 – 66.
48. Sotoodehnia N., Siscovick D.S., Vatta M. et al. β_2 - Adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death // *Circulation.* - 2006. - Vol.113. - P. 1842 –1848.
49. Teslovich T.M., Musunuru K., Smith A.V. et al., Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids // *Nature.* - 2010. - Vol.466. №7307. - P.707–13.
50. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. A review of sympathetic nervous system changes in heart failure that also addresses adrenergic receptor polymorphisms and their impact on response to pharmacotherapy // *J Am Coll Cardiol.* - 2009. - Vol. 54. - P.1747 –62.
51. Utkin L.V., Zhuk Y.A., A Genome-Wide Association Study using Pairwise Comparison Matrices (англ.) // *SPIIRAS Proceedings.* - 2016. - Vol. 4, №47. - P. 225 – 229.
52. Voight B.F., Scott L.J., Steinthorsdottir V. et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis // *Nat Genet.* - 2010. - Vol.42. №7. - P.579–89.
53. Wallerstedt S.M., Eriksson A.L., Ohlsson C. et al. Haplotype association analysis of the polymorphisms Arg16Gly and Gln27Glu of the adrenergic 2-receptor in a Swedish hypertensive population // *J. Hum. Hypertens.* - 2005. - Vol. 19. - P.705–708.
54. Wagoner L.E., Craft L.L., Singh B. et al. Polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure // *Circ. Res.* - 2000. - Vol. 86. - P.834 – 840.
55. Wagoner L.E., Craft L.L., Zengel P. et al. Polymorphisms of the beta1- adrenergic receptor predict exercise capacity in heart failure // *Am Heart J.* - 2002. - Vol.144.№5. - P.840 –46.
56. Wang J., Luben R., Khaw K.T. et al. Dietary energy density predicts the risk of incident type 2 diabetes: the European Prospective Investigation of Cancer (EPIC)-Norfolk Study // *Diabetes Care.* - 2008. - Vol.31.№11.- P.2120 –25.
57. Velagaleti R.S., O'Donnell C.J., Genomics of heart failure // *Heart Fail Clin.* - 2010. - Vol.6. №1. - P.115 –24.

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ РИВОЖЛАНИШИДА НЕЙРОГУМОРАЛ ОМИЛЛАР ГЕНЛАРИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ТУТГАН ЎРНИ

Гадаев А.Г., Қурбанов А.К., Тўрақулов Р.И.

Сурункали юрак етишмовчилигининг турли фенотиплари юзага келишида номзод генлар мажмуасини аниқлаш тўғрисида сўнги замонавий маълумотлар ёритилган. Касаллик патогенезида ген полиморфизмининг иштирокига асосланган ҳолда даволашда тавсия этилган дори воситаларининг муқобил гуруҳларини танланиши касалликнинг самарали профилактикасини таъминлаш ва нохуш оқибатларини олдини олишида муҳим аҳамият касб этиши таъкидланган.

Калит сўзлар: сурункали юрак етишмовчилиги, фенотиплар, номзод генлар, ген полиморфизми.

