

12. Salopuro T, Pulkkinen L, Lindström J, et al. Genetic variation in leptin receptor gene is associated with type 2 diabetes and body weight: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(10):1245-1251. doi:10.1038/sj.ijo.0803024
13. Shabana S, Hasnain S. Association of LEPR Q223R polymorphism with obesity and lipid profile in Pakistani population. *Iran J Public Health*. 2016;45(4):491-492.
14. Yang MM, Wang J, Fan JJ, et al. Variations in the obesity gene LEPR contribute to risk of type 2 diabetes mellitus: evidence from a meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2016;2016:5412084. doi:10.1155/2016/5412084

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616. 12-008.331.1 : 664.41 : 577.21 (575.172)

ОРОЛБЎЙИ АҲОЛИСИДА АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ РИВОЖЛАНИШИНING МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ТАМОЙИЛЛАРИ

Атаниязов Х.Х.¹, Хамидуллаева Г.А.²

¹Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази
Қорақалпоғистон Республика худудий филиали, Нукус ш.,

²Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази,
Тошкент ш.

РЕЗЮМЕ

Впервые проведено масштабное молекулярно-генетическое исследование по изучению генетического фактора риска развития артериальной гипертензии у жителей Приаралья. Исследование доказало, что артериальная гипертензия развивается в связи с генами ADD1 и GNB3, которые контролируют задержку соли и воды в организме. Установлено, что население Приаралья с гетерозиготным генотипом GT полиморфизма G460T гена ADD1 имеет низкий риск развития артериальной гипертензии, а население с генотипом TT полиморфизма C825T гена GNB3 или хотя бы одним аллелем T имеет высокий риск развития артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, молекулярно-генетические исследования, генетический фактор риска, ген, геном, полиморфизм, генотип, фенотип, аллель.

SUMMARY

For the first time, a large-scale molecular genetic study was conducted to study the genetic risk factor for the development of arterial hypertension in residents of the Aral Sea region. The study proved that arterial hypertension develops in connection with the genes ADD1 and GNB3, which control the retention of salt and water in the body. It was established that the population of the Aral Sea region with the heterozygous genotype GT of the G460T polymorphism of the ADD1 gene has a low risk of developing arterial hypertension, and the population with the genotype TT of the C825T polymorphism of the GNB3 gene or at least one T allele has a high risk of developing arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, molecular genetic research, genetic risk factor, gene, genom, polymorphism, genotype, phenotype, allele.

КИРИШ

Артериал гипертензия (АГ) замонамизнинг энг муҳим ижтимоий-тиббий муаммосидир. Касаллик юрак кон-томир касалликлари (ЮҚТК) асоратларидан ўлимнинг етакчи омилларидан бири бўлиб, сайёрамиз аҳолисининг учдан бирида ташхис қилинади ва ҳар йили деярли 7 миллион инсоннинг ўлимига сабаб бўлади. АГ билан хасталанган беморларда кон босимининг нотўғри назорати ЮҚТК хавфининг сезиларли ошиши билан бирга кечади [4].

Оролбўйи аҳолиси орасида ўтказилган тадқиқот натижалари, катта ёшдагилар орасида юрак кон-то-

мир хавфининг асосий омилларидан бири сифатида АГнинг кенг тарқалганлигини кўрсатди ва бу кўрсаткич 42%ни ташкил этди [2]. АГ ва унинг асоратларини ривожланиши хавф омиллари билан узвий боғлиқ бўлиб, уларга: кам жисмоний фаоллик, семизлик, липидлар алмашинувининг бузилиши, чекиш, спиртли ичимликлар ва ош тузини хаддан ташқари истеъмол қилиш киради [5]. Кўп мамлакатларда ош тузи истеъмолини камайтиришга қаратилган тавсиялар ва парҳез дастурларига қарамай, аҳоли ўртасида ош тузини истеъмол қилиш кўпинча тавсия этилган миқдордан (қунига 5 граммдан кўп бўлмаган туз ис-

теъмоли) ошади [6]. Бирок, барча беморларда ҳам истеъмоли қилинадиган ош тузи миқдорини ошириш қон босимни кўтарилишига олиб келмайди. Бу ўз навбатида тузга сезгир АГ фенотипининг ривожланишида генетик жиҳатдан мойиллик борлигидан далolat беради.

Тузга сезувчанлик жинсга, ёшга, ирққа ва ирсий мойилликларга боғлиқ бўлади [6]. Одамларда туз сезувчанлигига мойил бўлган баъзи генлар аллақачон аниқланган. Бир қатор илмий тадқиқотларда альфа-аддуцин (ADD1) гени G460T полиморфизмининг мутацияси японияликларда тузга сезувчан ва кам ренинли АГ ривожланишига олиб келиши аниқланган [3]. Бундан ташқари, тузга сезувчан АГ буйрак Na⁺/H⁺ ташувчиси фаоллигини сезиларли даражада оширишга ёрдам берадиган G оксил гени (GNB3)нинг β-3 суббирлигининг TT варианты (C825T полиморфизми) мавжудлигида кузатилади.

Геном бўйича ўтказилган Европа кардиологлар жамияти тадқиқотларида ЮҚТК билан боғлиқ юзлаб генетик вариантлар аниқланди [7]. Аммо, бу далилларни Оролбўйи минтақаси аҳолисида мос келиши бўйича йирик молекуляр-генетик тадқиқот ҳали ўтказилмаган.

Орол денгизининг қуриши оқибатида атрофмуҳитга кальций, натрий, хлор минералларининг организм учун заҳарли бўлган тузли бирикмалари кўплаб тарқалмоқда. Организмга сув, ҳаво ва озик-овқат билан кирган тузлар тузга сезувчан АГни ривожланишига сабаб бўлади [1]. Бу эса, ўз навбатида, ҳаво ва сувдаги туз миқдори кўп бўлган Оролбўйи ҳудудидаги аҳолида, тузга сезувчан АГ фенотипининг ривожланишида генетик хавф омилларнинг аҳамиятини ўрганишни тақозо қилади.

ТАДҚИҚОТ МАҚСАДИ

Оролбўйи аҳолисида АГ ривожланишининг молекуляр-генетик тамойилларини ўрганиш.

ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛИ ВА УСУЛЛАРИ

Илмий тадқиқот Қорақалпоғистон Республикаси Эллиқалъа туман тиббиёт бирлашмасига қарашли оилавий поликлиника (ОП)ларда АГ ташҳиси қўйилган 40-70 ёш оралиғидаги 1021 нафар беморда ўтказилди. Шундан, 627 нафарни (61,4%) аёллар ва 394 нафарни (38,6%) эркаклар ташкил қилди. Беморларнинг ўртача ёши 57,68±8,06 ёш, АГ давомийлиги 7,88±3,35 йилга тенг бўлди.

Барча беморлар клиник ва лаборатор-инструментал текширувлардан ўтказилди. Ош тузига таъм сезиш бўсағаси (ОТТСБ) R. Xenkin усули ёрдамида аниқланди. ДНК экстракцияси ва молекуляр генетик тадқиқотлар учун веноз қон олинди. Генотиплаш реал вақт режимида SNP мултиплекс таҳлили орқали бир вақтда альфа-аддуцин гени (ADD1) G460T полиморфизми, G-оксили гени (GNB3)нинг C825T полиморфизмларини аниқлаш орқали амалга оширилди. Бу генлар «гипертония» кардио-панелига кирган бўлиб, туз-сув ретенциясини бошқаришда иштирок этади. Полиморфизмларнинг генотиплари ва аллеллари

частоталарининг қиёсий таҳлили логистик регрессия таҳлили ва R дастурлаш тили ва SNPAssoc [8] пакетидан фойдаланган ҳолда амалга оширилди. Шу мақсадда ирсийланишининг кодоминант, доминант, овердоминант рецессив ва лог-аддитив моделларидан фойдаланилди. Аниқланган генотипларнинг клиник кўрсаткичлар билан боғланишининг ишончилигини баҳолаш генотиплар ва аллелларнинг ассоциацияси (SNP маркерлари) OR (ODDS RATIO) ёрдамида амалга оширилди, бунда имкониятлар нисбати асосий гуруҳда таъсир кўрсатиш имконияти сифатида аниқланган статистик кўрсаткич бўлиб, назорат гуруҳида таъсир қилиш имкониятига бўлинади (ишонч оралиғи CI (95%) билан ишлатилади). Таҳлилнинг барча турлари учун p<0,05 қийматлари статистик аҳамиятга эга деб ҳисобланди.

ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ ВА МУҲОКАМА

Тадқиқотнинг генетик қисми 715 нафар АГли беморни ўз ичига олди, уларнинг ўртача ёши 57,57±8,84 ёш, улардан 442 нафари (61,8%) аёллар ва 273 нафари (38,2%) эркаклардан иборат бўлди. АГ давомийлиги 8,38±2,94 йилга тенг бўлди. Назорат гуруҳи ўртача ёши 56,74±8,31 ёш бўлган 180 нафар амалда соғлом одамларни ташкил қилди. Шундан 50 нафари (27,7%) аёллар ва 130 нафари (72,3%) эркаклар жинсига мансуб бўлди. ОТТСБ беморларда 0,63±0,62%га, соғломлар гуруҳида эса 0,24±0,17%га тенг бўлди (p<0,05).

АГ билан оғриган беморлар орасида ADD1 генининг G460T полиморфизми тарқалишини ўрганишда 621 бемор ва 180 соғлом одамда генетик таҳлил ўтказилди. Гипертензия билан оғриган беморларда ADD1 генининг G460T полиморф маркерининг генотиплари ва аллелларининг қуйидаги тақсимоти аниқланди: G/G генотип 60,5%, G/T генотип 31,6% ва T/T генотип 7,9%. Беморлар орасида аллел тақсимоти G аллелини ташишнинг устунлигини кўрсатди: G аллели - 76,3%, T аллели - 23,7%. Соғлом одамлар орасида қуйидаги тақсимот қайд этилди: G/G генотип - 53,8%, G/T генотип - 40,6% ва T/T генотип - 5,6%. Соғлом шахслар орасида аллел тақсимоти: G аллели - 74,2%, T аллели - 25,8%. Назорат гуруҳида олинган маълумотлар Ҳарди-Вайнберг тақсимотида тўғри келди ($\chi^2=0.31$, p=0,57), аммо беморлар гуруҳида улар унга мос келмади ($\chi^2 = 4,47$, p = 0,03).

Турли генетик моделлар ёрдамида корреляция таҳлили натижалари ADD1 генининг G460T полиморфизми овердоминант моделга кўра АГ билан боғлиқлигини кўрсатди. Овердоминант моделда гетерозигот G/T генотипининг ташувчилари касаллик хавфини камайтиради. Бошқа мерос моделларига кўра ҳеч қандай ассоциация топилмади (p>0,05), (1-жадвал).

АГ билан оғриган беморларда GNB3 генининг C825T полиморфизми тарқалишини ўрганишда АГ билан касалланган 715 бемор ва 180 соғлом одамда генетик таҳлил ўтказилди. Соғломларда C825T полиморф маркерининг генотиплари ва аллелларининг

қуйидаги тақсимои аниқланди: Т/Т генотиби соғлом одамларнинг 3,9%, Т/С 45,0% ва С/С 51,1% да қайд этилган. Соғлом одамлар орасида аллел тақсимои соғлом гуруҳда С аллелининг ташилиши устунлигини кўрсатди: С аллели - 73,6%, Т аллели - 26,4%. Беморлар орасида генотиплар қуйидагича тақсим-

ланган: генотип Т/Т 11,6%, Т/С 49,1%, С/С 39,3%. Беморлар орасида аллел тақсимои қуйидагича бўлди: С аллели - 63,8%, Т аллели - 36,2%. Олинган маълумотлар Ҳарди-Вайнберг тақсимоиға иккала гуруҳда ҳам мос келди (назорат гуруҳи учун $\chi^2 = 2,79$, $p = 0,1$; беморлар гуруҳи учун $\chi^2 = 1,39$, $p = 0,24$).

1-жадвал

ADD1 генининг G460T полиморфизми учун ирсийланиш моделлари

Ирсийланиш моделлари	Аллеллар, генотиплар	Беморлар (n=621)	Соғлом (n=180)	AIC	p-value	OR	95% CI
Кодоминант модел	G/G	0.605	0.538			1.00	
	G/T	0.316	0.406		0.06767	0.69	0.49 - 0.98
	T/T	0.079	0.056	854.2		1.26	0.62 - 2.59
Доминант модел	G/G	0.605	0.538			1.00	
	G/T-T/T	0.395	0.461	855.0	0.11103	0.76	0.55 - 1.06
Рецессивмодел	G/G-G/T	0.921	0.945			1.00	
	T/T	0.079	0.056	856.4	0.27645	1.46	0.72 - 2.94
Овердоминантмодел	G/G-T/T	0.684	0.594	852.6		1.00	
	G/T	0.316	0.406		0.02598	0.68	0.48 - 0.95
Лог-аддитивмодел	0,1,2	0.800	0.732	856.9	0.42022	0.90	0.69-1.16

Турли хил генетик моделлар ёрдамида корреляция таҳлили натижалари GNB3 генининг C825T полиморфизми АГ хавфи билан боғлиқликни кўрсатди. Энг ишончли ассоциация кодоминант ва лог-аддитив

модел томонидан кўрсатилган, бу ерда Т/Т генотиби касаллик хавфини оширади ва доминант моделга кўра, камида битта Т аллелининг мавжудлиги (Т/Т ёки Т/С) ҳам хавфни оширади (2-жадвал).

2-жадвал

GNB3 генининг C825T полиморфизми учун ирсийланиш моделлари

Ирсийланиш моделлари	Аллеллар, генотиплар	Беморлар (n=715)	Назорат (n=180)	AIC	p-value	OR	95% CI
Кодоминант модел	C/C	0.391	0.511			1.00	
	C/T	0.491	0.450			1.39	0.98 - 1.96
	T/T	0.116	0.039	888.9	0.0004076	3.88	1.73 - 8.70
Доминант модел	C/C	0.393	0.511			1.00	
	C/T-T/T	0.607	0.489	849.3	0.0042781	1.61	1.16 - 2.24
Рецессив модел	C/C-C/T	0.884	0.961			1.00	
	T/T	0.116	0.039	891.0	0.0007075	3.25	1.47 - 7.15
Овердоминант модел	T/T-C/C	0.509	0.550	901.5		1.00	
	C/T	0.491	0.450		0.3258223	1.18	0.85 - 1.64
Лог-аддитив модел	0,1,2	0.799	0.201	888.9	0.0002269	1.64	1.25 - 2.15

Шундай қилиб, тадқиқотимиз натижасида Оролбўйи аҳолисида тузга сезувчан АГ ривожланишида туз-сув ретенциясини бошқарувчи генлар билан боғлиқ эканлиги исботланди. Na⁺/K⁺/ATФаза каналлари фаолиятини бошқарадиган ADD1 генининг G460T полиморфизми гетерозиготали GT генотиплари касаллик ривожланиш хавфини камайтириши аниқланди. Шунингдек, Na⁺/H⁺ ионлари фаолиятини назорат қиладиган GNB3 генининг C825T полиморфизми АГ хавфи билан боғлиқликни кўрсатди. Бунда Т/Т генотиби касаллик ривожланиш хавфини ошириши ва доминант моделга кўра, камида битта Т аллелининг мавжудлиги (Т/Т ёки Т/С) ҳам касаллик ривожланиш хавфини ошириши намоён бўлди. Оролбўйи аҳолисида АГ беморларда ОТТСБ кўп бўлишига қарамасдан (0,63±0,62%), ADD1 генининг G460T полиморфизми гомозиготали GG ва TT генотиплари, ҳамда GNB3 генининг C825T полимор-

физми Т аллели бўлган беморларда АГнинг тузга сезувчан тури ривожланганлиги маълум бўлди. Бу эса ўз навбатида ушбу геномли аҳолида АГнинг тузга сезувчан тури ривожланиш генетик хавфи юқори эканлигини кўрсатади. Айнан шу геномли беморларда, ҳамда соғломларда тузга чеклаш АГни самарали даволаш ва профилактика қилишда муҳим аҳамият касб этади.

ХУЛОСА

- Оролбўйи аҳолисида илк маротаба тузга сезгир АГ ривожланиш генетик хавф омилини ўрганиш бўйича йирик молекуляр-генетик тадқиқот ўтказилди.
- Тадқиқот натижасида, туз-сув ретенциясини бошқарувчи генларнинг Оролбўйи аҳолисида тузга сезгир АГ ривожланиш хавфига таъсир қилиши аниқланди.
- ADD1 генининг G460T полиморфизми гетеро-

зиготали GT генотипи бўлган Оролбўйи аҳолисида тузга сезувчан АГ касаллиги ривожланиш хавфини кам бўлиши тадқиқотимиз натижасида маълум бўлди.

4. GNB3 генининг C825T полиморфизми TT генотипи ёки камида битта T аллел бўлган Оролбўйи аҳолисида тузга сезувчан АГ ривожланиш хавфи кўп эканлиги аниқланди.
5. Илмий тадқиқотимиз натижалари, Оролбўйи аҳолисида тузга сезувчан АГ ривожланиш хавфини эрта башорат қиладиган “генетик хавф калькулятори”ни яратишга замин бўлади.

Ушбу илмий тадқиқотни ўтказишда амалий ёрдам берган Эллиққалъа туман тиббиёт бирлашмаси жамоасига муаллифлар ўз миннатдорчилигини билдиради. Манфатлар тўқнашуви кузатилмади.

АДАБИЁТЛАР

1. Атаниязов Х.Х. Орол бўйи аҳолисида асоратланган гипертензия касаллигининг ўзига хос кечиши ва клиник-генетик тамойиллари. Тиббиёт фанлари фалсафа доктори илмий даражасини олиш учун ёзилган диссертация. 2022 й. Тошкент. 16 в.
2. Атаниязов Х.Х., Фозилов Х.Ғ., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж. Орол денгизи минтақасидаги артериал гипертензиянинг молекуляр-генетик хусусиятлари. “Ўзбекистон кардиологияси” журнали, <https://doi.org/10.70626/3060-4850-2024-1-3-152-159>
3. Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж. ва бошқалар. Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной гипертензии. Монография. Ташкент. 2009г. 71 стр.
4. Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю., Рефрактерная артериальная гипертензия. Издательство “Атмосфера”, Москва, 2014г, 7 стр.
5. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Журнал Кардиология. 2014; 54 (10): 4–12 стр.
6. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Аляутдинова И.А. и др. Изучение генетической обусловленности развития солечувствительной артериальной гипертензии. Журнал медицинский алфавит. Медицинский алфавит №34/2017, том №2, Современная поликлиника. 33-38 стр.
7. Heribert Schunkert, Emanuele Di Angelantonio, Michael Inouye et al. Clinical utility and implementation of polygenic risk scores for predicting cardiovascular disease. European Heart Journal (2025) 46, 1372. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae649>