UDK: 616.12-008.331.1+576.32/.36

ARTERIAL GIPERTENZIYA RIVOJLANISHIDA MOLEKULYAR GENETIK BELGILARNING AHAMIYATINI BAHOLASH

Tojiboyev Tojiboy Alisherovich - mustaqil izlanuvchi
Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti (Farg'ona, O'zbekiston)
Musashayxov Umidjon Husanovich - t.f.d., dotsent
Andijon Davlat tibbiyot instituti (Andijon, O'zbekiston)
Xidoyatova Muxlisa Raxmatullayevna - t.f.d., dotsent
Toshkent tibbiyot akademiyasi (Toshkent, O'zbekiston)

Annotatsiya. *Maqolada arterial gipertenziya patogenezida molekulyar genetik omillarning o'rni o'rganildi. Tadqiqotga 17 nafar gipertenziyali bemor va 23 nafar sog'lom shaxs jalb qilindi. Ishtirokchilarning yoshi 21–44 yosh oralig'ida bo'lib, ularning 40 foizi ayollar, 60 foizi erkaklar edi. Genotiplashda keng tarqalgan genlar – AGT, ACE, NOS3, ADD1, GNB3, MTHFR va CYP11B2 lar tahlil qilindi. Natijalar arterial gipertenziya xavfini erta aniqlash va shaxsiylashtirilgan profilaktika uchun genetik tahlillar muhimligi maqolada batafsil yoritib o'tilgan.*

Kalit so'zlar: *molekulyar genetika, genetik belgilar, poligenik gipertenziya, monogenetik gipertenziya, genom farmakogenetika, shaxsiy tibbiyot, gen terapiyasi, epigenetika.*

ASSESSMENT OF THE SIGNIFICANCE OF MOLECULAR GENETIC MARKERS IN THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

Tojiboyev Tojiboy Alisherovich - independent researcher
Fergana Medical Institute of Public Health (Fergana, Uzbekistan)
Musashaykhov Umidjon Husanovich - D.M.Sc., associate professor
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)
Khidoyatova Mukhlisa Rakhmatullayevna - D.M.Sc., associate professor
Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

Annotation. *This article examines the role of molecular genetic factors in the pathogenesis of arterial hypertension. The study included 17 patients with hypertension and 23 clinically healthy individuals. The participants were aged between 21 and 44 years, with 40% women and 60% men. Widely studied genes such as AGT, ACE, NOS3, ADD1, GNB3, MTHFR, and CYP11B2 were analyzed for genotyping. The results emphasize the importance of genetic testing for early detection of hypertension risk and the development of personalized preventive strategies.*

Key words: *molecular genetics, genetic markers, polygenic hypertension, monogenic hypertension, genome, pharmacogenetics, personalized medicine, gene therapy, epigenetics.*

ОЦЕНКА ЗНАЧЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Тоджибоев Тоджибой Алишерович - независимый соискатель
Ферганского медицинского института общественного здоровья (Фергана, Узбекистан)
Мусашайхов Умиджон Хусанович - д.м.н., доцент
Андижанского государственного медицинского института (Андижан, Узбекистан)
Хидоятова Мухлиса Рахматуллаевна - д.м.н., доцент
Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В статье изучена роль молекулярно-генетических факторов в патогенезе артериальной гипертензии. В исследование были включены 17 пациентов с гипертензией и 23 клинически здоровых человека. Возраст участников составил от 21 до 44 лет, из них 40% — женщины, 60% — мужчины. Для генотипирования были проанализированы широко изучаемые гены: AGT, ACE, NOS3, ADD1, GNB3, MTHFR и CYP11B2. Результаты подчеркивают важность генетических анализов для раннего выявления риска гипертензии и разработки персонализированных профилактических стратегий.*

Ключевые слова: *молекулярная генетика, генетические маркеры, полигенная гипертензия, моногенная гипертензия, геном, фармакогенетика, персонализированная медицина, генная терапия, эпигенетика.*

Arterial gipertenziya bugungi kunda dunyo miqyosida eng keng tarqalgan surunkali kasalliklardan biri hisoblanadi. Jahon sog‘liqni saqlash tashkilotining ma’lumotlariga ko‘ra, har uchinchi voyaga yetgan inson arterial bosimning oshishi bilan bog‘liq klinik holatlardan aziyat chekadi. Ushbu kasallik yurak-qon tomir tizimining yetakchi nosozliklari, jumladan, yurak ishemik kasalligi, miokard infarkti, insult, buyrak yetishmovchiligi va ko‘z tubidagi o‘zgarishlar kabi og‘ir asoratlar rivojlanishiga sabab bo‘lishi mumkin. Arterial gipertenziya yildan-yilga yosharlashga moyil bo‘lib, bu uning ijtimoiy va iqtisodiy jihatdan dolzarbligini yanada oshirmoqda.

Ushbu patologiya rivojlanishi bir vaqtning o‘zida bir necha omillarning o‘zaro murakkab ta’siri bilan bog‘liq bo‘lib, uni multifaktorial kasalliklar sirasiga kiritadi. Arterial gipertenziya etiologiyasida atrof-muhit omillari jumladan, stress, yuqori tuzli ovqatlanish, jismoniy faollikning kamligi, alkogol va tamaki mahsulotlaridan foydalanish, hayot tarzi, shuningdek, irsiy moyillik alohida o‘rin tutadi. Ayniqsa, yaqin qarindoshlarida arterial gipertenziya aniqlangan shaxslarda ushbu kasallik rivojlanish xavfi bir necha barobar yuqori bo‘lishi aniqlangan. Bu holat gipertenziya patogenezida genetik determinantlarning muhimligini ko‘rsatadi.

So‘nggi yillarda genomika, molekulyar biologiya va bioinformatika sohalaridagi texnologik yutuqlar arterial gipertenziya rivojlanishida ishtirok etuvchi genetik belgilarni aniqlashga keng yo‘l ochib berdi. Ayniqsa, genetik polimorfizmlar, ya’ni bir nukleotidli o‘zgarishlar yordamida ayrim shaxslarning arterial gipertenziyaga individual moyilligi aniqlanishi mumkin bo‘ldi. Masalan, angiotenzin konvertlovchi ferment, angiotenzinogen, alfa-addukin, gistidin dekarboksilaza, metilentetrahidrofolat reduktaza kabi genlarda aniqlangan o‘zgarishlar qon bosimining neyro-gumoral regulyatsiyasiga salmoqli ta’sir ko‘rsatishi aniqlangan. Shuningdek, epigenetik mexanizmlar – xususan, deoksiribonuklein kislota metillanishi, histon modifikatsiyalari, mikro ribonuklein kislotalar ekspressiyasi orqali genlar faoliyatining tartibga solinishi arterial gipertenziya rivojlanishida yangi patogenetik yo‘nalishlarni ochib bermoqda. Shu sababli, bugungi kunda arterial gipertenziyani faqat klinik ko‘rsatkichlar asosida emas, balki molekulyar genetik darajada tahlil qilish, ya’ni kasallikning genetik asoslarini chuqur o‘rganish orqali kasallikning erta diagnostikasi, individual profilaktikasi va shaxsiylashtirilgan davolash strategiyalarini ishlab chiqish imkoniyati yaratilmoqda. Bu esa, o‘z navbatida, yurak-qon tomir kasalliklari bilan bog‘liq umumiy o‘lim ko‘rsatkichlarini kamaytirishga xizmat qiladi.

Ushbu ilmiy maqolada arterial gipertenziya patogenezida ishtirok etuvchi molekulyar genetik belgilarni aniqlash, ularning klinik ahamiyatini baholash hamda genetik omillarni hisobga olgan holda kasallikni erta aniqlash va oldini olish bo‘yicha imkoniyatlar tahlil qilinadi. Mavzuning dolzarbligi, bir tomondan, arterial gipertenziyaning keng tarqalganligi va yuqori asoratlar ko‘rsatkichlari bilan, ikkinchi tomondan esa, kasallikni shaxsiy genetik fond asosida o‘rganish imkoniyati bilan belgilanadi. Bu boradagi chuqur tadqiqotlar nafaqat nazariy, balki amaliy sog‘liqni saqlash tizimi uchun ham muhim ahamiyat kasb etadi.

Arterial gipertenziya ko‘plab genetik va epigenetik omillar ta’sirida rivojlanadigan multifaktorial kasalliklardan biridir. Kasallikning kelib chiqishida markaziy nerv tizimi, yurak, buyrak, qon tomirlari va endokrin tizim o‘rtasidagi murakkab o‘zaro aloqalar qatnashadi. Ayniqsa, genetik determinantalarning roli so‘nggi yillarda molekulyar biologiya, genetik tahlillar va ommaviy genotiplash texnologiyalari rivojlanishi natijasida keng miqyosda o‘rganilmoqda. Ko‘plab ilmiy manbalarda arterial gipertenziya bilan bog‘liq bo‘lgan bir qator muhim genlar aniqlangan bo‘lib, ular kasallik patogenezining turli bosqichlarida ishtirok etadi.

Birinchi navbatda, angiotenzinogen geni arterial bosimni tartibga soluvchi renin-angiotenzin-aldosteron tizimining markaziy komponenti hisoblanadi. Ushbu genning ba’zi polimorfik variantlari, masalan, metionin-alanin o‘zgarishi bilan bog‘liq bo‘lgan genotiplar, plazmadagi angiotenzinogen miqdorini oshirib, arterial bosimning ko‘tarilishiga olib kelishi aniqlangan. Angiotenzin konvertlovchi ferment geni, o‘z navbatida, angiotenzin I ni faol angiotenzin II ga aylantirish orqali tomirlarni toraytirish va aldosteron sekretsiyasini faollashtirish orqali bosimni oshiradi. Ushbu genning deletsiya va insersiya shaklidagi polimorfizmlari bilan arterial gipertenziya o‘rtasidagi bog‘liqlik ko‘plab populyatsiyalarda kuzatilgan.

Shuningdek, alfa-addukin geni hujayra skeletining tuzilishida ishtirok etib, natriy ionlarining buyrak naychalari orqali qayta so‘rilishini boshqaradi. Bu holat suyuqlik va elektrolitlar muvozanatiga ta’sir ko‘rsatib, arterial bosimga bevosita ta’sir qiladi. Guanin nukleotid biriktiruvchi oqsil geni, ayniqsa uning uchinchi subbirligi, qon tomirlar tonusining regulyatsiyasida qatnashib, gipertenziyaga moyillikni belgilovchi yana bir muhim genetik marker hisoblanadi. Bundan tashqari, azot oksidi sintezi geni qon tomirlar endoteliyasida azot oksidining sintezi uchun zarur bo‘lgan fermentni kodlaydi. Ushbu gazsimon mediator qon tomirlarni kengaytirish, agregatsiyani cheklash va qon bosimini pasaytirishda muhim rol o‘ynaydi.

Sitoxrom P450 11B2 geni va metilentetrahidrofolat reduktaza geni ham gipertenziya patogenezida o‘ziga xos rol o‘ynaydi. Birinchisi aldosteron sintezi va modifikatsiyasida, ikkinchisi esa gomosistein almashinuvida ishtirok etadi. Ushbu genlardagi bir nukleotidli polimorfizmlar, ya’ni kichik genetik

o‘zgarishlar, yurak-qon tomir tizimi holatiga barqaror ta’sir ko‘rsatishi mumkin.

Umuman olganda, bir nukleotidli polimorfizmlar – genomdagi eng keng tarqalgan genetik o‘zgarishlar bo‘lib, ular kodlovchi va tartibga soluvchi sohalarda sodir bo‘ladi. Ularning ko‘pchiligi neytral bo‘lsa-da, ayrimlari gen ekspressiyasini o‘zgartirishi yoki oqsil funksiyalarini buzishi orqali gipertenziya xavfini oshiradi. Bu polimorfizmlar individual genetik fonni aniqlashda, kasallikka predispozitsiyani baholashda va shaxsiylashtirilgan profilaktika strategiyalarini ishlab chiqishda juda muhim ahamiyatga ega. Bundan tashqari, genetik predispozitsiya va atrof-muhit omillari o‘rtasidagi o‘zaro ta’sir gipertenziya rivojlanishida alohida e’tibor talab qiladigan yo‘nalish hisoblanadi. Masalan, yuqori tuzli ovqatlanish, ruhiy stress, kamharakat turmush tarzi kabi omillar genetik moyilligi mavjud shaxslarda gipertenziya boshlanishiga turtki bo‘lishi mumkin. Shu tarzda, genetik va tashqi omillar o‘zaro birikkan holatda kasallikning klinik ifodalanishini belgilaydi.

So‘nggi yillarda olib borilgan ilmiy izlanishlar epigenetik o‘zgarishlar, xususan, deoksiribonuklein kislota metillanishi, histon modifikatsiyalari va mikro ribonuklein kislotalar orqali tartibga solish mexanizmlarining gipertenziya rivojlanishidagi rolini ko‘rsatib bermoqda. Bu o‘zgarishlar genetik kodda mutatsiyaga olib kelmasdan, genlarning faolligini vaqtinchalik yoki barqaror tarzda o‘zgartiradi. Epigenetik mexanizmlar, ayniqsa, homiladorlik davridagi atrof-muhit sharoitlari, ovqatlanish va toksik moddalarga ta’sir orqali genlar ekspressiyasini tartibga soladi. Bu esa inson organizmining butun hayoti davomida yurak-qon tomir tizimining fiziologik holatiga ta’sir ko‘rsatadi.

Materiallar va uslublar.

Ushbu ilmiy tadqiqotda arterial gipertenziya rivojlanishida molekulyar genetik belgilarning ahamiyatini baholash maqsad qilingan bo‘lib, bu borada kasallik-kontrol dizaynli yondashuv asos qilib olindi. Bunday dizayn gipertenziyaga chalingan bemorlar yani asosiy guruh bilan sog‘lom shaxslar yani nazorat guruhi o‘rtasida genetik belgilar tarqalishini solishtirish imkonini beradi. Ushbu yondashuv kasallik bilan bog‘liq bo‘lgan genetik variantlarni aniqlash uchun optimal metodologik asos hisoblanadi.

Tadqiqot uchun populyatsiya sifatida 30 yoshdan 65 yoshgacha bo‘lgan, turli jins va etnik guruhlarga mansub shaxslar tanlab olindi. Bemorlar guruhi arterial gipertenziya tashxisi laboratoriya va klinik mezonlar asosida tasdiqlangan shaxslardan iborat bo‘ldi. Nazorat guruhi esa arterial bosimi doimiy ravishda me’yorda bo‘lgan, yurak-qon tomir kasalliklariga ega bo‘lmagan sog‘lom shaxslardan shakllantirildi. Har ikki guruh a’zolaridan informatsion rozilik olingan holda biomateriallar yig‘ildi.

Biomaterial sifatida periferik qon namunalaridan foydalanildi. Bu namunalardan yuqori sifatli deoksiribonuklein kislota ajratib olindi. Deoksiribonuklein kislota namunalarining kontsentratsiyasi va tozaligi spektrofotometrik usulda baholandi. Ajratilgan deoksiribonuklein kislota namunalaridan gipertenziya bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin bo‘lgan genetik polimorfizmlarni aniqlash uchun genotiplash ishlari olib borildi.

Genotiplashda bir qator zamonaviy molekulyar biologik metodlardan foydalanildi. Polimeraz zanjir reaksiyasi asosidagi klassik amplifikatsiya metodi yordamida maqsadli gen sohalari ajratib olindi. Polimeraz zanjir reaksiyasining real vaqt rejimida ishlovchi modifikatsiyasi — ya’ni real vaqtli polimeraz zanjir reaksiyasi orqali gen polimorfizmlari aniqlik bilan tahlil qilindi. Bundan tashqari, bir nukleotidli polimorfizmlarni aniqlash uchun yuqori aniqlikka ega bo‘lgan SNP massivi texnologiyasi ham qo‘llanildi. Ayrim hollarda ma’lum genlarning to‘liq ketma-ketligini o‘rganish maqsadida sekvenslash texnologiyalaridan foydalanildi, jumladan, Sanger sekvenslash va yangi avlod sekvenslash metodlari tadqiqot doirasida qo‘llanilishi ko‘zda tutilgan.

Olingan genetik ma’lumotlar asosida statistik tahlillar olib borildi. Genotiplar va allellarning chastotalari hisoblab chiqildi. Bemorlar va nazorat guruhi o‘rtasida aniqlangan genetik variantlarning tarqalishida sezilarli farq mavjudligini aniqlash uchun khi-kvadrat testi qo‘llanildi. Shuningdek, assotsiatsiya darajasini baholash uchun imkoniyat nisbati va ishonch oralig‘i aniqlandi. Genetik variantlar bilan klinik ko‘rsatkichlar o‘rtasidagi bog‘liqlikni aniqlash uchun logistik regressiya modellari tuzildi. Statistik hisob-kitoblar uchun R dasturi va SPSS dasturiy ta’minotlaridan foydalanildi. Qo‘shimcha bioinformatik tahlillar uchun genetik ma’lumotlar Xalqaro Genom Konsortsiumi va Milliy Biotexnologiya Axborot Markazi ma’lumotlar bazalari bilan solishtirildi.

Ushbu metodologik yondashuv gipertenziya bilan bog‘liq genetik determinantlarni aniqlash, ularning klinik ahamiyatini baholash va kelajakda shaxsiylashtirilgan yondashuv asosida diagnostika va davolash strategiyalarini ishlab chiqishga zamin yaratadi. Umuman olganda, ushbu genetik markerlarning ko‘pchiligi gipertenziyaga chalingan bemorlarda sog‘lom nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori chastotada uchragani ushbu genlar arterial gipertenziya patogenezida muhim molekulyar determinantlar ekanligini tasdiqlaydi. Tahlil qilingan barcha genlar bo‘yicha statistik assotsiatsiyalar kvadrat testi, imkoniyat nisbati, ishonch oralig‘i, va logistik regressiya modellari orqali baholandi. Bioinformatik vositalar yordamida genetik o‘zgarishlarning biologik funksiyalar bilan aloqasi tahlil qilindi.

Arterial gipertenziya va molekulyar genetikaning ma’lum bir jabhalarida bizni nimalar kutishi mumkinligi haqida ham ma’lumotlar asosida prognoz qildik.

Yo‘nalish	Prognoz (2025–2035)
Genetik diagnostika	Arzon va tezkor gen panellar yordamida gipertenziyaga moyillikni erta aniqlash
Poligenik risk skorlari	Ko‘p genli modellar asosida shaxsiy kasallik xavfini aniqlash keng joriy etiladi
Farmakogenetika	Genetik profilga asoslangan dori tanlash (ACE ingibitorlar, beta-blokatorlar)
Profilaktika strategiyalari	Genetik xavfga moslashtirilgan individual profilaktik choralar
Gen terapiyasi	Monogenetik gipertenziya shakllari uchun CRISPR texnologiyasiga asoslangan yondashuvlar
Epigenetik nazorat	DNA metillanishi va histon modifikatsiyasiga asoslangan terapiya usullari
Biomarkerlarga asoslangan monitoring	Real vaqt rejimida genetik va epigenetik biomarkerlardan foydalanish

Olib borilgan tadqiqot arterial gipertenziya rivojlanishida genetik omillar muhim rol o‘ynashini yana bir bor tasdiqladi. Tahlil qilingan genetik markerlar — angiotenzinogen geni (AGT rs699), angiotenzin konvertlovchi ferment geni (ACE ins/del), azot oksidi sintezlovchi ferment geni (NOS3 rs1799983), guanin nukleotid biriktiruvchi oqsil geni (GNB3 rs5443), metilentetrahidrofolat reduktaza geni (MTHFR C677T), sitoxrom P450 11B2 geni (CYP11B2 -344C/T) va alfa-addukin geni (ADD1 Gly460Trp) — gipertenziyaga predispozitsiyani belgilovchi omillar sifatida namoyon bo‘ldi. Ayniqsa, AGT geni TT genotipi, ACE geni del/del genotipi va NOS3 geni T allelining gipertenziya bilan ishonchli assotsiatsiyasi aniqlangani bu genlarning patogenetik rolini ko‘rsatadi. Bunday natijalar gipertenziyaning multifaktorial tabiatini molekulyar darajada yoritish imkonini beradi.

Tadqiqot natijalari asosida aytish mumkinki, arterial gipertenziya diagnostikasida genetik tahlillarni qo‘llash shaxsiylashtirilgan yondashuv asosida xavf guruhlarini aniqlash, prognoz berish va terapiyani optimallashtirishda katta istiqbolga ega.

ADABIYOTLAR

1. Meng, H., Huang, S., Yang, Y., He, X., Fei, L., & Xing, Y. (2021). Association Between MTHFR Polymorphisms and the Risk of Essential Hypertension: An Updated Meta-analysis. Frontiers in Genetics, 12, 698590.

2. Zintzaras, E., Kitsios, G., & Stefanidis, I. (2006). Endothelial NO synthase gene polymorphisms and hypertension: a meta-analysis. Hypertension, 48(4), 700–710.

3. Niu, W., & Qi, Y. (2011). An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension. PLoS ONE, 6(4), e24266. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024266

4. Rooney, M., Hughes, C. F., Strain, J. J., Clements, M., McNulty, H., & Ward, M. (2022). Impact of the MTHFR C677T polymorphism on blood pressure and related central haemodynamic parameters in healthy adults. Journal of Human Nutrition and Dietetics, 35(4), 689–700.

5. Pereira, T. V., Rudnicki, M., Cheung, B. M., Baum, L., Yamada, Y., Oliveira, P. S., Pereira, A. C., & Krieger, J. E. (2007). Three endothelial nitric oxide (NOS3) gene polymorphisms in hypertensive and normotensive individuals: meta-analysis of 53 studies reveals evidence of publication bias. Journal of Hypertension, 25(9), 1763–1774.

6. Takeuchi, F., Yamamoto, K., Katsuya, T., Sugiyama, T., Nabika, T., Ohnaka, K., Yamaguchi, S., Takayanagi, R., Ogihara, T., & Kato, N. (2012). Reevaluation of the association of seven candidate genes with blood pressure and hypertension: a replication study and meta-analysis with a larger sample size. Hypertension Research, 35(8), 825–831. https://doi.org/10.1038/hr.2012.43

7. Zhang, X., Lin, G., Zhang, Q., Wu, H., Xu, W., Wang, Z., He, Z., Su, L., Zhuang, Y., & Gong, A. (2024). The rs3918188 and rs1799983 loci of eNOS gene are associated with susceptibility in patients with systemic lupus erythematosus in Northeast China. Scientific Reports, 14(1), 20803.

8. Teng, Z., Wang, H., Guo, F., Han, Z., & Wang, Y. (2023). eNOS polymorphisms on male infertility: An updated systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore), 102(24), e33993. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000033993

9. Zhao, C., Yan, W., Zu, X., Chen, M., Liu, L., Zhao, S., Liu, H., Hu, X., Luo, R., Xia, Y., & Qi, L. (2014). Association between endothelial nitric oxide synthase 894G>T polymorphism and prostate cancer risk: a meta-analysis of literature studies. Tumour Biology, 35(12), 11727–11733.