

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН АССОЦИРЛАНГАН МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ВА ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН АССОЦИРЛАНМАГАН МЕТАБОЛИК СИНДРОМНИ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ТАҲЛИЛИ

Саттаров О.Х.¹, Мусашайхов У.Х.¹, Бобоев К.Т.², Арипов О.А.³

Андижон давлат тиббиёт институти¹

Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази²

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази³

Аннотация

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, метаболик синдром (МетС) коморбид касалликлар шаклланишининг энг муҳим хавф омили ҳисобланади ва келгуси 20 йил ичида бу касалликка чалинганлар сони 50 фоизга ошиши кутилмоқда. Тадқиқотлар натижаларига кўра, МетС билан оғриган беморларда юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ривожланиш хавфи МетС бўлмаган беморларга нисбатан 3–4 барабар юқори, ЮИКдан ўлим ҳолатлари эса 3 барабар кўпроқ кузатилган.

Мақсад. Метаболик синдром ва унинг юрак ишемик касаллиги билан коморбид ҳолат ривожланишида SOD2 гени ALA16VAL полиморфизмининг аҳамияти.

Материал ва усуллар. Молекуляр-генетик тадқиқот учун материал сифатида метаболик синдроам ва юрак ишемик касаллиги ташҳиси қўйилган АДТИ клиникаси 1-кардиология бўлимида стационар шароитда даволанган 102 нафар беморни периферик қони ишлатилган.

Ушбу беморлардан 3 та кичик гуруҳлар шакллантирилди: - 1- кичик гуруҳи: юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ассоцирланган метаболик синдром (МетС) мавжуд беморлар гуруҳи (n=36); - 2-кичик гуруҳи: ЮИК билан ассоцирланмаган МетС аниқланган беморлар гуруҳи (n=32); - 3 кичик гуруҳи: МетС кузатилмаган ЮИК мавжуд беморлар гуруҳи (n=34).

Натижалар. 3-кичик гуруҳда гетерозигот Ala/Val генотиби сонининг ортиши МетС кузатилмаган ЮИК мавжуд беморлар ҳисобига кузатилди, улар орасида бу кўрсаткич 64.7%ни ташкил этди, бу эса назорат гуруҳидан (45.5%) унинг сони 1.4 марта юқори бўлишини кўрсатди. Бу эса, SOD2 (Ala16Val) ген полиморфизмининг юқоридаги гетерозигот генотипининг мавжудлиги ЮИК ривожланиш хавфига кучли тенденция борлигини исботлайди ($\chi^2=3.7$; $P=0.05$; $OR=2.2$; $95\%CI:0.98-4.90$)

Хулоса. Шундай қилиб, олинган натижалардан хулоса қилиш мумкунки, SOD2 (Ala16Val) генининг гетерозигот Ala/Val генотиби беморларда МетС ривожланишининг ва

унинг ЮИК билан ассоцирланиш ҳавфининг самарали башоратлаш мезони бўлиб хизмат қилади.

Калит сўзлар: метаболик синдром, юрак ишемик касаллиги, коморбидлик, полиморфизм Ala16Val, ген SOD2.

MOLECULAR-GENETIC ANALYSIS OF METABOLIC SYNDROME ASSOCIATED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND METABOLIC SYNDROME NOT ASSOCIATED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Sattarov A.H.¹, Musashaykhov U.H.¹, Boboev K.T.², Aripov O.A.³

Andijan state medical institute¹

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology²

Republican Center of Specialized Hematology Scientific and Practical Medicine³

Abstract

The increasing prevalence of MetS in the population leads to a decrease in the quality of life of patients and an increase in economic costs associated with healthcare. Therefore, early diagnosis and prevention of this disease by identifying genetic predictors of the development of MetS and its vascular complications, as well as the development of effective therapeutic and preventive measures, are one of the urgent problems of modern medicine.

Purpose. The significance of the SOD2 gene ALA16VAL polymorphism in the development of metabolic syndrome and its comorbidity with coronary heart disease.

Material and methods. The material for molecular genetic research was peripheral blood from 102 patients treated in the 1st Cardiology Department of the ADTI Clinic with a diagnosis of metabolic syndrome and ischemic heart disease.

Results. In subgroup 3, an increase in the number of heterozygous Ala/Val genotypes was observed in patients with CAD without MetS, among whom this indicator was 64.7%, which was 1.4 times higher than in the control group (45.5%). This proves that the presence of the above heterozygous genotype of the SOD2 (Ala16Val) gene polymorphism has a strong tendency to increase the risk of CAD ($\chi^2=3.7$; $P=0.05$; $OR=2.2$; $95\%CI:0.98-4.90$)

Conclusion. Thus, from the results obtained, it can be concluded that the heterozygous Ala/Val genotype of the SOD2 (Ala16Val) gene serves as an effective predictor of the development of MetS in patients and the risk of its association with CVD.

Keywords: metabolic syndrome, coronary heart disease, comorbidity, Ala16Val polymorphism, SOD2 gene.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, НЕ АССОЦИИРОВАННОГО С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Саттаров О.Х.¹, Мусашайхов У.Х.¹, Бобоев К.Т.², Арипов О.А.³

Андижанский государственный медицинский институт¹

Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр гематологии²

Центр развития профессиональной квалификации медицинского персонала³

Аннотация

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), метаболический синдром (МС) является важнейшим фактором риска развития сопутствующих заболеваний, и ожидается, что число людей с этим заболеванием увеличится на 50 процентов в течение следующих 20 лет. По данным исследований, у пациентов с МС риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 3–4 раза выше, чем у пациентов без МС, а частота случаев смерти от ИБС в 3 раза выше.

Цель исследования. Определить значимость полиморфизма Ala16Val гена SOD2 в развитии метаболического синдрома и его коморбидности с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. Материалом для молекулярно-генетического исследования послужила периферическая кровь 102 пациентов, находившихся на лечении в 1-м кардиологическом отделении Клиники АДТИ с диагнозом метаболический синдром и ишемическая болезнь сердца.

Результаты. В подгруппе 3 отмечено увеличение количества гетерозиготных генотипов Ala/Val у пациентов с ИБС без МС, среди которых данный показатель составил 64,7%, что в 1,4 раза выше, чем в контрольной группе (45,5%). Это доказывает, что наличие вышеуказанного гетерозиготного генотипа полиморфизма гена SOD2 (Ala16Val) имеет выраженную тенденцию к повышению риска ИБС ($\chi^2=3,7$; $P=0,05$; $OR=2,2$; $95\%CI:0,98-4,90$).

Заключение. Таким образом, из полученных результатов можно сделать вывод, что гетерозиготный генотип Ala/Val гена SOD2 (Ala16Val) служит эффективным предиктором развития МС у пациентов и риска его ассоциации с ССЗ.

Ключевые слова: метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, полиморфизм Ala16Val, ген SOD2.

Кириш. Метаболик синдром (MetC) бутун дунёда кенг тарқалган тиббий-ижтимоий муаммолардан бири бўлиб, меҳнатга лаёқатли аҳоли орасида

эрта ногиронлик ва ўлимнинг асосий сабабларидан бири ҳисобланади [1, 3]. Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатдики, турли мамлакатларда МетС тарқалиши 6–7% дан 35–56% гача ўзгариб туради. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, МетС коморбид касалликлар шаклланишининг энг муҳим хавф омили ҳисобланади ва келгуси 20 йил ичида бу касалликка чалинганлар сони 50 фоизга ошиши кутилмоқда [5, 7]. Тадқиқотлар натижаларига кўра, МетС билан оғриган беморларда юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ривожланиш хавфи МетС бўлмаган беморларга нисбатан 3–4 барабар юқори, ЮИКдан ўлим ҳолатлари эса 3 барабар кўпроқ кузатилган [2, 4].

Аҳоли орасида МетС тарқалишининг ортиши, беморларнинг ҳаёт сифати пасайишига ва соғлиқни сақлаш билан боғлиқ иқтисодий харажатларнинг ошишига сабаб бўлади. Шу сабабли, МетС ва унинг қон-томир асоратларини ривожланишини наслий предикторларини аниқлаш орқали бу хасталиқни эрта ташхислаш ва олдини олиш, шунингдек, самарали даволаш-профилактика чоратадбирларини ишлаб чиқиш замонавий тиббиётнинг долзарб муаммолардан бири ҳисобланади [6, 8].

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Молекуляр-генетик тадқиқот учун материал сифатида метаболик синдроам ва юрак ишемик касаллиги ташхиси қўйилган АДТИ клиникаси 1-кардиология бўлимида стационар шароитда даволанган 102 нафар беморни периферик қони ишлатилган.

Шундай қилиб, ушбу беморлардан 3 та кичик гуруҳлар шакллантирилди: - 1- кичик гуруҳи: юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ассоцирланган метаболик синдром (МетС) мавжуд беморлар гуруҳи (n=36); - 2-кичик гуруҳи: ЮИК билан ассоцирланмаган МетС аниқланган беморлар гуруҳи (n=32); - 3 кичик гуруҳи: МетС кузатилмаган ЮИК мавжуд беморлар гуруҳи (n=34).

Беморларнинг жинси бўйича олинган маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги 102 нафар беморларнинг 46.0% ни эркеклар ҳамда 54.0% ни аёллар ташкил этди.

Ушбу тадқиқот доирасида «Метаболик синдром» касаллигининг ривожланиши ҳамда унинг ва юрак ишемияси касаллиги билан синтропиясида генетик омилларнинг роли кенг кўламда ўрганилди. Жумладан, SOD2 (Ala16Val, C60T, C58T), LEPR (Arg223Gln), LEP (G-2548A) ва APOE (Leu28Pro) ДНК полиморфизмларининг аллеллари ҳамда генотипларининг тарқалиш частоталари аниқланди. Бундан ташқари, юқоридаги генетик маркерларнинг МетС ва унинг ЮИК билан коморбид ҳолат ривожланишидаги таъсир кўрсатувчи омил сифатидаги ўрни баҳоланди.

Натижалар ва уларнинг муҳокамаси. 36 нафар иштирокчидан иборат ЮИК ассоцирланган МетС беморлар кичик гуруҳи ва назорат гуруҳининг

гетерозигот генотиплар бўйича таққослашнинг статистик таҳлилида куйидагилар аниқланди: SOD2 генетик маркерининг Ala16Val полиморфизми гетерозигот Ala/Val генотиби ташувчиларида юқоридаги патологияларнинг ривожланишининг нисбий хавфи даражасини кўрсатувчи эҳтимоллик нисбати (OR), бу генотип ташувчилари учун мос равишда 1.3 ни ташкил қилди (52.9% қарши 45.5%; $\chi^2=0.6$; $P=0.5$; 95%CI:0.62-2.87). Беморлар ва респондентлар орасида гетерозигот генотипнинг тарқалиш частотасидаги ахамиятсиз фарқларига қарамай, ушбу генотипнинг ташувчиларида МС ва ЮИК ўртасида коморбид ҳолат ривожланишига сустр тенденция мавжуд.

SOD2 (Ala16Val) ген полиморф локуси аллеллар сонини учрашини ўзига хосликлари шу билан тавсифланадики, ЮИК билан ассоцирланганмаган МетС мавжуд беморлар орасида Ala ва Val аллеллар улуши 52.0% ва 48.0% га мос бўлди, назорат гуруҳида эса уларнинг белгилари бир қанча фарқ қилди ва мос ҳолда 50.0% ва 45.0%ни ташкил этди ($\chi^2<3.84$; $p>0.05$). Беморлар гуруҳида Ala/Ala ва Val/Val генотиплари назорат намуналаридан сеиларсиз даражада паст бўлганлиги аниқланди (21.9% қарши 32.7%; $\chi^2=1.3$; $P=0.2$; OR=0.6; 95%CI:0.23-1.47 ва 18.8% қарши 21.8%; $\chi^2=0.1$; $P=0.7$; OR=0.8; 95%CI:0.30-2.27) (1-жадвал).

1-жадвал

ЮИК билан ассоцирланганмаган МетС мавжуд беморлар ва таққослаш гуруҳлари намуналаридаги SOD2 гени Ala16Val полиморфизмининг аллел ва генотипларининг тарқалиш даражасининг қиёсий таҳлили.

Аллел ва генотипла р	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				χ^2	р	OR	95%CI
	ЮИК билан ассоцирланмаг ан MetC гурухи n=32		Таққослаш гурухи n=101					
	н	%	н	%				
Ala	33	52.0	112	55.0	0.3	0.6	0.9	0.49-1.50
Val	31	48.0	90	45.0	0.3	0.6	1.2	0.66-2.05
Ala/Ala	7	21.9	33	32.7	1.3	0.2	0.6	0.23-1.47
Ala/Val	19	59.4	46	45.5	1.9	0.2	1.7	0.78-3.92
Val/Val	6	18.8	22	21.8	0.1	0.7	0.8	0.30-2.27

ЮИК билан ассоцирланганмаган МетС мавжуд беморлар ва назорат гуруҳларидаги гетерозигот Ala/Val генотиплари (59,4% қарши 45,5%) тақсимланишининг таҳлили шуни кўрсатдики, беморлар орасида гетерозигот генотипларининг улуши назорат гуруҳи текширилувчиларидан сезиларсиз равишда юқори бўлди. ЮИК билан ассоцирланганмаган МетС мавжуд

беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан SOD2 (Ala16Val) генетик маркерининг гетерозигот Ala/Val генотиби сонининг ортиши ушбу патологиялар ривожланиш хавфини 1,7 марта юқори бўлишига тенденция мавжудлигини кўрсатди ($\chi^2=1.9$; $P=0.2$; $OR=1.7$; $95\%CI:0.78-3.92$) (1-жадвал).

МетС кузатилмаган ЮИК мавжуд беморлар ва назорат наъмуналари ўртасида ушбу ген полиморфизмининг Ala (53.0% нисбатан 55.0%) ва Val (47.0% нисбатан 45.0%) аллеллар ҳамда улур билан боғлиқ бўлган Ala/Ala (20.6% нисбатан 32.7%) ва Val/Val (14.7% нисбатан 21.8%) генотиплари тарқалиш частоталаридаги фарқлар ишончсиз бўлди ($\chi^2<3.84$; $p>0.05$) (2-жадвал).

2-жадвал

МетС кузатилмаган ЮИК мавжуд беморлар ва таққослаш гуруҳлари намуналаридаги SOD2 гени Ala16Val полиморфизмининг аллел ва генотипларининг тарқалиш даражасининг қиёсий таҳлили.

Аллел ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				χ^2	p	OR	95%CI
	МетС кузатилмаган ЮИК мавжуд беморлар гурухи n=34		Таққослаш гурухи n=101					
	n	%	n	%				
Ala	36	53.0	112	55.0	0.1	0.7	0.9	0.52-1.57
Val	32	47.0	90	45.0	0.1	0.7	1.1	0.64-1.92
Ala/Ala	7	20.6	33	32.7	1.8	0.2	0.5	0.21-1.35
Ala/Val	22	64.7	46	45.5	3.7	0.05	2.2	0.98-4.90
Val/Val	5	14.7	22	21.8	0.8	0.4	0.6	0.21-1.79

3-кичик гуруҳда гетерозигот Ala/Val генотиби сонининг ортиши МетС кузатилмаган ЮИК мавжуд беморлар ҳисобига кузатилди, улар орасида бу кўрсаткич 64.7%ни ташкил этди, бу эса назорат гуруҳидан (45.5%) унинг сони 1.4 марта юқори бўлишини кўрсатди. Бу эса, SOD2 (Ala16Val) ген полиморфизмининг юқоридаги гетерозигот генотипининг мавжудлиги ЮИК ривожланиш хавфига кучли тенденция борлигини исботлайди ($\chi^2=3.7$; $P=0.05$; $OR=2.2$; $95\%CI:0.98-4.90$) (2-жадвал).

Хулоса. Шундай қилиб, олинган натижалардан хулоса қилиш мумкунки, SOD2 (Ala16Val) генининг гетерозигот Ala/Val генотиби беморларда МетС ривожланишининг ва унинг ЮИК билан ассоцирланиш хавфинининг самарали башоратлаш мезони бўлиб хизмат қилади.

Фойдаланган адабиётлар:

1. Boddu PC, Kadia T.M. Validation of the 2017 European LeukemiaNet classification for acute myeloid leukemia with NPM1 and FLT3-internal tandem duplication genotypes. *Cancer*. 2019;125(7):1091–100.
2. Fazio F, Barberi W, Cazzaniga G. Efficacy of imatinib and chemotherapy in a pediatric patient with Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia with EBF1- PDGFRB fusion transcript. *Leuk Lymphoma*. 2020; 61(2):469-472.
3. Fernandez-Pol S, Ma L, Ohgami RS, et al. Immunohistochemistry for p53 is a useful tool to identify cases of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes that are TP53 mutated, have complex karyotype, and have poor prognosis. *Mod Pathol*. 2017;30:382-392.
4. Hou HA, Chou WC, Kuo YY, et al. TP53 mutations in de novo acute myeloid leukemia patients: longitudinal follow-ups show the mutation is stable during disease evolution. *Blood Cancer J*. 2015;5:e331.
5. Krauth MT, Eder C, Alpermann T, et al. High number of additional genetic lesions in acute myeloid leukemia with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1: frequency and impact on clinical outcome. *Leukemia*. 2014;28:1449-1458.
6. Lai C, Doucette K, Norsworthy K. Recent drug approvals for acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):100.
7. Ma L, Li X, Zhang J, et al. [Acquired aplastic anemia developing myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia: clinical analysis of nineteen patients and literatures review]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2015;36:216-220.
8. Mansoori B., Mohammadi A., Davudian S., Shirjang S., Baradaran B. The Different Mechanisms of Cancer Drug Resistance: A Brief Review. *Adv. Pharm. Bull*. 2017;7:339–348. doi: 10.15171/apb.2017.041.