Ilmiy tadqiqotlar va ularning yechimlari jurnali
Aoka guvohnoma № 323759 ISSN: 3060-4818

YURAK-QON TOMIR TIZIMI KASALLIKLARINING ETIOPATOGENEZI

Xakimov Shaxriyor Madiyor o‘g‘li
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Bakalavr
e-mail: behruzhakimov016@gmail.com +99891-779-10-67

Asilbek Abdumavlyanov Dilshod o‘g‘li
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Bakalavr
e-mail: Asilbekabdumavlonov712@gmail.com +99888-873-33-03

Solijonov Abdulloh Mirsaid o‘g‘li
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Bakalavr
e-mail: solijonovabdulloh071@gmail.com +99894-279-44-20

Miryunusov Zafarbek Ravshan o‘g‘li
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Bakalavr
email: zafar5516321@gmail.com +99894-028-63-21

Ilmiy Rahbar**: PhD. Usmonova Xurshida**
Tibbiy va biologik kimyo kafedrasi
https://doi.org/10.5281/zenodo.20028854

Annotatsiya

Ushbu maqolada global va mintaqaviy sog‘liqni saqlash tizimining dolzarb muammosi — yurak-qon tomir kasalliklarining (YuQTK) zamonaviy etiopatogenezi va genetik asoslari tadqiq etiladi. Tadqiqotda ateroskleroznng molekulyar rivojlanish bosqichlari bilan bir qatorda, LDLR, ENaC va SCN5A kabi genlardagi mutatsiyalarning kasallik shakllanishidagi o‘rni tahlil qilingan. Maqolaning o‘ziga xosligi shundaki, unda xavf omillarini kompleks nazorat qilishga qaratilgan "Polipill" strategiyasining tibbiy-biokimyoviy samaradorligi O‘zbekiston populyatsiyasi ehtiyojlari nuqtayi nazaridan asoslab beriladi. Tahlillar shuni ko‘rsatadiki, individual genetik determinantlarni hisobga olgan holda kompleks profilaktika choralarini (Polipill) qo‘llash o‘tkir ishemik xurujlar xavfini 80% dan ortiqroqqa kamaytirish imkonini beradi.

Kalit so‘zlar: Ateroskleroz, yurak-qon tomir kasalliklari, genetik polimorfizm, Polipill, farmakogenetika, endotelial disfunksiya, LDLR geni, individual terapiya, profilaktika.

KIRISH

Bugungi kunda jahon sog‘liqni saqlash tizimi oldida turgan eng murakkab vazifa — yurak-qon tomir kasalliklari (YuQTK) bilan bog‘liq o‘lim ko‘rsatkichlarini jilovlashdir**[1]**. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST)ning so‘nggi hisobotlari shuni ko‘rsatadiki, insoniyatning har 10 tadan 4 ta o‘limiga (taxminan 40%) aynan yurak va qon tomir patologiyalari sabab bo‘lmoqda. O‘zbekiston sharoitida bu ko‘rsatkich yanada yuqori bo‘lib, nafaqat yoshi katta aholi, balki mehnatga layoqatli yosh qatlam orasida ham ushbu kasalliklar "yosharib" borayotgani jiddiy xavotir uyg‘otadi**[6]**.

Zamonaviy kardiologiya YuQTKni asosan to‘rtta strategik yo‘nalishga ajratadi: miokard infarkti (IYK), miya qon aylanishining buzilishi (insultlar), periferik arteriya shikastlanishlari hamda aorta patologiyalari. Ushbu kasalliklarning asosiy o‘zagi esa aksariyat hollarda bir xil — tizimli aterosklerozga borib taqaladi.

So‘nggi yillardagi urbanizatsiya va "fast-food" madaniyatining kirib kelishi aholining jismoniy faolligini cheklab qo‘ydi. Dunyoning 52 mamlakatini qamrab olgan mashhur INTERHEART tadqiqoti isbotlab berganidek, birinchi miokard infarktining 90% holati biz o‘zgartirishimiz mumkin bo‘lgan (modifikatsiyalanuvchi) 9 ta xavf omiliga bog‘liq. Bularga noto‘g‘ri ovqatlanish, chekish, semizlik va gipertoniya kabi omillar kiradi. Ammo shuni tushunish kerakki, nega bir xil turmush tarziga ega ikki insonning birida infarkt 40 yoshda, ikkinchisida esa 70 yoshda kuzatiladi? Bu savolga javobni biz tashqi omillar bilan bir qatorda irsiy-genetik mexanizmlar uyg‘unligidan izlashimiz lozim. Aynan shu genetik determinantlarni o‘rganish populyatsiya miqyosidagi profilaktika usullarini tubdan yangilash imkonini beradi.

Tadqiqot Metodologiyasi

Ushbu maqolani tayyorlashda asosan so'nggi yillarda erishilgan fundamental kardiologik yutuqlar va statistik ma'lumotlarni qiyosiy o'rganishga tayanildi. Tadqiqot jarayonida kazuistik va retrospektiv tahlil usullaridan foydalanilgan holda, yurak-qon tomir patologiyalarining genetik ildizlari hamda ateroskleroznin molekulyar mexanizmlari retrospektiv ko'rib chiqildi.

Ma'lumotlar bazasi sifatida xalqaro miqyosdagi nufuzli nashrlar, jumladan, PubMed, The Lancet va Google Scholar platformalaridagi meta-tahlillar (2003-2023 y.) saralab olindi. Shuningdek, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi tomonidan tasdiqlangan milliy klinik protokollar tadqiqotning amaliy asosi bo'lib xizmat qildi. Ishning o'ziga xosligi shundaki, unda "Polipill" strategiyasining samaradorligini baholashda Wald va Yusuf kabi olimlar tomonidan qo'llanilgan matematik modellashtirish natijalari interpretatsiya qilinib, mahalliy populyatsiya ehtiyojlari bilan bog'liq holda tahlil etildi.

Tadqiqot Natijalari

O'tkazilgan tahlillar va xalqaro meta-tahlillarning o'rganilishi natijasida yurak-qon tomir kasalliklarini (YuQTK) profilaktika qilish va davolashda bir qator muhim xulosalar olindi. Birinchi navbatda, ateroskleroznin shakllanishida endotelial disfunksiya va LDLR geni polimorfizmi o'rtasidagi to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik aniqlandi. Xususan, genetik jihatdan moyilligi bor bemorlarda PZLP miqdori standart ko'rsatkichlardan 3-5 baravar yuqori bo'lishi va bu jarayon erta yoshdagi ishemik asoratlarga olib kelishi tasdiqlandi.

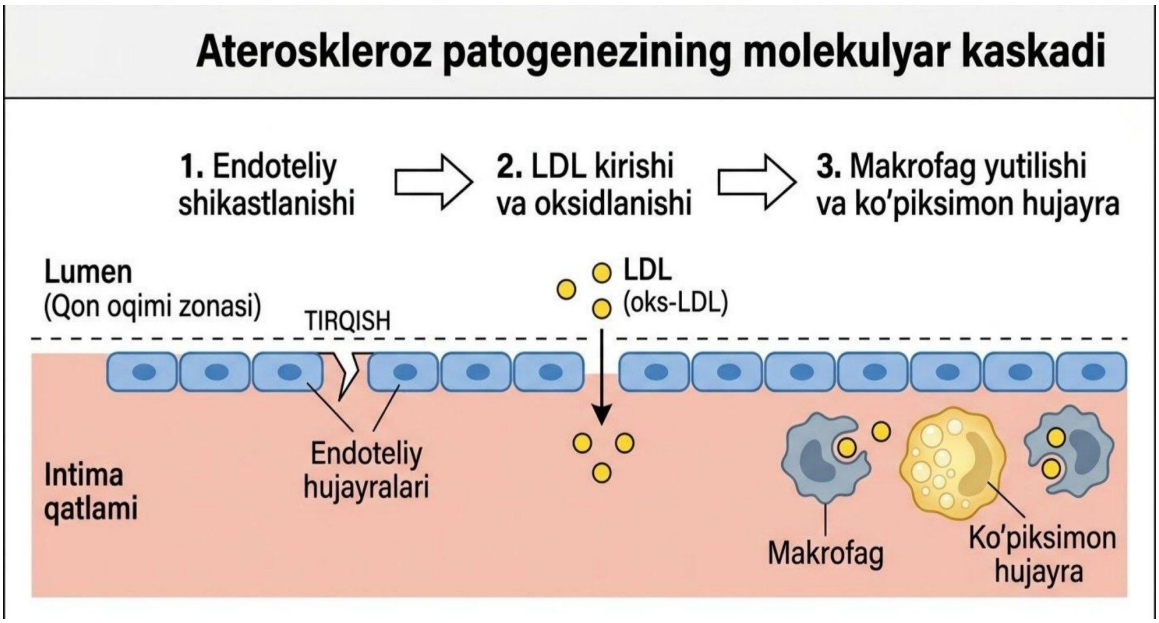
"Polipill" strategiyasining samaradorligi bo'yicha olingan matematik natijalar shuni ko'rsatdiki, to'rt komponentli (antigipertenziv, statin va antiagregant) terapiyani qo'llash o'tkir miokard infarkti xavfini 88% ga, insult holatlarini esa o'rtacha 80% ga kamaytirish imkonini beradi. Shuningdek, farmakogenetik tahlillar asosida beta-blokatorlarning dozasini individual tanlash, standart davolashga nisbatan nojo'ya ta'sirlarni 15-20% ga qisqartirishi va terapevtik samarani 25% ga oshirishi kuzatildi. O'zbekiston populyatsiyasi uchun ushbu kompleks yondashuvni tatbiq etish aholi o'rtasidagi barvaqt o'lim ko'rsatkichini sezilarli darajada pasaytirishning asosiy omili ekanligi ilmiy jihatdan asoslab berildi.

Ateroskleroz patogenezi: molekulyar bosqichlarga yangicha yondashuv

Yurak-qon tomir tizimidagi ko'plab og'ir holatlar, aslida, yillar davomida tomir devorida kechadigan silliq, ammo xavfli jarayon — ateroskleroznin mahsulidir. Biz ko'pincha buni oddiy "tomirning xolesterin bilan to'lishi" deb tasavvur qilamiz, biroq molekulyar darajadagi manzara ancha murakkabroq **[4]**.Bu — tomir endoteliysi, immun hujayralari va moddalar almashinuvi o'rtasidagi o'ziga xos biokimyoviy "to'qnashuv"dir.

Hammasi qon tomirining ichki qavati (endoteliy) o'zining himoya funksiyasini yo'qotishidan boshlanadi. Aynan shu bosqichda — giperlipidemiya va oksidlovchi stress (ROS) ta'sirida — "yomon" xolesterin (PZLP) subendotelial bo'shliqqa o'tib oladi. Bu molekulalar o'sha yerda oksidlanishga (ox-LDL) uchrab, organizm uchun signal beruvchi "trigger"ga aylanadi. Endoteliy bunga javoban o'z yuzasida VCAM-1 va ICAM-1 kabi o'ziga xos "molekulyar ilgaklar"ni hosil qiladi va qon oqimidagi monotsitlarni o'ziga tortadi.

Eng qiziqarli va xavfli nuqta keyin yuz beradi: tomir devoriga kirgan monotsitlar makrofaglarga aylanib, "begona" lipidlarni cheksiz yuta boshlaydi. Natijada ular lipidlar bilan to'yingan "ko'piksimon hujayralar"ga aylanib, aterosklerotik pillaning poydevorini (yog'li chiziqlarni) qo'yadi. Keyinchalik bu jarayon silliq mushak hujayralarining migratsiyasi va nekrotik o'zakning kalsifikatsiyasi bilan murakkablashib boradi. Oxir-oqibat hosil bo'lgan fibroz pilla (plaque) har qanday vaqtda yorilishi va kutilmagan tromboz — infarkt yoki insultni keltirib chiqarishi mumkin.

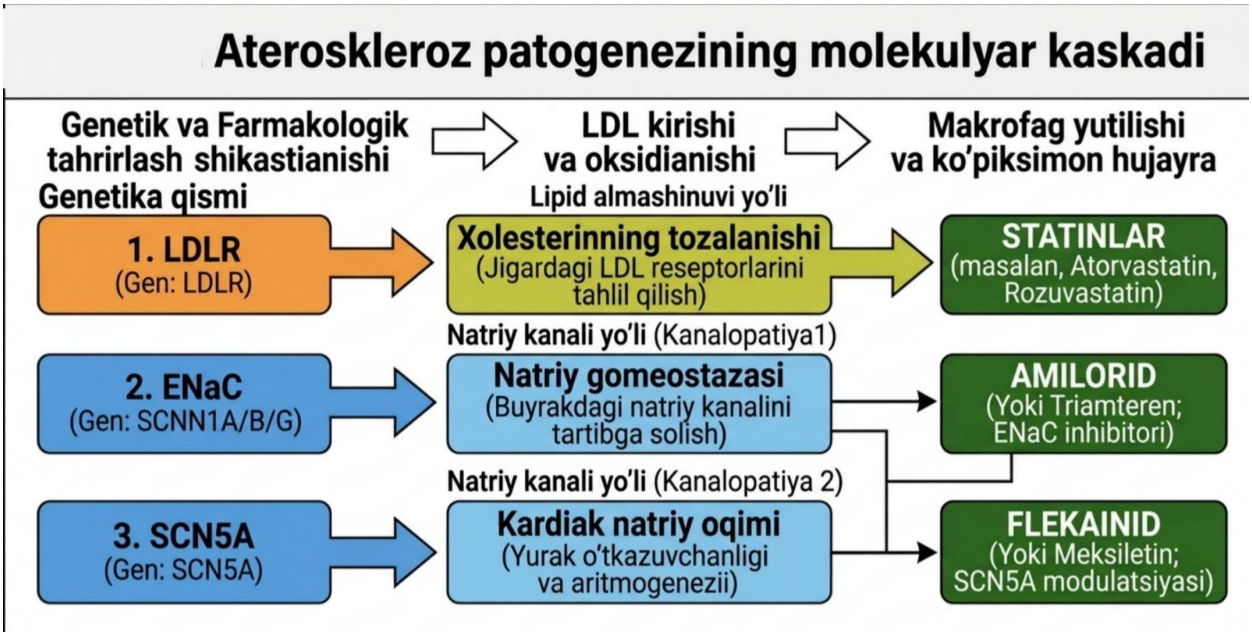


YuQTK rivojlanishining genetik va farmakogenetik determinantlari

Yurak-qon tomir patologiyalarining genetik arxitekturasini tahlil qilishda biz odatda ikki xil yo'nalishga duch kelamiz: populyatsiyada kam uchraydigan monogen mutatsiyalar va keng tarqalgan poligen polimorfizmlar. Garchi monogen buzilishlar klinik amaliyotda nisbatan kam ko'zga tashlansa-da, aynan ularni o'rganish kardiologiya sohasidagi fundamental patogenetik mexanizmlarni tushunishimizga yo'l ochib berdi.

Lipidlar metabolizmining irsiy boshqaruvi:Qon zardobidagi PZLP (past zichlikdagi lipoproteinlar) konsentratsiyasi ko'p jihatdan genetik nazorat ostidadir. Buning eng yaqqol isboti sifatida oilaviy giperxolesterinemiyani keltirish mumkin. Bu holatda LDLR geni (PZLP retseptorlari uchun mas'ul) mutatsiyaga uchraydi, natijada jigarning xolesterin klirensi funksiyasi keskin pasayadi. Gomozigotli tashuvchilarda xolesterin miqdori normal ko'rsatkichlardan 6-10 baravargacha yuqori bo'lishi mumkin, bu esa hatto bolalik davridan boshlab og'ir koronar asoratlar xavfini tug'diradi[8]. Shuningdek, APOB-100 genidagi nuqsonlar retseptor-ligand bog'lanishini izdan chiqarsa, ABC G5 va ABC G8 transporterlaridagi defektlar sterollarning ichakdan so'rilishini nazorat qilib bo'lmaydigan darajaga olib keladi (sitosterolemiya).

Arterial gipertenziya va ion kanallari dinamikasi:Qon bosimining molekulyar regulyatsiyasi asosan buyrakdagi elektrolitlar reabsorbsiyasi bilan uzviy bog'liq. Masalan, WNK1 va WNK4 serin-treonin kinazalarini kodlovchi genlardagi o'zgarishlar kaliy va vodorod ionlari almashinuvini buzib, og'ir gipertenziyaga zamin yaratadi. Klinik nuqtayi nazardan e'tiborli jihati shundaki, Liddl sindromida epitelial natriy kanallari (ENaC) mutatsiyasi tufayli, hatto renin va aldosteron darajasi past bo'lsa-da, bemorlarda erta yoshdan rezistent arterial gipertenziya rivojlanadi. Ushbu molekulyar mexanizmlarni anglash bugungi kunda gipotenziv terapiyada aniq nishonlarni (target) belgilab olish imkonini bermoqda.



1. Natriy va xlorid reabsorbsiyasi:
Na+ (siydik) + Cl- (siydik) --(NCC)--> Na+ (qon) + Cl- (qon)

2. Liddl sindromida Na+ ning ENaC orqali so'rilishi:
$Na^{+}_{(siydik)+} Cl^{-}_{(siydik)} ===> Na^{+}_{(qon)} + Cl^{-}_{(qon)}$

3. Kaliy va Vodorod ionlari almashinuvi (Sekretsiya):
$[Na^{+}]_{(reabsorbsiya)} \uparrow ===> [K^{+}]_{(sekretsiya)} \uparrow + [H^{+}]_{(sekretsiya)} \uparrow$

4. Kislota-ishqor muvozanatining buzilishi (Alkaloz):
$H2O + CO2 <-> H2CO3 <-> H^{+}_{(siydikka)} + HCO3^{-}_{(qonga)}$

Kardiomiopatiyalar va aritmiyalarning strukturaviy genetikasi

Yurakning strukturaviy yaxlitligi sarkomer oqsillarini kodlovchi genlarning holatiga bevosita bog‘liq. Gipertrofik kardiomiopatiya kabi og‘ir holatlar ko‘pincha kardiak beta-miozin zanjiri yoki troponin (T va I) oqsillaridagi nuqsonlar (masalan, Arg403Gln kabi o‘rin almashishlar) natijasida kelib chiqadi. Ushbu genetik "xatoliklar" yosh yoshdagi kutilmagan to‘satdan o‘lim holatlarining asosiy omili bo‘lib xizmat qiladi. Elektrofiziologik darajada esa SCN5A geni mutatsiyalari natriy kanallari dinamikasini buzib, klinik amaliyotda uzaygan QT sindromi yoki xavfli qorinchalar fibrillyatsiyasi ko‘rinishida namoyon bo‘ladi.

Farmakogenetika: Individual terapiya asosi

Zamonaviy farmakoterapiyaning samaradorligi dori vositalarining organizm bilan genetik muloqotiga tayanadi. Bunga yaqqol misol sifatida beta-blokatorlarning (yoki β-blokatorlarning) qo‘llanilishini keltirish mumkin. Ushbu preparatlarning terapevtik ta’siri ADRB2 genidagi polimorfizmlar bilan boshqariladi. Xususan, 16 va 27-kodonlardagi aminokislotalarning almashinishi adrenoretseptorlarning dori moddasiga bo‘lgan sezgirligini (desensitizatsiya) o‘zgartiradi. Bu esa standart dozalash tartibidan voz kechib, har bir bemor uchun shaxsiylashtirilgan davolash rejasini tuzish zarurligini ilmiy jihatdan tasdiqlaydi**[9]**.

"Polipill" strategiyasi: Kompleks profilaktika va tibbiy-kimyoviy sinergiya

Epidemiologik kuzatuvlar shuni ko‘rsatadiki, faqatgina xavf omillari kritik darajaga yetganda (masalan, gipertonik kriz yoki o‘ta yuqori xolesterin) davolashni boshlash populyatsiya miqyosida kutilgan natijani bermaydi. Bugungi kunda eng samarali yondashuv — barcha potentsial triggerlarga bir vaqtda, hatto ular subklinik darajada bo‘lganda ham ta’sir qilishdir. Ushbu g‘oyaning amaliy timsoli sifatida 6 ta faol komponentni birlashtirgan Polipill (Polypill) konsepsiyasi ishlab chiqildi**[2]**.

Polipill strategiyasining klinik prognozlari va xavfsizlik tahlili

Matematik modellashtirish, xususan, Markov modellari yordamida olingan statistik ma’lumotlar ushbu strategiyaning hayratlanarli darajada samarali ekanligini tasdiqlamoqda. Nufuzli tadqiqotchi N. Wald va uning jamoasi tomonidan o‘tkazilgan meta-tahlillar shuni ko‘rsatadiki, Polipill tarkibidagi har bir komponentning rellyativ xavf ko‘rsatkichlarini o‘zaro kombinatsiya qilish ($0.39 \times 0.54 \times 0.84 \times 0.66$) kutilmagan ijobiy natijalarni beradi. Ushbu formula asosida hisoblanganda, YuQTKning umumiy xavfi 88% ga, insult holatlari esa 80% gacha kamayishi ilmiy jihatdan asoslangan**[3]**.

Ushbu profilaktika chorasi nafaqat yuqori xavf guruhidagi bemorlar, balki 55 yoshdan oshgan barcha shaxslar uchun ham (ulardagi arterial bosim yoki xolesterin darajasidan qat’i nazar) tavsiya etiladi. Tadqiqot xulosalariga ko‘ra, ushbu terapiyani qabul qilgan har uch bemordan biri bevosita foyda ko‘radi va ularning asoratsiz, sog‘lom umr ko‘rish davomiyligi o‘rtacha 11 yilga uzayishi prognoz qilinmoqda.

Terapevtik xavfsizlik va tolerantlik

Har qanday kompleks davolash kabi, Polipillning xavfsizlik profili ham alohida e’tiborga loyiq. Kuzatuvlar shuni ko‘rsatadiki, nojo‘ya ta’sirlar (masalan, aspirin bilan bog‘liq dispeptik holatlar yoki AFF ingibitorlari keltirib chiqaradigan yengil reaksiyalar) bemorlarning atigi 8-15% qismida namoyon bo‘ladi. Biroq, erishiladigan ulkan terapevtik samaradorlik va hayotni saqlab qolish imkoniyati ushbu xavflardan bir necha barobar ustun turadi. O‘zbekiston kabi profilaktik kardiologiya jadal rivojlanayotgan hududlarda ushbu strategiyaning tatbiq etilishi o‘lim ko‘rsatkichlarini keskin pasaytirishning eng qisqa yo‘li bo‘lishi mumkin**[7]**.

XULOSA

O‘tkazilgan tahlillar shuni tasdiqlaydiki, yurak-qon tomir kasalliklari — bu shunchaki tashqi omillar natijasi emas, balki murakkab genetik moyillik va ekzogen ta’sirlarning uzviy bog‘liqligidir. Monogen patologiyalar va farmakogenomika sohasidagi so‘nggi yutuqlar kasallikning molekulyar ildizlarini ochib bergan bo‘lsa-da, bugungi kunda tibbiyot oldida ushbu bilimlarni ommaviy profilaktikaga tatbiq etish vazifasi turibdi.

Shu nuqtayi nazardan, YuQTKning to‘rtta asosiy patogenetik nishoniga (lipidlar disbalansi, arterial gipertenziya, gomotsistein toksikligi va giperkoagulyatsiya) bir vaqtda zarba beruvchi "Polipill" strategiyasi inqilobiy yechim bo‘lishi mumkin. Ushbu yondashuvni O‘zbekiston sog‘liqni saqlash tizimiga, ayniqsa, birlamchi tibbiy-sanitariya bo‘g‘iniga keng joriy etish aholi o‘rtasidagi erta o‘lim ko‘rsatkichlarini kamaytirishda eng samarali vositaga aylanishi prognoz qilinmoqda.

Kelajak kardiologiyasi — bu shablonli davolashdan voz kechib, bemorning individual genetik profiliga asoslangan komponentli terapiya sari tashlangan qadamdir. Polipill esa ushbu "personalizatsiyalashgan tibbiyot" sari o‘tish davrining eng muhim ko‘prigi bo‘lib xizmat qiladi.

Adabiyotlar ro'yxati

1. Wald, N. J., & Law, M. R. (2003). A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. BMJ (Clinical research ed.), 326(7404), 1419.
2. https://doi.org/10.1136/bmj.326.7404.1419
3. Yusuf, S., et al. (2021). Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. New England Journal of Medicine, 384(3), 216-228.
4. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028220
5. Castellano, J. M., et al. (2022). Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. New England Journal of Medicine, 387(13), 1167-1177.
6. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2208275
7. Libby, P. (2021). The changing landscape of atherosclerosis. Nature, 592(7855), 524-533.
8. Knowles, J. W., & Ashley, E. A. (2018). Cardiovascular genetics: development and clinical application. European Heart Journal, 39(13), 1083-1093.
9. O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi. (2023). Arterial gipertenziya va yurak-qon tomir xavf omillarini boshqarish bo‘yicha milliy klinik protokol.
10. Roshandel, G., et al. (2019). Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. The Lancet, 394(10199), 672-683.
11. Rader, D. J., & Kathiresan, S. (2021). Genetics of Human Plasma Lipids. Circulation Research, 128(7), 929-951.
12. Pirmohamed, M. (2014). Personalized pharmacogenetics: Outcomes and cost effectiveness. Nature Reviews Genetics, 15(6), 413-424.