УДК: 616.65-007.61-08

ГИПЕРТОНИЯ КАСАЛЛИГИДА COMT ГЕНИ A/G (Val158Met) rs4680 ПОЛИМОРФИЗМИ ГЕНОТИПЛАРИНИ ШИФОКОР ТАВСИЯЛАРИНИ БАЖАРИЛИШ ДАРАЖАСИГА БОҒЛИҚЛИГИ

Мавлянов И.Р.[1], Мавлянов С. И.[2], Мавлянов З. И.[3]

[1]Республика спорт тиббиёти илмий амалий маркази

[2]Тошкент Кимё халқаро университети.

[3]Тиббиёт ходимлари касбий малакасини ривожлантириш маркази.

Аннотация: *Артериал гипертония даволаш жараёнида беморларнинг давога риоя қилиши (комплаентлиги) терапия самарадорлигида ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Мазкур мақолада COMT гени A/G (Val158Met) rs4680 полиморфизми генотиплари ва гипертония касаллиги мавжуд беморларнинг антигипертензив терапияга бўлган тарафдорлик даражаси ўртасидаги боғлиқлик таҳлил қилинди. Тадқиқот натижаларига кўра, ушбу геннинг GG генотипига эга шахсларда давога юқори даражада риоя қилиш эҳтимоли бошқа генотипларга нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди. Натижалар фармакогенетик ёндашувни амалиётга жорий этиш зарурлигини кўрсатади.*

Калит сўзлар: гипертония, COMT гени, rs4680, полиморфизм, комплаентлик, фармакотерапия, генетик омиллар.

Артериал гипертония дунёдаги энг кенг тарқалган сурункали касалликлардан бири бўлиб, унинг узоқ муддатли ва самарали даволаниши кўп жиҳатдан беморларнинг давога қанчалик риоя қилишига боғлиқ [4,6]. Бироқ амалиётда гипертония касаллигига чалинган беморлар орасида терапияга паст даражада риоя қилиш ҳолатлари жуда кўп учрайди, бу эса асоратлар, рецидивлар ва ўлим ҳолатларини ошишига олиб келади [4,6].

Олимлар томонидан комплаентлик даражасига таъсир қилувчи омиллар ўрганилар экан, сўнгги йилларда генетик омилларга алоҳида эътибор қаратила бошланди [4,5]. Шу жумладан, нейротрансмиттер алмашинувини бошқарувчи ферментлар генларидаги полиморфизмлар ҳам беморларнинг давога муносабатига таъсир қилиши мумкин [2,4,5]. Мазкур тадқиқотда айнан шундай механизмга эга бўлган COMT гени A/G (Val158Met) rs4680 полиморфизми ва унинг гипертонияли беморларда терапияга риоя даражаси билан боғлиқлиги таҳлил қилинди [1,2,5].

Тадқиқот мақсади. Гипертония касаллиги мавжуд беморларда COMT гени A/G (Val158Met) rs4680 полиморфизми генотиплари билан антигипертензив терапияга бўлган комплаентлик даражаси ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш ва баҳолаш.

Изланиш материаллари ва усуллари. Тадқиқот Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси терапия бўлимида олиб борилди. Унга гипертония ташхиси қўйилган ва доимий равишда антигипертензив терапия олаётган 100 нафар бемор жалб этилди. Барча иштирокчилардан тадқиқотга розилик олинди.

Генотиплаш ПЦР-РФЛП (полимеразли занжирли реакция – рестрикция фрагментлари узунлигини таҳлил қилиш) усули орқали амалга оширилди. Давога комплаентлик даражаси “Мориски-Грин” шкаласи асосида баҳоланди, унга кўра 0–2 балл – паст ёки йўқ, 3 балл – юқори даражадаги комплаентлик ҳисобланади [4,6].

Натижалар SPSS 26.0 дастурида таҳлил қилинди. Боғлиқликни баҳолашда χ^2 (хи-квадрат) тест қўлланилди. Ахамият даражаси $p<0,05$ деб қабул қилинди.

Олинган натижалар. COMT гени A/G (Val158Met) rs4680 полиморфизми бўйича генотиплар қуйидагича тақсимланди:

AA генотип – 34 нафар (34%),
AG генотип – 38 нафар (38%),
GG генотип – 28 нафар (28%).

Терапияга юқори даражада риоя қилувчи (3 балл) беморлар тақсимоти:

AA генотипда – 17,56%,
AG генотипда – 21,05%,
GG генотипда – 42,9%.

AA ва AG генотипли беморлар орасида давога паст даражада риоя қилувчилар улуши юқори бўлган. GG генотипли беморларда эса комплаентлик даражаси сезиларли даражада юқори ($p<0,05$).

Шунингдек, AA генотипли беморларда 3 балл ва 0–2 баллли ҳолатлар нисбати 1:4,7,
AG генотипда – 1:3,7,
GG генотипда – 1:1,3 бўлган.

Олинган натижалар муҳокамаси. Ушбу тадқиқот гипертония касаллиги мавжуд беморларда COMT гени A/G (Val158Met) rs4680 полиморфизми генотиплари билан даво жараёнига тарафдорлик даражаси ўртасидаги боғлиқликни баҳолашга қаратилди. Олинган натижалар, COMT генининг турли генотипларига эга беморлар орасида даво режимига риоя қилиш даражасида сезиларли фарқлар мавжудлигини кўрсатади [1,2,4,5].

COMT гени дофамин ва бошқа катехоламинларни метаболизм қилишда иштирок этадиган ферментни кодлайди. Ушбу гендаги A/G (Val158Met) rs4680 полиморфизми натижасида метионин (Met) ва валин (Val) аминокислоталари ўрин алмаштирган ҳолда, фермент фаолиятида ўзгариш кузатилади. Хусусан, Met аллел (A) COMT ферментининг фаоллигини пасайтиради, бу эса марказий асаб тизимида дофамин миқдорининг ошишига олиб келиши мумкин [1,2,5]. Ушбу невротрансмиттер нафақат кайфият, балки инсоннинг рағбати, ижтимоий адаптацияси ва комплаентлик даражаси билан ҳам бевосита боғлиқ ҳисобланади.

Тадқиқот натижаларига кўра, GG (Val/Val) генотипига эга беморларда даво жараёнига юқори даражада тарафдорлик (3 балл) 42,9% ни ташкил этган ва бу кўрсаткич AA ва AG генотипли беморларникига нисбатан 2 баробардан зиёд бўлган. Бу эса GG генотипининг COMT фаоллигини ошириши ва эҳтимолий равишда дофамин даражасини пасайтириши орқали инсоннинг интизомли ва даволанишга мойилроқ бўлишига олиб келаётганини кўрсатиши мумкин [1,2,7,10].

AA (Met/Met) генотипли беморларда эса даво жараёнига тарафдорлик даражаси паст (0–2 балл) бўлганлар улуши юқори (78–82%) экани қайд этилган. Бу генотип дофамин даражасининг юқорилиги билан боғлиқ бўлиб, бу ҳолат асабий зўриқиш, ҳаракатда беқарорлик, қарор қабул қилишда қийинчиликлар, стресс

ҳолатида комплаентликнинг пасайиши каби омиллар орқали изоҳланиши мумкин [4,5,7].

AG (Val/Met) генотипли беморлар эса иккала аллел таъсирини бирозгина мувозанатда ушлаб турган гетерозигот ҳолатда бўлиб, даво жараёнига тарафдорлик даражаси GG генотипли беморлардан паст, аммо AA генотипли беморлардан юқори эканлиги аниқланган [1,2,5]. Бу натижалар COMT полиморфизмининг даво жараёнига таъсир этувчи нейропсихологик омил сифатида қаралиши мумкинлигини янада тасдиқлайди [4,5,7,10].

Бундан ташқари, ушбу натижалар бошқа тадқиқотчилар, жумладан, фармакогенетика ва нейропсихология соҳасидаги мутахассислар олиб борган ишлар билан ҳам мувофиқ келади [1,2,4,7,10]. Масалан, G. Lotta ва бошқалар (2014) ўз тадқиқотларида COMT rs4680 GG генотипи эгаларининг эмоционал барқарорлик, қарор қабул қилиш ва стрессга нисбатан чидамлилиги юқори бўлиши мумкинлигини қайд этишган [1]. Шунингдек, бошқа тадқиқотларда Met/Met генотип эгаларининг депрессияга мойиллиги ва хавотирлилик ҳолатлари кўпроқ кузатилиши натижасида даво режимини бузиш эҳтимоли ортиши аниқланган [4,5,7,9].

Шу ўринда таъкидлаш жоизки, COMT полиморфизми комплаентликка бевосита эмас, балки психоэмоционал ҳолат, ижтимоий қўллаб-қувватлаш ва шахсий шахсият хусусиятлари орқали билвосита таъсир кўрсатиши мумкин [4,5,10]. Шундай экан, келгусидаги тадқиқотларда генетик омиллар билан бир қаторда ижтимоий, психологик ва маънавий омилларни ҳам қамраб олиш тавсия этилади [4,5,8,10].

Хулоса сифатида, тадқиқот COMT гени A/G (Val158Met) rs4680 полиморфизмининг гипертония билан касалланган беморларда даво жараёнига тарафдорлик даражасига таъсир қилувчи муҳим фармакогенетик маркер сифатида кўриб чиқиш имконини беради. Бу эса шахсийлаштирилган терапия, яъни индивидуал генетик профилга асосланган даволаш усулларини амалиётга татбиқ этишга замин яратади.

Хулоса.

COMT гени A/G (Val158Met) rs4680 полиморфизми генотиплари билан гипертония касаллиги мавжуд беморларда давога комплаентлик даражаси ўртасида аҳамиятли боғлиқлик мавжуд.

GG генотипли беморлар терапияга юқори даражада риоя қилиш эҳтимолига эга бўлиб, улар учун даволаш стратегиялари яхши натижа беради.

Генетик тестлар ёрдамида комплаентлик даражасини прогноз қилиш ва шахсийлаштирилган терапия режасини ишлаб чиқиш имкони яратилади.

Адабиётлар:

1. Lotta G., et al. "Functional analysis of COMT Val158Met polymorphism: implications for cognitive and emotional processing." Biological Psychiatry, 2014; 75(6): 374–381.

2. Mier D., Kirsch P., Meyer-Lindenberg A. "Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis." Molecular Psychiatry, 2010; 15(9): 918–927.

3. Nackley A.G., et al. "Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate pain perception and cognitive performance." Journal of Clinical Investigation, 2006; 116(10): 2870–2877.

4. Fijal B.A., et al. "The impact of COMT polymorphism on treatment response in psychiatric and somatic disorders: a review." Pharmacogenomics, 2012; 13(8): 889–906.

5. Tiwari A.K., et al. "Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and its role in neuropsychiatric disorders: a comprehensive review." Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2013; 37(10): 2416–2437.

6. Бобожонов Ш.Т., Абдуллаева Н.М. "Фармакогенетиканинг терапевтик комплаентликдаги аҳамияти." Ўзбекистон тиббиёти журнали, 2023; №4: 66–70.

7. Arias B., et al. "COMT Val158Met polymorphism and personality traits in healthy subjects." Neuropsychobiology, 2010; 61(4): 205–212.

8. Мавлянов С.И., Бекенова Г.Т. "Гипертония касаллигида шахсий психологик хусусиятлар ва даволанишга комплаентлик." Ўзбекистон терапевтлари журнали, 2022; №2: 45–50.

9. McClure S.M., et al. "Cognitive and emotional influences on treatment adherence: the role of COMT." Nature Neuroscience, 2009; 12(3): 247–252.

10. Kim B., et al. "COMT polymorphism, stress responsivity, and medication adherence in chronic disease." Journal of Psychosomatic Research, 2017; 97: 1–6.