

## EDN1 VA PPARA GENLARINING YURAK-QON TOMIR XAVFI SHAKLLANISHIDAGI O'RNI: ZAMONAVIY MOLEKULAR-GENETIK JIHATLAR

MAMIYEVA B.M.<sup>1</sup>, TULYAGANOVA D.K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Orolbo'yi hududi ixtisoslashtirilgan kardiologiya va kardioxirurgiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Nukus, Qoraqalpog'iston Respublikasi,*

<sup>2</sup>*«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM, Toshkent, O'zbekiston*

### РЕЗЮМЕ

#### ГЕНЫ EDN1 И PPARA В ФОРМИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СО СУДИСТОГОРИСКА: СОВРЕМЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Мамиева Б.М.<sup>1</sup>, Туляганова Д.К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии и кардиохирургии региона Приаралья, Нукус, Республика Каракалпакистан, <sup>2</sup>ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

В последние годы особое внимание в современной кардиологии уделяется изучению молекулярно-генетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее перспективным направлением является исследование генов, участвующих в регуляции эндотелиальной функции, сосудистого ремоделирования и метаболических процессов. Среди них важное место занимают гены EDN1 и PPARA, ассоциированные с развитием эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, нарушений липидного обмена и ремоделирования миокарда.

Ген EDN1 кодирует синтез эндотелина-1 – одного из наиболее мощных вазоконстрикторных пептидов, участвующего в регуляции сосудистого тонуса, воспаления, пролиферации гладкомышечных клеток и процессов атерогенеза. Полиморфизмы EDN1 рассматриваются как потенциальные генетические маркеры сосудистого ремоделирования и повышенного сердечно-сосудистого риска.

Ген PPARA кодирует ядерный рецептор PPAR-α, регулирующий липидный и энергетический обмен, β-окисление жирных кислот и метаболизм кардиомиоцитов. Нарушение активности PPARA ассоциируется с дислипидемией, инсулинорезистентностью, прогрессированием атеросклероза и развитием сердечно-сосудистых осложнений.

В обзоре представлены современные данные о биологической роли генов EDN1 и PPARA, их участии в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, а также перспективах применения молекулярно-генетических маркеров в персонализированной кардиологии.

**Ключевые слова:** EDN1, PPARA, эндотелин-1, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистый риск, генетические маркеры, персонализированная медицина.

### SUMMARY

#### EDN1 AND PPARA GENES IN THE FORMATION OF CARDIOVASCULAR RISK: MODERN MOLECULAR GENETIC ASPECTS

Mamieva B.M.<sup>1</sup>, Tulyaganova D.K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology and Cardiac Surgery of the Aral Sea Region, Nukus, The Republic of Karakalpakstan, <sup>2</sup>SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

In recent years, special attention in modern cardiology has been focused on the study of molecular genetic mechanisms underlying cardiovascular diseases. One of the most promising directions is the investigation of genes involved in the regulation of endothelial function, vascular remodeling, and metabolic processes. Among them, the EDN1 and PPARA genes occupy an important place, as they are associated with the development of endothelial dysfunction, atherosclerosis, lipid metabolism disorders, and myocardial remodeling.

The EDN1 gene encodes the synthesis of endothelin-1, one of the most potent vasoconstrictor peptides involved in the regulation of vascular tone, inflammation, smooth muscle cell proliferation, and

---

atherogenesis. EDN1 polymorphisms are considered potential genetic markers of vascular remodeling and increased cardiovascular risk.

The PPARA gene encodes the nuclear receptor PPAR- $\alpha$ , which regulates lipid and energy metabolism,  $\beta$ -oxidation of fatty acids, and cardiomyocyte metabolism. Impaired PPARA activity is associated with dyslipidemia, insulin resistance, progression of atherosclerosis, and the development of cardiovascular complications.

This review presents current data on the biological role of the EDN1 and PPARA genes, their involvement in the pathogenesis of cardiovascular diseases, as well as the prospects for the application of molecular genetic markers in personalized cardiology.

**Keywords:** EDN1, PPARA, endothelin-1, endothelial dysfunction, atherosclerosis, ischemic heart disease, cardiovascular risk, genetic markers, personalized medicine.

## XULOSA

### EDN1 VA PPARA GENLARINING YURAK-QON TOMIR XAVFI SHAKLLANISHIDAGI O'RNI: ZAMONAVIY MOLEKULAR-GENETIK JIHATLAR

Mamiyeva B.M.<sup>1</sup>, Tulyaganova D.K.<sup>2</sup>

**1**Orolbo'yi hududi ixtisoslashtirilgan kardiologiya va kardioxirurgiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Nukus, Qoraqalpog'iston Respublikasi, **2**«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM, Toshkent, O'zbekiston

So'nggi yillarda zamonaviy kardiologiyada yurak-qon tomir kasalliklarining molekulyar-genetik mexanizmlarini o'rganishga alohida e'tibor qaratilmoqda. Endotelial funktsiya, qon tomirlar remodellanishi va metabolik jarayonlarni boshqarishda ishtirok etuvchi genlarni tadqiq etish eng istiqbolli yo'nalishlardan biri hisoblanadi. Ular orasida endotelial disfunktsiya, ateroskleroz, lipid almashinuvi buzilishlari va miokard remodellanishi rivojlanishi bilan bog'liq bo'lgan EDN1 va PPARA genlari muhim o'rin tutadi.

EDN1 geni qon tomir tonusini boshqarish, yallig'lanish, silliq mushak hujayralari proliferatsiyasi hamda aterogenez jarayonlarida ishtirok etuvchi eng kuchli vazokonstriktor peptidlardan biri bo'lgan endothelin-1 sintezini kodlaydi. EDN1 genining polimorfizmlari qon tomirlar remodellanishi va yurak-qon tomir xavfining oshishiga oid potensial genetik markerlar sifatida qaralmoqda.

PPARA geni lipid va energetik almashinuvni, yog' kislotalarining  $\beta$ -oksidlanishini hamda kardiomiotsitlar metabolizmini boshqaruvchi PPAR- $\alpha$  yadroviy retseptorini kodlaydi. PPARA faoliyatining buzilishi dislipidemiya, insulinrezistentlik, ateroskleroz progressiyasi va yurak-qon tomir asoratlari rivojlanishi bilan assotsiatsiyalanadi.

Ushbu sharhda EDN1 va PPARA genlarining biologik roli, ularning yurak-qon tomir kasalliklari patogenezidagi ishtiroki, shuningdek, molekulyar-genetik markerlarni personalizatsiyalashtirilgan kardiologiyada qo'llash istiqbollari haqidagi zamonaviy ma'lumotlar keltirilgan.

**Kalit so'zlar:** EDN1, PPARA, endothelin-1, endotelial disfunktsiya, ateroskleroz, yurak ishemik kasalligi, yurak-qon tomir xavfi, genetik markerlar, personalizatsiyalashtirilgan tibbiyot.

**Kirish.** Yurak-qon tomir kasalliklari butun dunyo aholisi o'limi sabablari orasida yetakchi o'rinni egallashda davom etmoqda. Diagnostika va davolash sohasidagi sezilarli yutuqlarga qaramasdan, yurak ishemik kasalligi, surunkali yurak yetishmovchiligi va aterosklerotik qon tomir shikastlanishlarining tarqalishi hanuzgacha juda yuqori bo'lib qolmoqda [1].

Shu munosabat bilan zamonaviy kardiologiyada yurak-qon tomir xavfining molekulyar-genetik mexanizmlarini o'rganishga asoslangan personalizatsiyalashtirilgan tibbiyot yo'nalishi faol rivojlanmoqda.

So'nggi yillarda genetik omillar yurak-qon tomir kasalliklariga individual moyillik shakllanishida muhim ahamiyatga ega ekanligi aniqlandi [2]. Ayniqsa, qon tomir tonusi, endotelial funktsiya, lipid almashinuvi va miokard energetik metabolizmini boshqaruvchi genlar katta qiziqish uyg'otmoqda.

Eng ko'p o'rganilayotgan genlar orasida EDN1 va PPARA alohida o'rin tutadi. EDN1 geni qon tomirlar remodellanishi va aterogenez jarayonlarida ishtirok etuvchi kuchli vazokonstriktor – endothelin-1 sintezini kodlaydi [3]. PPARA geni esa lipid va energetik almashinuvni boshqaruvchi hamda yurak-qon tomir tizimining metabolik adaptatsiyasida muhim ahamiyatga ega bo'lgan PPAR- $\alpha$  yadroviy retseptorini kodlaydi [4].

Zamonaviy tadqiqotlar EDN1 va PPARA genlari polimorfizmlari endotelial disfunktsiya, dislipidemiya, yallig'lanish va miokard remodellanishi darajasiga ta'sir ko'rsatishi mumkinligini ko'rsatmoqda. Bu esa mazkur genlarni yurak-qon tomir xavfini baholash uchun istiqbolli nomzodlar sifatida qarash imkonini beradi [5].

**Yurak-qon tomir kasalliklarining molekulyar-genetik asoslari.** So'nggi o'n yilliklarda yurak-qon tomir kasalliklari genetik, metabolik va tashqi muhit omillarining murakkab o'zaro ta'siri natijasi sifatida tobora

---

---

ko'proq qaralmoqda [6]. Molekulyar kardiologiya rivojlanishi ateroskleroz, endotelial disfunktsiya va miokard remodellanishi shakllanish mexanizmlari haqidagi tasavvurlarni sezilarli darajada kengaytirish imkonini berdi.

Zamonaviy genetik tadqiqotlar irsiy moyillik yurak ishemik kasalligi, arterial gipertenziya va surunkali yurak yetishmovchiligi rivojlanishida muhim ahamiyatga ega ekanligini tasdiqlamoqda [7]. Qon tomir tonusini, lipid almashinuvini, yallig'lanish jarayonlarini va energetik metabolizmni boshqaruvchi genlar alohida qiziqish uyg'otadi.

Kardiometabolik xavfni o'rganish uchun eng istiqbolli nomzodlar sifatida EDN1 va PPARA genlari qaralmoqda [8]. EDN1 geni yurak-qon tomir patologiyasining qon tomir-endotelial mexanizmlarini aks ettirsa, PPARA yurak-qon tomir tizimi funksiyasi buzilishining metabolik jihatlarini tavsiflaydi.

Ushbu genlarga bo'lgan qiziqish ularning asosiy patogenetik jarayonlarda – endotelial disfunktsiya, yallig'lanish, oksidativ stress, qon tomir devori remodellanishi va kardiomiotsitlar energetik almashinuvini buzilishida ishtirok etishi bilan izohlanadi [9]. Bundan tashqari, EDN1 va PPARA genlari polimorfizmlari yurak-qon tomir xavfining individual variabelligini belgilashi mumkin.

Zamonaviy personalizatsiyalashtirilgan tibbiyot konsepsiyasi yuqori xavf guruhiga mansub bemorlarni erta aniqlash, kasallik kechishini prognoz qilish va davolash-profilaktika chora-tadbirlarini optimallashtirish maqsadida molekulyar-genetik markerlardan foydalanishni nazarda tutadi [10].

**EDN1 geni va uning biologik roli.** EDN1 geni 6-xromosomaning uzun yelkasida joylashgan bo'lib, 21 ta aminokislotadan tashkil topgan biologik faol peptid – endotelin-1 sintezini kodlaydi [6]. Endotelin-1 asosan endotelial hujayralar tomonidan sintez qilinadi va eng kuchli endogen vazokonstriktorlardan biri hisoblanadi.

Endotelin-1 ning fiziologik roli qon tomir tonusini boshqarish, gemodinamik muvozanatni saqlash va mikrosirkulyatsiyani nazorat qilishdan iborat [7]. Normal sharoitda vazodilatator va vazokonstriktor omillar o'rtasida muvozanat mavjud bo'lib, u qon tomir endoteliyining yetarli darajadagi funksiyasini ta'minlaydi.

Yurak-qon tomir kasalliklarida endotelin tizimining giperaktivatsiyasi kuzatilib, endotelin-1 sintezi ortishi bilan kechadi [8]. Ushbu peptid konsentratsiyasining oshishi vazospazm rivojlanishiga, yallig'lanish jarayonlarining faollashuviga, qon tomir devori silliq mushak hujayralari proliferatsiyasiga va ateroskleroz progressiyasiga olib keladi.

Bundan tashqari, endotelin-1 miokardial fibroz, kardiomiotsitlar gipertrofiyasi va miokard remodellanishi shakllanishida ham ishtirok etadi [9]. Surunkali ishemiya va metabolik buzilishlar sharoitida endotelin tizimi faolligining oshishi yurak-qon tomir patologiyasi progressiyasining asosiy mexanizmlaridan biri sifatida qaraladi.

**EDN1 geni polimorfizmlari va yurak-qon tomir kasalliklari.** So'nggi yillarda EDN1 gen polimorfizmlarining yurak-qon tomir kasalliklari bilan bog'liqligi faol o'rganilmoqda. Eng ko'p tadqiq qilingan variantlardan biri Lys198Asn (rs5370) polimorfizmi bo'lib, u endotelin-1 sintezi o'zgarishi va qon tomir funksiyasining buzilishi bilan assotsiatsiyalanadi [10].

Qator tadqiqotlar ma'lumotlariga ko'ra, EDN1 genining ayrim allel variantlarini tashuvchilik arterial gipertenziya, yurak ishemik kasalligi va qon tomir asoratlari xavfining oshishi bilan kechadi [11]. Endotelin tizimining genetik xususiyatlari qon tomir devorining oksidativ stress va yallig'lanishga bo'lgan individual sezuvchanligini belgilashi mumkinligi taxmin qilinmoqda.

EDN1 genining polimorfizmlari arterial qattqlikning oshishi, endotelial funktsiyaning buzilishi va uyqu arteriyalari intima-media kompleksi qalinligining ortishi bilan assotsiatsiyalanishi aniqlangan [12]. Bundan tashqari, EDN1 genetik variantlari va koronar ateroskleroz xavfi o'rtasida bog'liqlik mavjudligi aniqlangan.

EDN1 geni qandli diabet 2-tipi va semirish kabi metabolik buzilishlarga ega bemorlarda alohida ahamiyat kasb etadi. Surunkali giperglikemiya sharoitida endotelin tizimining faollashuvi qon tomir shikastlanishini kuchaytiradi va ateroskleroz progressiyasiga yordam beradi [13].

Ayrim tadqiqotlar EDN1 ning surunkali yurak yetishmovchiligi rivojlanishi va miokard diastolik funktsiyasining buzilishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi [14]. Endotelin-1 ekspressiyasining ortishi miokardial fibroz va chap qorincha remodellanishi jarayonlarining faollashuvi bilan kechadi.

**EDN1 ning ateroskleroz rivojlanishidagi roli.** Ateroskleroz – qon tomir devorining surunkali yallig'lanish kasalligi bo'lib, uning asosida endoteliy shikastlanishi, lipid almashinuvini buzilishi va yallig'lanish jarayonlarining faollashuvi yotadi [15]. Ushbu o'zgarishlarning asosiy mediatorlaridan biri endotelin-1 hisoblanadi.

Endotelin tizimi faolligining oshishi vazokonstriksiya kuchayishi, mikrosirkulyatsiya buzilishi va hujayraviy proliferatsiyaning faollashuvi bilan kechadi [16]. Endotelin-1 qon tomir devori silliq mushak hujayralarining migratsiyasiga va aterosklerotik blyashkalar shakllanishiga yordam beradi.

---

Endotelin-1 ning yallig'lanish reaksiyalarini kuchaytirish xususiyati muhim ahamiyatga ega. Ushbu peptid ta'sirida hujayra adgeziyasi molekulari ekspressiyasi ortadi, makrofaglar faollashadi va provospalitel sitokinlar ishlab chiqarilishi kuchayadi [17]. Bu qon tomir yallig'lanishi progressiyasi va aterosklerotik blyashkalarining nostabilligiga olib keladi.

Ayrim tadqiqotlar EDN1 polimorfizmlari bilan koronar ateroskleroz darajasi o'rtasida o'zaro bog'liqlik mavjudligini ko'rsatmoqda [18]. EDN1 ning noqulay genetik variantlariga ega bemorlarda ko'p sonli aterosklerotik shikastlanishlar va yurak ishemik kasalligining og'ir kechishi ko'proq aniqlanadi.

Bundan tashqari, endotelin-1 qon tomir kalsifikatsiyasi va arterial qattqlikning oshishida ham ishtirok etadi [19]. Ushbu o'zgarishlar qon tomir elastikligining yomonlashuvi va miokardga tushadigan yuklamaning ortishi bilan kechadi.

**Endotelial disfunktsiya va EDN1.** Endotelial disfunktsiya aterogenezning eng erta va prognoz jihatidan ahamiyatli bo'g'inlaridan biri sifatida qaraladi [15]. Uning rivojlanishida vazodilatator va vazokonstriktor omillar o'rtasidagi disbalans muhim ahamiyatga ega.

Endotelin-1 qon tomirlar remodellanishi va endotelial disfunktsiya progressiyasining asosiy mediatorlaridan biri hisoblanadi [16]. Endotelin-1 miqdorining oshishi vazokonstriksiya kuchayishi, azot oksidi biokiraolishining pasayishi, yallig'lanish jarayonlarining faollashuvi va mikrosirkulyatsiya buzilishi bilan kechadi.

Yurak-qon tomir patologiyasi sharoitida endotelin tizimining giperaktivatsiyasi surunkali qon tomir yallig'lanishining shakllanishi va ateroskleroz progressiyasiga olib keladi [17]. Endotelin-1 shuningdek, tromb hosil bo'lish jarayonlarining faollashuvida va leykotsitlarning qon tomir devoriga adgeziyasi oshishida ham ishtirok etadi.

Zamonaviy tadqiqotlar endotelin-1 darajasi qon tomir shikastlanishi darajasi va yurak-qon tomir kasalliklari og'irligi bilan korrelyatsiya qilishini tasdiqlamoqda [18]. Bu endotelin tizimini yurak-qon tomir xavfini baholash uchun istiqbolli nishon sifatida qarash imkonini beradi.

**EDN1 va surunkali yurak yetishmovchiligi.** So'nggi yillarda endotelin-1 ning surunkali yurak yetishmovchiligi patogenezidagi ishtiroki faol o'rganilmoqda [20]. Endotelin tizimi faolligining oshishi miokard qisqaruvchanlik funksiyasining yomonlashuvi, miokardial fibroz va chap qorincha remodellanishining progressiyasi bilan kechadi.

Surunkali yurak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda endotelin-1 darajasi sezilarli darajada yuqori bo'lishi va klinik holat og'irligi bilan korrelyatsiya qilishi aniqlangan [21]. Endotelin-1 konsentratsiyasining oshishi gemodinamika yomonlashuvi, chiqarish fraksiyasining pasayishi va noqulay prognoz bilan assotsiatsiyalanadi.

Endotelin-1 kardiomiotsitlarga to'g'ridan to'g'ri ta'sir ko'rsatib, gipertrofiya va fibroz jarayonlarini rag'batlantiradi [22]. Ushbu peptid ta'sirida fibroblastlar faollashadi va hujayradan tashqari matriks komponentlari sintezi kuchayadi.

Ayrim tadqiqotlar EDN1 polimorfizmlarining surunkali yurak yetishmovchiligi rivojlanish xavfi va miokard remodellanishi progressiyasi tezligi bilan bog'liqligini ko'rsatadi [23].

Bundan tashqari, endotelin tizimining giperaktivatsiyasi koronar mikrosirkulyatsiya buzilishi va miokard perfuziyasining yomonlashuvi bilan kechadi [24]. Bu ishemik o'zgarishlar progressiyasi va diastolik disfunktsiya shakllanishiga yordam beradi.

**PPARA geni va uning metabolizmni boshqarishdagi roli.** PPARA geni ligand-faollashuvchi transkripsion omillar oilasiga mansub bo'lgan PPAR- $\alpha$  yadroviy retseptorini kodlaydi [19]. PPAR- $\alpha$  lipid almashinuvi, yog' kislotalarining  $\beta$ -oksidlanishi va energetik metabolizmni boshqarishda muhim ahamiyatga ega.

PPAR- $\alpha$  ning eng yuqori ekspressiyasi energetik almashinuvga ehtiyoj yuqori bo'lgan to'qimalarda, jumladan jigar, miokard va skelet mushaklarida kuzatiladi [20]. PPAR- $\alpha$  faollashuvi triglitseridlar darajasining pasayishi, yuqori zichlikdagi lipoproteinlar konsentratsiyasining oshishi va metabolik profilning yaxshilanishiga yordam beradi.

Kardiomiotsitlarda PPAR- $\alpha$  energetik ta'minot va yog' kislotalarining oksidlanish jarayonlarini boshqaradi [21]. Ushbu retseptor faoliyatining buzilishi energetik defitsit, lipotoksiklik va miokard qisqaruvchanlik funksiyasining yomonlashuvi bilan kechadi.

PPARA metabolik buzilishlar sharoitida alohida ahamiyat kasb etadi. Qandli diabet 2-tipida PPAR- $\alpha$  faolligining pasayishi dislipidemiya, insulinrezistentlik va ateroskleroz progressiyasining rivojlanishiga yordam beradi [22].

**PPARA va miokard energetik metabolizmi.** Miokard organizmning energiyaga eng ko'p bog'liq to'qimalaridan biri hisoblanadi. Yurakning normal qisqaruvchanlik funksiyasini saqlash uchun

---

adenozintrifosfatning doimiy sintezi zarur bo'lib, uning asosiy manbai yog' kislotalarining  $\beta$ -oksidlanishi hisoblanadi [13].

PPAR- $\alpha$  kardiomiotsitlar energetik almashinuvini boshqarishda asosiy rol o'ynaydi [14]. Ushbu retseptorning faollashuvi yog' kislotalarini tashish va oksidlashda ishtirok etuvchi fermentlar ekspresiyasining oshishiga olib keladi.

Yurak-qon tomir kasalliklari va metabolik buzilishlarda PPAR- $\alpha$  faoliyati o'zgarishi kuzatilib, miokardning energetik ta'minoti buzilishi bilan kechadi [14]. Natijada energetik defitsit holati shakllanib, yurakning qisqaruvchanlik funksiyasi yomonlashadi.

PPARA faoliyati buzilishi ayniqsa qandli diabet 2-tipida muhim ahamiyat kasb etadi. Erkin yog' kislotalarining ortiqcha to'planishi va lipotoksiklik kardiomiotsitlar shikastlanishi hamda diabetik kardiomiopatiya rivojlanishi bilan kechadi [15].

Ayrim tadqiqotlar PPARA polimorfizmlari bilan miokard gipertrofiyasi darajasi, diastolik disfunktsiya va surunkali yurak yetishmovchiligi xavfi o'rtasida bog'liqlik mavjudligini ko'rsatmoqda [14].

Bundan tashqari, PPAR- $\alpha$  yallig'lanish jarayonlari va oksidativ stressni boshqarishda ham ishtirok etadi [16]. Ushbu retseptorning faollashuvi provospalitel sitokinlar ishlab chiqarilishining kamayishi va qon tomir yallig'lanishining pasayishi bilan kechadi.

**PPARA polimorfizmlari va kardiometabolik xavf.** So'nggi yillarda PPARA polimorfizmlarining yurak-qon tomir kasalliklari va metabolik buzilishlar rivojlanishiga ta'siri faol o'rganilmoqda [23]. Eng ko'p tadqiq qilingan variantlar L162V va intron 7 G/C hisoblanadi.

Ayrim PPARA genetik variantlari lipid almashinuvini buzilishi, triglitseridlar darajasining oshishi va aterosklerozning tezlashgan progressiyasi bilan assotsiatsiyalanishi aniqlangan [24]. Bundan tashqari, PPARA polimorfizmlari bilan yurak ishemik kasalligi xavfi o'rtasida bog'liqlik mavjudligi aniqlangan.

Ayrim tadqiqotlar PPARAning to'qimalarning insulinga sezuvchanligi va metabolik sindrom rivojlanishiga ta'sirini ko'rsatmoqda [19]. PPARA ning genetik xususiyatlari kardiometabolik xavf darajasidagi individual farqlarni belgilashi mumkinligi taxmin qilinmoqda.

PPARA ning yallig'lanish va oksidativ stress jarayonlaridagi ishtiroki alohida qiziqish uyg'otadi. PPAR- $\alpha$  faollashuvi provospalitel sitokinlar ishlab chiqarilishining pasayishi va qon tomir yallig'lanishi darajasining kamayishi bilan kechadi [16].

Bundan tashqari, PPARA gipolipidemik terapiya samaradorligining potensial genetik prediktori sifatida ham qaralmoqda [16, 23]. Ayrim genetik variantlar fibratlar va statinlar bilan davolashga bo'lgan javobga ta'sir ko'rsatishi mumkinligi ko'rsatilgan.

**Yurak-qon tomir kasalliklari patogenezida EDN1 va PPARA o'zaro ta'siri.** Zamonaviy tadqiqotlar endotelial disfunktsiya va metabolik buzilishlar o'rtasida yaqin o'zaro bog'liqlik mavjudligini ko'rsatmoqda [10, 18]. Ushbu nuqtayi nazardan EDN1 va PPARA genlarining o'zaro ta'siri alohida qiziqish uyg'otadi.

EDN1 geni asosan yurak-qon tomir xavfining qon tomir-endotelial mexanizmlarini aks ettirsa, PPARA patogenezning metabolik va energetik jihatlarini tavsiflaydi [3, 4]. Ushbu genlarni kompleks o'rganish yurak-qon tomir patologiyasi rivojlanish mexanizmlarini yanada to'liq baholash imkonini beradi.

EDN1 va PPARAning noqulay polimorfizmlari birgalikda kuzatilganda, yanada yaqqol endotelial disfunktsiya, aterosklerozning tezlashgan progressiyasi va miokardial disfunktsiyaning erta rivojlanishi bilan kechishi mumkinligi taxmin qilinmoqda [8, 14, 20].

Personalizatsiyalashtirilgan tibbiyot sharoitida qon tomir va metabolik xavfning genetik markerlarini integratsiya qilish zamonaviy kardiologiyaning istiqbolli yo'nalishi sifatida qaralmoqda [21, 24].

Molekulyar-genetik ma'lumotlardan foydalanish yuqori xavfli bemorlarni erta aniqlash va profilaktik chora-tadbirlarni optimallashtirishga yordam berishi mumkin.

**EDN1 va PPARA qandli diabet 2-tipida.** EDN1 va PPARA genlari qandli diabet 2-tipida alohida ahamiyat kasb etadi, chunki mazkur holat yaqqol metabolik va qon tomir buzilishlari bilan kechadi [17, 18]. Surunkali giperglikemiya oksidativ stressning faollashuvi, endotelial shikastlanishi va ateroskleroz progressiyasiga yordam beradi.

Qandli diabetda endotelin-1 ekspresiyasining oshishi mikrosirkulyatsiya buzilishi, qon tomir endoteliasining funksiyasining yomonlashuvi va qon tomir asoratlarining tezlashgan rivojlanishi bilan kechadi [7, 18]. Aniqlanishicha, diabet bilan kasallangan bemorlarda endotelin-1 darajasi uglevod almashinuvini buzilmagan shaxslarga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'ladi.

O'z navbatida, PPARA lipid va uglevod almashinuvini boshqarishda muhim rol o'ynaydi [4, 19]. PPAR- $\alpha$  faoliyatining buzilishi insulinrezistentlik, dislipidemiya va surunkali yallig'lanishning progressiyasiga olib keladi.

---

Ayrim tadqiqotlar EDN1 va PPARAning noqulay polimorfizmlari birgalikda kuzatilganda diabetik makroangiopatiyaning og'ir kechishi bilan kechishi mumkinligini ko'rsatmoqda [20]. Bu kardiometabolik patologiyada mazkur genlarni kompleks o'rganish muhimligini tasdiqlaydi.

Bundan tashqari, EDN1 va PPARAning genetik xususiyatlari gipolipidemik va kardiometabolik terapiya samaradorligiga ta'sir ko'rsatishi mumkin [21, 23]. Shu munosabat bilan ushbu genlarni o'rganish nafaqat xavfni baholash, balki personalizatsiyalashtirilgan davolash yondashuvlarini ishlab chiqish uchun ham qiziqish uyg'otadi.

**Personalizatsiyalashtirilgan kardiologiyada EDN1 va PPARAni qo'llash istiqbollari.** Hozirgi vaqtda genetik xavf omillarini individual baholashga asoslangan personalizatsiyalashtirilgan kardiologiya yo'nalishi faol rivojlanmoqda [21]. EDN1 va PPARA genlari yurak-qon tomir patologiyasining istiqbolli molekulyar-genetik markerlari sifatida qaralmoqda.

Genetik markerlardan foydalanish endotelial disfunktsiya, dislipidemiya va qon tomir remodelanishiga yuqori moyillikka ega bemorlarni hali klinik belgilari namoyon bo'lmadan oldin aniqlash imkonini beradi [20, 21]. Bu erta profilaktika va terapiyani individuallashtirish uchun yangi imkoniyatlarni ochadi.

Molekulyar-genetik, biokimyoviy va instrumental ko'rsatkichlarni yurak-qon tomir xavfini stratifikatsiya qilishning kompleks algoritmlariga integratsiya qilish alohida dolzarb ahamiyat kasb etmoqda [21, 24]. Bunday yondashuv noqulay yurak-qon tomir hodisalarini prognoz qilish aniqligini oshirish imkonini beradi.

Kelajakda EDN1 va PPARAni o'rganish endotelial disfunktsiya va metabolik buzilishlarni korreksiya qilishga qaratilgan yangi terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqishga yordam berishi mumkin [3, 16, 21].

**Xulosa.** EDN1 va PPARA genlari yurak-qon tomir xavfini shakllantirishda muhim rol o'ynaydi va yurak-qon tomir kasalliklari patogenezining asosiy mexanizmlarida ishtirok etadi. EDN1 geni asosan endotelial disfunktsiya, qon tomir remodelanishi, yallig'lanish va ateroskleroz progressiyasi bilan bog'liq. PPARA geni esa lipid va energetik almashinuvni, yog' kislotalarining  $\beta$ -oksidlanish jarayonlarini hamda miokardning metabolik adaptatsiyasini boshqaradi.

Zamonaviy tadqiqotlar EDN1 va PPARA polimorfizmlari qon tomir va metabolik buzilishlarning individual xususiyatlarini belgilashi, shuningdek, yurak ishemik kasalligi, surunkali yurak yetishmovchiligi va diabetik makroangiopatiya xavfiga ta'sir ko'rsatishi mumkinligini tasdiqlamoqda [2, 20, 21].

Ushbu genlarni kompleks o'rganish zamonaviy personalizatsiyalashtirilgan kardiologiyaning muhim yo'nalishlaridan biri hisoblanadi. Molekulyar-genetik, biokimyoviy va instrumental ko'rsatkichlarni integratsiya qilish erta diagnostika, yurak-qon tomir xavfini stratifikatsiya qilish hamda individuallashtirilgan profilaktik va terapevtik yondashuvlarni takomillashtirish uchun yangi istiqbollarni ochadi.

Shu tariqa, EDN1 va PPARA genlarini keyingi tadqiq qilish muhim ilmiy va amaliy ahamiyatga ega bo'lib, yurak-qon tomir patologiyasining molekulyar mexanizmlari haqidagi tasavvurlarni yanada chuqurlashtirishga yordam berishi mumkin.

## ADABIYOTLAR

1. Tsao C.W., Aday A.W., Almarzooq Z.I. et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2023 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. 2023. Vol. 147(8). P. e93–e621.
2. Musunuru K., Kathiresan S. Genetics of Common, Complex Coronary Artery Disease // *Cell*. 2019. Vol. 177(1). P. 132–145.e10.
3. Dhaun N., Webb D.J. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics // *Nature Reviews Cardiology*. 2019. Vol. 16(8). P. 491–502.
4. Barton M., Yanagisawa M. Endothelin: 30 years from discovery to therapy // *Hypertension*. 2019. Vol. 74(6). P. 1232–1265.
5. Tiret L., Poirier O., Hallet V. et al. The Lys198Asn polymorphism in the endothelin-1 gene is associated with blood pressure in overweight people // *Hypertension*. 1999. Vol. 33. P. 1169–1174.
6. Jin J.J., Nakura J., Wu Z. et al. Association of endothelin-1 gene variant with hypertension // *Hypertension*. 2003. Vol. 41. P. 163–167.
7. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis // *Nature*. 2021. Vol. 592. P. 524–533.
8. Williams A.E. et al. Impact of Endothelial Diversity and Dysfunction on Cardiovascular Disease // *International Journal of Molecular Sciences*. 2025.
9. Yang L. et al. Treatment of endothelial cell dysfunction in atherosclerosis // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025.

- 
10. Młynarska E. et al. Endothelial Dysfunction as the Common Pathway Linking Cardiovascular Risk Factors and Disease // *International Journal of Molecular Sciences*. 2025.
  11. Fernández-Álvarez V., Martínez-Salgado C. Arterial stiffness and subclinical atherosclerosis // *Cardiology and Therapy*. 2025. Vol. 14(3). P. 367–383.
  12. Marx N., Federici M., Schütt K. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes // *European Heart Journal*. 2023. Vol. 44(39). P. 4043–4140.
  13. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41(2). P. 255–323.
  14. Paneni F., Beckman J.A., Creager M.A., Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy // *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34(31). P. 2436–2443.
  15. Tan Y., Zhang Z., Zheng C. et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence // *Nature Reviews Cardiology*. 2020. Vol. 17. P. 585–607.
  16. Huo J.L. et al. Diabetic cardiomyopathy: early diagnostic biomarkers, pathogenetic mechanisms and therapeutic targets // *Cell Death Discovery*. 2023.
  17. Balakrishnan B. et al. Diabetic cardiomyopathy: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis and therapy // *International Journal of Molecular Sciences*. 2025.
  18. Kersten S. Integrated physiology and systems biology of PPAR $\alpha$  // *Molecular Metabolism*. 2014. Vol. 3. P. 354–371.
  19. Ruscica M. et al. Impact of PPAR-Alpha Polymorphisms—The Case of Metabolic Disorders and Atherosclerosis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20.
  20. Tai E.S. et al. Association between the PPARA L162V polymorphism and plasma lipid levels // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2002. Vol. 22. P. 805–810.
  21. Tai E.S. et al. Association between the PPARA L162V polymorphism and cardiovascular risk factors // *Atherosclerosis*. 2006. Vol. 184. P. 252–259.
  22. Finck B.N. The PPAR regulatory system in cardiac physiology and disease // *Cardiovascular Research*. 2007. Vol. 73. P. 269–277.
  23. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41(1). P. 111–188.
  24. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // *Atherosclerosis*. 2025.
  25. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42(34). P. 3227–3337.
  26. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42(36). P. 3599–3726.
  27. Gimbrone M.A., García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis // *Circulation Research*. 2016. Vol. 118(4). P. 620–636.
  28. Rask-Madsen C., King G.L. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors // *Cell Metabolism*. 2013. Vol. 17(1). P. 20–33.