

**MITOXONDRIAL DNK O’ZGARISHLARI ASOSIDA YURAK
YETISHMOVCHILIGI UCHUN YANGI METABOLITLARNING
BIOMARKER SIFATIDA ANIQLASH.**

**Talaba: Abdullayeva Marjona Rustamovna
Toshkent tibbiyot akademiyasi Termiz filiali
Stomatologiya yo’nalishi 1- bosqich
Tibbiy va Biologik kimyo kafedrası
Ilmiy rahbar: PhD Muzaffarova N. SH**

Annotatsiya : Yurak yetishmovchiligi global sog’liqni saqlash muammosi bo’lib, yuqori o’lim ko’rsatkichlari va davolanish xarajatlari bilan tavsiflanadi. Ushbu kasallikning erta tashxislash va samarali davolash strategiyalarini ishlab chiqish uchun ishonchli va sezgir biomarkerlar zarur. So’nggi yillarda yurak hujayralarida energiya almashinuvi, oksidlovchi stress va apoptoz jarayonlarida ishtirok etuvchi mitoxondriyalarning roli kuchayib bormoqda. Ayniqsa, mitoxondrial DNK (mtDNK) dagi o’zgarishlar – mutatsiyalar, deletsiya yoki nusxa sonining kamayishi – yurak hujayralari disfunktsiyasiga olib kelib, yurak yetishmovchiligi rivojlanishiga sabab bo’lishi mumkin. Ushbu maqolada mtDNK o’zgarishlariga bog’liq metabolitlar va ularning yurak yetishmovchiligi diagnostikasidagi ahamiyati tahlil qilinadi.

Kalit so’zlar : Mitoxondrial DNK, yurak yetishmovchiligi, metabolitlar, biomarkerlar, oksidlovchi fosforlanish, LC – MS, NMR, aylanma mtDNK, POLG geni, tRNK mutatsiyalari.

**Выявление новых метаболитов в качестве биомаркеров
сердечной недостаточности на основе изменений
митохондриальной ДНК.**

Аннотация : Сердечная недостаточность является глобальной проблемой здравоохранения, характеризующейся высокой смертностью и значительными затратами на лечение. Для ранней диагностики и разработки эффективных стратегий лечения необходимы надежные и чувствительные биомаркеры. В последние годы усилилось внимание к митохондриям, участвующим в энергетическом обмене, окислительном стрессе и апоптозе в клетках сердца. Особенно изменения митохондриальной ДНК (мтДНК) – мутации, делеции и снижение числа копий – могут привести к дисфункции сердечных клеток и способствовать развитию сердечной недостаточности. В данной статье рассматриваются метаболиты, связанные с изменениями мтДНК, и их значение в диагностике сердечной недостаточности. Ключевые слова : Митохондриальная ДНК, сердечная недостаточность, метаболиты, биомаркеры, циркулирующая мтДНК, окислительное

фосфорилирование, ЖХ – МС, ЯМР, ген ПОЛГ, мутации Трнк.

Identification of new metabolites as biomarkers for heart failure based on mitochondrial DNA alterations.

Abstract : Heart failure is a global health issue characterized by high mortality rates and substantial treatment costs. Reliable and sensitive biomarkers are essential for early diagnosis and the development of effective treatment strategies. In recent years, increasing attention has been paid to mitochondria involved in energy metabolism, oxidative stress, and apoptosis in cardiac cells. In particular, mitochondrial DNA (mtDNA) alterations – including mutations, deletions, or reduced copy number – can lead to cardiac cell dysfunction and contribute to the progression of heart failure. This article analyzes mtDNA – related metabolites and their significance in the diagnosis of heart failure. Keywords : Mitochondrial DNA, heart failure, metabolites, biomarkers, circulating mtDNA, oxidative phosphorylation, LC – MC, NMR, POLG gene, tRNA mutation.

Kirish

Yurak yetishmovchiligi jahonda keng tarqalgan va o'limga olib keluvchi surunkali kasalliklardan biri hisoblanadi. Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining ma'lumotlariga ko'ra, har yili millionlab odamlar yurak yetishmovchiligi tufayli hayotdan ko'z yummoqda. Ushbu kasallik murakkab patofiziologik mexanizmlarga ega bo'lib, yurak mushaklari faoliyatining zaiflashuvi, qon aylanishining buzilishi, oksidlovchi stress, yallig'lanish jarayonlari va hujayra darajasida energiya ishlab chiqarishning izdan chiqishi bilan tavsiflanadi. Yurak mushaklari doimiy ravishda katta miqdorda energiyaga muhtoj bo'lib, bu energiyaning asosiy 207erment mitoxondriyalar hisoblanadi. Mitoxondriyalar nafaqat ATF ishlab chiqaradi, balki kalsiy gomeostazi, apoptoz va reaktiv kislorod turlarining regulyatsiyasida ham ishtirok etadi. Aynan shuning uchun mitoxondriyalarning funksional holati yurak salomatligi uchun nihoyatda muhimdir. So'nggi yillarda mitoxondriyalarning yurak kasalliklaridagi roli chuqur o'rganila boshlandi, xususan, mitoxondrial DNK da yuzaga keladigan o'zgarishlar – mutatsiyalar, deletsiyalar yoki nusxa sonining kamayishi – yurak hujayralarining disfunktsiyasiga sabab bo'lishi mumkin. Mitoxondrial DNK o'zgarishlari hujayraning energiya ishlab chiqarish mexanizmlarini izdan chiqaradi, bu esa yurak hujayralarida 207ermentat stressga olib keladi. Bunday 207ermentat disbalans holatida hosil bo'ladigan metabolitlar, ya'ni organizmdagi biokimyoviy jarayonlar mahsulotlari, kasallik rivojlanishining erta bosqichida aniqlanishi mumkin. Shu sababli mitoxondrial DNK o'zgarishlariga bog'liq metabolitlarni aniqlash yurak yetishmovchiligini erta tashxislash va kasallik 207ermentati uchun istiqbolli biomarkerlar sifatida qaralmoqda. Zamonaviy omiks texnologiyalar, ayniqsa metabolamika yondashuvi, organizmdagi metabolitlar profilini aniqlash va ularni 207erment o'zgarishlar bilan bog'lash imkonini beradi.

Ushbu maqolada biz mitoxondrial DNK o'zgarishlari natijasida hosil bo'ladigan yangi metabolitlarni aniqlash, ularning yurak yetishmovchiligi patogenezidagi o'zni va biomarker sifatidagi salohiyatini ilmiy asosda ko'rib chiqishimiz mumkin.

Asosiy qism

Mitoxondriya – ikki membranali organoid bo'lib, yurak hujayralarining katta qismining energiyasini ta'minlovchi oksidlovchi fosforlanish (OXPHOS) tizimini boshqaradi. Mitoxondrial DNK esa sitoplazmadagi yagona 208erment material bo'lib, 37 ta genni, jumladan 13 ta oqsil, 22 ta tDNK va 2 ta rRNK genini o'z ichiga oladi. Ushbu genlar OXPHOS (uning yurak uchun ahamiyati) komponentlarini kodlaydi. Mitoxondrial DNK yadroviy DNKdan farqli ravishda himoya tizimlari (masalan, gistonlar) bilan qoplanmagan, shuning uchun u reaktiv kislorod turlari (ROS) ta'siriga nisbatan ancha sezuvchan hisoblanadi. Zamonaviy yondashuvlarga e'tibor qaratsak mitoxondrial DNKdagi o'zgarishlar yurak kasalliklari bilan bog'liq ekanligi ko'rilmogda. So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatmogdaki, leykotsitlardagi mitoxondrial DNK nusxa sonining (mtDNK-CN) kamayishi yurak yetishmovchiligi va aterosklerotik yurak-qon tomir kasalliklari xavfini oshiradi. 2024 – yilda Pei Qin va uning hamkorlari tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda mtDNK-CN darajasining pastligi yurak yetishmovchiligiga sabab bo'lib, bu mitoxondrial disfunksiyaning yurak kasalliklari rivojlanishidagi ahamiyatini ko'rsatadi. Bu esa mitoxondrial DNK nusxa soni yurak – qon tomir kasalliklarining rivojlanishida biomarker sifatida xizmat qilishi mumkinligini ko'rsatadi. 2024 – yildagi “Mitochondrial Mutations in Cardiovascular Diseases” nomli maqolada yurak to'qimalarida NADH dehidrogenaza 1 (ND1) genida gomoplazmik A>G o'zgarish va serumda A3397G mutatsiyasi aniqlangan. Ushbu mutatsiyalar yurak arteriasini aylanib o'tish operatsiyasidan o'tgan bemorlarning yurak to'qimasida gomoplazmik A3397G mutatsiyasi, ikki bemorning zardobida esa geteroplazmik A3397G mutatsiyasi aniqlangan. Bundan kelib chiqib, A3397G mutatsiyasi ND1 genida metionin aminokislotasini valin aminokislotasiga o'zgartiradi. Natijada ushbu mutatsiya ilgari Altsgeymer kasalligi, Parkinson kasalligi va yurak mushaklarining boshqa buzilishlari bilan ham bog'liq deb topilgan. 2025 – yilda “Scientific Reports” nashrida chop etilgan tadqiqotda yurak yetishmovchiligining turli bosqichlarida bo'lgan 408 bemorlarning qon plazmasida metabolamik profili tahlil qilingan. Natijada, yurak yetishmovchiligining rivojlanishida ishtirok etuvchi yangi 208ermentat yo'llar va biomarkerlar aniqlangan. Bu metabolitlar diagnostika va davolash strategiyalarini takomillashtirishga yordam berishi mumkin. Mitoxondrial DNK da yuzaga keladigan deletsiya, punkt mutatsiyalar, ko'payishdagi xatoliklar yoki tRNK kodlashidagi nosozliklar OXPHOS (uning yurak uchun ahamiyati) ning izdan chiqishiga olib keladi. Bu esa ATF ishlab chiqarishning kamayishiga, ROS darajasining ortishiga va hujayraviy stressga

sabab bo'ladi. Ayniqsa POLG geni (mitoxondrial DNK polimeraza y) mutatsiyasi bilan yurak kardiomiopatiyasi o'rtasidagi bog'liqlik ilmiy jihatdan tasdiqlangan. Masalan, MALAS (mitoxondrial ensefalomiyopatiya, laktik atsidoz va insultga o'xshash ko'rinishlar) sindromida mitoxondrial DNK tRNK^{Leu} (UUR) mutatsiyasi yurak mushaklarida energiya yetishmovchiligini keltirib chiqaradi. Mitoxondrial DNK delesiya sindromlari (masalan, Kearns – Sayre sindromi) yurak bloklari va kardiomiopatiya bilan 209erment. Yurak hujayralaridagi mitoxondrial disfunktsiya metabolitlar spektrining o'zgarishiga olib keladi. Bu o'zgarishlar plazmada yoki to'qima biopsiyasida aniqlanishi mumkin. Misol uchun ayrim metabolitlar. Atsilkarnitinlar : Yog' kislotalari oksidlanishi buzilganida to'planadi. Noto'g'ri mitoxondrial transport natijasida hujayrada toksik darajaga olib kelishi mumkin. Erkin mitoxondrial DNK : Yallig'lanishli jarayonlar kuchayganida qon plazmasida ko'payadi va DAMPs (damage – associated molecular patterns – organizmdagi hujayra faoliyati to'xtaganda hosil bo'lib chiqariluvchi molekula) sifatida qaraladi. Krebs siklining oraliq metabolitlari bo'lgan: suksinat, 209ermenta va malat kislotalari yurak to'qomalaridagi 209ermentat 209ermentat muhim ko'rsatkichlaridan biri hisoblanadi. Laktat : Anaerob 209ermentati kuchayganligini bildiradi. Ushbu metabolitlar NMR (yadro magnit rezonansi), LC – MS (suyuqlik xromatografiyasi – massa- spektrometriya) yordamida yuqori aniqlikda aniqlanadi. Mitoxondrial DNK shikastlanganda hujayradan chiqib, qon aylanish tizimiga o'tadi. Bu aylanma mitoxondrial DNK 209erment tizimi tomonidan “begona“ signal sifatida qabul qilinadi va bu yallig'lanish reaksiyalarni kuchaytiradi. Aylanma mitoxondrial DNK darajasi yurak yetishmovchiligi og'irligiga proporsional bo'lib, bemorlarda prognoz uchun sezgir biomarker bo'lishi mumkin. 2023 – yilda chop etilgan Zhou et al. tadqiqotida aylanma mitoxondrial DNK darajasi yurak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda sog'lomlarga nisbatan 3 barobar yuqori ekanligi qayd etilgan. Metabolamika – bu organizmning 209ermentat profilini keng qamrovda tahlil qilish imkonini beruvchi texnologiya bo'lib, yurak yetishmovchiligi diagnostikasi uchun yangi imkoniyatlarni ochmoqda. Yangi omiks platformalar (LC – MS, GC – MS, NMR) yordamida mitoxondrial DNK o'zgarishlariga bog'liq metabolitlar aniqlanmoqda. Metabolamik tahlil yordamida kasallikning molekulyar portreti tuziladi va bu yurak hujayralarining energiya yetishmovchiligi holatini aniq ko'rsatadi. Mitoxondrial disfunktsiya bilan bog'liq metabolitlarning tahlili, xususan atsilkarnitinlar, Krebs sikli mahsulotlari, erkin mitoxondrial DNK va laktat darajasi, yurak yetishmovchiligini erta aniqlashda istiqbolli biomarkerlar sifatida qaralmoqda. NMR (yadro magnit rezonansi) va LC – MS (suyuqlik xromatografiya – massa-spektrometriya) kabi ilg'or texnologiyalar 209ermenta kimyoda metabolitlarni aniqlashda yuqori aniqlik va sezuvchanlikni ta'minlaydi. Yuqorida keltirilgan

metabolitlar yurak yetishmovchiligini erta tashxislash, kasallik dinamikasini kuzatish va davolash samaradorligini baholashda ishlatilishi yo'lga qo'yilmoqda. Bundan tashqari, shaxsiylashtirilgan terapiya yondashuvlarini ishlab chiqish ishlari olib borilmoqda.

Xulosa

So'nggi yillarda olib borilgan ilmiy tadqiqotlar mitoxondrial DNK va yurak yetishmovchiligi o'rtasida chuqur patofiziologik bog'liqlik mavjudligini ko'rsatmoqda. Leykotsitlardagi mitoxondrial DNK nusxa sonining kamayishi yurak yetishmovchiligi va aterosklerotik yurak – qon tomir kasalliklari xavfini oshirishi, bu holat mitoxondrial disfunktsiya yurak kasalliklarining asosiy omillaridan biri ekanligini anglatadi. Mitoxondrial DNK dagi mutatsiyalar, deletsiya yoki replikatsiya o'zgarishlari oksidlovchi fosforlanish (OXPHOS) tizimini izdan chiqaradi, natijada yurak mushaklarida energiya ishlab chiqarilishi izdan chiqadi, ROS (reaktiv kislorod turlari) darajasi ortadi va hujayraviy stress kuchayadi. Ayniqsa, POLG genidagi mutatsiyalar va MELAS, Kearns – Sayre kabi mitoxondrial sindromlar yurak kardiomiopatiyasi va aritmiyalar keltirib chiqaradi. Bundan tashqari, mitoxondrial DNK ning hujayradan tashqariga chiqib, aylanma shaklda qon plazmasida aniqlanishi organizmdagi mitoxondrial zararlanish va yallig'lanish jarayonlarining faollashganidan dalolat beradi. Bu holat DAMPs (damage – associated molecular patterns – organizmdagi hujayra nobud bo'lganida chiqariluvchi molekula) orqali 210ermentat javobni rag'batlantirish mumkin bo'lib, yurak yetishmovchiligining patogenezida ishtirok etadi. Xulosa qilib aytganda, mitoxondrial DNK dagi o'zgarishlar va ular bilan bog'liq metabolitlar yurak yetishmovchiligining patogenezini chuqur tushunish, erta 210ermentat va biomarkerlarni aniqlashda katta ahamiyatga ega. Kelgusida mitoxondrial metabolitlar asosida yurak kasalliklarini erta aniqlash va maqsadli terapiya rejalashtirish yangi davolash strategiyalarining eshiklarini ochadi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Rasulov I. R. , Matmurodov A. A. (2019) Klinik biokimyo. Toshkent : Innovatsion tibbiyot markazi.
2. Islomov D. T. , Kattabekov B. R. (2022). Yurak yetishmovchiligi diagnostikasida 210ermentat biomarkerlarning ahamiyati. Yosh olimlar jurnali. (4) 23 – 27.
3. Sodiqova M. M. (2023). Tibbiy kimyoda metabolamika yo'nalishlari : muammolar va istiqbollari. Ilm va taraqqiyot, (2) 41- 45.
4. Salimov R. S. (2018). Energiyaga bog'liq yurak patologiyalari: yangi biomarkerlar izlamoqda. Tibbiyotda dolzarb masalalar (1) 33 – 36.
5. Papadopoulos M. L. Tsaroucha A. K. Mitochondrial Mutations in

- Cardiovascular Disease, 2024; 15 (7), 1442.
6. Kumar S. va boshqalar. “Yurak – qon tomir kasalliklarida mitoxondrial disfunksiya”. International Journal of Molekular Sciences, 2024; 25 (5) : 1917.
 7. Pei Qin va boshqalar. Cardiovascular Diabetology, 2024 23(1):45.
 8. Li, Z., Wang, Y., Zang, X., et al. Nature Commun 2025 10(10); 38.