

PODAGRA GENETIK KODINGDA: IRSIYAT IZLARI VA MOLEKULAR DALILLAR

Bekmurodova Malika Ro‘zimurod qizi¹

¹ Samarqand davlat tibbiyot universiteti, 2-son Davolash ishi fakultetining 5-bosqich talabasi

Tursunkulova Durdona Shuxrat qizi¹

¹ Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Pediatriya fakultetining 4- bosqich talabasi

To‘layev Bobur Zoyir o‘g‘li¹

¹ Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti , Pediatriya fakulteti 5-bosqich talabasi

Toirov Doston Rustamovich¹

¹ Ilmiy rahbar: Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Ichki kasalliklar propedivtikasi kafedrası dotsenti, PhD
bekmurodovamalika15@gmail.com

MAQOLA MALUMOTI

ANNOTATSIYA:

MAQOLA TARIXI:

Received:17.06.2025

Revised: 18.06.2025

Accepted:19.06.2025

KALIT SO‘ZLAR:

Podagra, metabolik artropatiya, oilaviy yuvinil giperyurikemik nefropatiyalar, medullyar kistoz buyrak kasalliklari, giperurikemiya, ULD, siydik kislotasi, SLC2A9, SLC22A12, ABCG2,

Podagra—bu purin almashinuvi buzilishi oqibatida rivojlanadigan, monosodyum urat kristallarining to‘qimalarda cho‘kishi bilan kechuvchi metabolik artropatiya bo‘lib, zamonaviy molekulyar-genetik tadqiqotlar uning monogen va poligen shakllarda irsiy uzatilishini ko‘rsatmoqda. Ushbu ilmiy ishda podagraning patogenezi ishtirok etuvchi asosiy transport genlari, jumladan, SLC2A9 (GLUT9), SLC22A12 (URAT1), ABCG2, UMOD va ular tomonidan kodlanadigan oqsillarning funksional ahamiyati, siydik kislotasi renal ekskresiyasi va reabsorbsiyasidagi roli tahlil qilinadi. Xususan, allelik variantlar va SNP‘lar (single nucleotide polymorphisms) asosida urat transporti mexanizmlariga ta‘sir qiluvchi genetik determinantlar, ularning giperurikemiya va podagra rivojlanishidagi etiopatogenetik hissi

penetrantlik, ekspressivlik

chuqur ilmiy tahlil ostiga olinadi. Bundan tashqari, oilaviy yuvinil giperyurikemik nefropatiyalar (OYGN), medulliyar kistoz buyrak kasalliklari (MKBK) kabi autosomal dominant sindromlar kontekstida UMOD genidagi mutatsiyalarning klinik va molekulyar ta'siri yoritiladi. Podagra o'ld genetika biomarkerlardan klinik amaliyotda foydalanish, shuningdek farmakogenetik jihatdan allopurinol va feboksostat kabi ULD (urat lowering drugs) preparatlariga individual javob reaksiyasini bashoratlash imkoniyati ham muhokama qilinadi.

Ushbu maqola podagrani molekulyar va genetik asosda aniqlash, uning irsiy omillar orqali shakllanishini tasdiqlovchi dalillarni tahlil qilish hamda siydik kislotasi metabolizmidagi genetik determinantlarning klinik ifodalanishiga bo'lgan ta'sirini ilmiy asosda yoritishga qaratilgan. Tadqiqot natijalari podagrani multifaktorial, biroq genetik komponenti yetakchi bo'lgan kasallik ekanligini ko'rsatadi. Bu esa uni nasliy asoslangan metabolik kasallik sifatida qayta baholash va kelajakdagi genetik skrining, profilaktika va fundamental tadqiqotlar uchun zarur ilmiy poydevor yaratadi.

KIRISH. Podagra — bu purin almashinuvining buzilishi natijasida rivojlanadigan, qonda siydik kislotasi darajasining ortishi (giperurikemiya) bilan tavsiflanadigan surunkali metabolik kasallikdir. Uzoq yillar davomida podagra asosan hayot tarziga bog'liq muammo sifatida qaralib kelgan bo'lsa-da, so'nggi o'n yilliklarda olib borilgan molekulyar genetik tadqiqotlar bu kasallikning rivojlanishida irsiy omillar yetakchi rol o'ynashini isbotlamoqda. Ayniqsa, siydik kislotasining buyrak orqali chiqarilishini boshqaruvchi genlar (masalan, SLC2A9, ABCG2, URAT1, UMOD) va ularning kodlovchi transport oqsillaridagi mutatsiyalar podagra patogenezining asosiy molekulyar zanjirlarini tashkil etishi aniqlangan.

Biroq, podagrani baholash, tashxislash va monitoring qilishda ushbu genetik asoslar amaliyotda yetarlicha inobatga olinmayapti. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, bemorlarning aksariyatida siydik kislotasi darajasini muntazam nazorat qilish ishlari sust olib boriladi, bu esa ULD (urat pasaytiruvchi terapiya) boshlangandan so'ng ham davolovchi strategiyalarning samaradorligini baholashga to'sqinlik qiladi. Xususan, ayollar va erkaklar

o'rtasida podagrani aniqlash, ULD buyurilishi va siydik kislotasi monitoringi borasida sezilarli tafovutlar mavjud, bu esa kasallikni yetarlicha tushunmaslik va noto'g'ri yondashuvga olib kelmoqda.

Podagrani genetik kasallik sifatida ilmiy asoslash, uni klinik tibbiyotda to'g'ri baholash, differensial tashxis va erta skrining imkoniyatlarini yaratadi. Shu boisdan, mazkur tadqiqot aynan podagrani nasliy mexanizmlar orqali rivojlanishini molekulyar-genetik darajada ko'rsatish, irsiy omillarni klinik amaliyotga integratsiya qilish zaruriyatidan kelib chiqqan. Ilgari o'tkazilgan ayrim tadqiqotlar kasallikning jinsiy farqlarini yuzaki yoritgan bo'lsa-da, ular populyatsion yondashuvdan yiroq bo'lgan, genetik komponentlar esa yetarli darajada o'rganilmagan.

Shu bilan birga, mavjud statistik ma'lumotlar va klinik amaliyotdagi kuzatuvlar shuni ko'rsatmoqdaki, podagra — bu faqat orttirilgan emas, irsiy predispozitsiyaga ega bo'lgan kompleks metabolik sindromning bir qismi bo'lib, uning genetik asoslarini o'rganish nafaqat kasallikni chuqur tushunishga, balki kelajakda farmakogenetik va individual yondashuvlarni ishlab chiqishga xizmat qiladi.

ASOSIY QISM: Podagra — bu siydik kislotasi almashinuvi buzilishi natijasida rivojlanadigan kasallik bo'lib, u qo'shma og'riqlari (artrit), tofuslar (urat to'planmalari), buyrakdagi o'zgarishlar bilan kechadi. So'nggi yillarda olib borilgan molekulyar-genetik tadqiqotlar bu kasallikni irsiy omillar bilan chambarchas bog'liq kasallik sifatida qarashga asos bo'lmoqda. Ba'zi hollarda podagra birgina genning buzilishi (monogen shakl) natijasida rivojlanadi.

1. Puringa asoslangan almashinuv buzilishi bilan bog'liq kasalliklar:

Purin moddalarining parchalanishi va sintezi bilan bog'liq bo'lgan irsiy nuqsonlar ko'pincha siydik kislotasining ortib ketishi (giperurikemiya) va podagra olib keladi:

- HPRT1 genidagi o'zgarish siydik kislotasini kamaytirishda ishtirok etuvchi ferment — gipoksantin-guaninfosforiboziltransferazaning yetishmovchiligiga olib keladi. Bu esa og'ir asab tizimi buzilishi, harakatlar buzilishi va erta yoshdagi podagra bilan kechadi.

- PRPS1 genidagi nuqson purinlarning ko'payib ketishiga sabab bo'ladi va buning natijasida ham siydik kislotasi ortadi, podagra yuzaga keladi.

- Bu holatlar odatda erkaklarda uchraydi, chunki bu genlar jinsiy X-xromosomada joylashgan. Ayollarda esa bu holat kamroq uchraydi, chunki ularda ikkita X-xromosoma mavjud bo'ladi.

2. Energiya almashinuvining genetik buzilishi natijasida kelib chiqadigan holatlar:

Ba'zi irsiy kasalliklar organizmda energiya ishlab chiqarilishiga va uglevodlar almashinuvi jarayonlariga ta'sir qiladi. Bu buzilishlar ham siydik kislotasining ortiqcha hosil bo'lishiga olib keladi:

- Glikogenozlar — bu jigar va mushaklarda glikogenning to'g'ri parchalanmasligi bilan bog'liq kasalliklar bo'lib, ularning ayrim turlari (1A, 1B, III, V, VII) siydik kislotasining ortib ketishiga, demak, podagra olib keladi.

- Mushak fermentlarining tugʻma nuqsonlari (masalan, mioadenilat dezaminaza, karnitin palmitoiltransferaza) ham mushak hujayralarining parchalanishiga sabab boʻlib, urat darajasini oshiradi va podagra olib keladi.

3. Siydik kislotasining buyrak orqali chiqarilishi buzilgan holatlar:

Podagra koʻp hollarda siydik kislotasi buyrak orqali yetarlicha chiqarilmaganda yuzaga keladi. Quyidagi irsiy kasalliklarda bu holat aynan shunday sodir boʻladi:

- Oilaviy giperurikemik buyrak kasalligi — bu holatda buyrakda siydik kislotasini chiqaruvchi mexanizm buziladi, bu esa erta yoshda podagrani keltirib chiqaradi.

- Buyrakda kistalar bilan kechuvchi irsiy kasalliklar ham siydik kislotasi toʻplanishiga sabab boʻladi.

- Bu kasalliklar odatda avloddan avlodga oʻtib, oila aʼzolarining bir nechtasida kuzatiladi. Ular erta aniqlanmasa, buyrak yetishmovchiligi rivojlanishi mumkin.

4. Irsiy omillarning klinik ahamiyati:

Yuqorida aytib oʻtilgan barcha genetik kasalliklar shuni koʻrsatadiki:

- Podagra baʼzida birgina genning tugʻma nuqsoni bilan bogʻliq boʻlib, bunday holatlar erta yoshda paydo boʻladi.

- Irsiy holatlarda podagra koʻpincha ogʻir kechadi, standart davo usullariga sust taʼsir koʻrsatadi.

- Podagrani bir nechta avlodlarda qayta-qayta uchrashi — kasallikning genetik ildizlarga ega ekanligini koʻrsatadi.

- Ayniqsa erkaklarda erta yoshda boshlanishi, ayollarda esa menopauzadan soʻng uchrashi bu holatga jinsiy gormonlarning ham taʼsiri borligini koʻrsatadi. Podagra — bu siydik kislotasi almashinuvi buzilishi natijasida rivojlanadigan kasallik boʻlib, u qoʻshma ogʻriqlari (artrit), tofuslar (urat toʻplanmalari), buyrakdagi oʻzgarishlar bilan kechadi. Soʻnggi yillarda olib borilgan molekulyar-genetik tadqiqotlar bu kasallikni irsiy omillar bilan chambarchas bogʻliq kasallik sifatida qarashga asos boʻlmoqda.

Podagra kasalligi koʻp omilli kasalliklar sirasiga kiradi, yaʼni uni yuzaga keltiruvchi omillar bir nechta genlar kombinatsiyasi va tashqi muhit bilan bogʻliq. Biroq ayrim hollarda monogen shakllar ham uchraydi, xususan:

- Lesch–Nyhan sindromi – HPRT1 genidagi mutatsiya bilan bogʻliq boʻlib, purin almashinuvinin buzilishi, ogʻir nevrologik simptomlar va giperurikemiya bilan kechadi.

- PRPS1 geni mutatsiyasi bilan bogʻliq kasalliklarda esa siydik kislotasi ishlab chiqarilishi ortib ketadi.

Siydik kislotasi transportida ishtirok etuvchi genlar:

Genetik determinantlar podagra urats transporti tizimi orqali oʻz taʼsirini koʻrsatadi. Bu tizimda eng koʻp oʻrganilgan genlar:

SLC2A9 (GLUT9)

✓ Joylashuvi: 4-qator, 4p16.1

✓ Funksiyasi: Uratni buyrak proksimal naychalari orqali qayta soʻrib olishda ishtirok etadi.

✓ Polimorfizmlar (masalan, rs16890979) gipourikozuriya va giperyurikemiyaga olib keladi.

✓ Ayollarda ushbu gen mutatsiyalari kuchliroq ifodalanishi mumkin.

SLC22A12 (URAT1)

✓ Joylashuvi: 11q13

✓ Buyrakda uratni reabsorbsiyasini boshqaradi.

✓ W258X, R90H kabi polimorfizmlar siydik kislotasi darajasini oshiradi.

ABCG2 (BCRP)

✓ Joylashuvi: 4q22

✓ Ichak orqali siydik kislotasining chiqarilishiga masʼul.

✓ Q141K varianti urat ekskresiyasini kamaytiradi, bu podagra xavfini oshiradi, ayniqsa erkaklarda.

✓ Ushbu mutatsiya podagra boshlanish yoshini erta bosqichga suradi.

Genetik penetrantlik va ekspressivlik

- Penetrantlik — genetik mutatsiyaga ega boʻlgan shaxsda klinik simptomlarning yuzaga chiqish ehtimoli. Podagra bu koʻrsatkich tashqi muhitga bogʻliq holda oʻzgaradi.

- Ekspressivlik — simptomlarning ogʻirlik darajasi. Gomozigot mutatsiyalar bilan ogʻirgan erkaklarda ekspressivlik kuchliroq kuzatiladi.

- Masalan, ABCG2 yoki SLC2A9 mutatsiyasining gomozigot holatlari podagrani ogʻir, toshma va nefrolitiaz bilan kechadigan shakliga olib keladi.

Oilaviy tarqalish va irsiy xavf:

- Birinchi darajali qarindoshlar (ota, ona, aka-uka, opa-singil)da podagra boʻlsa, kasallik rivojlanish xavfi umumiy populyatsiyaga nisbatan 25–30% ga yuqoriligi aniqlangan.

- Agar ikkala ota-onada ham podagra boʻlsa, irsiy xavf 40–50% gacha yetadi.

- Bu faktlar genetik markyorlar orqali kasallik xavfini oldindan baholash zarurligini koʻrsatadi.

XULOSA: Podagra kasalligining genetik asoslari zamonaviy molekulyar tibbiyot yondashuvlari orqali ishonchli ravishda tasdiqlanmoqda. Ayniqsa, SLC2A9 (GLUT9) va ABCG2 (BCRP) genlaridagi funksional polimorfizmlar siydik kislotasining organizmdagi almashinuvini bevosita boshqarib, kasallik rivojlanishida asosiy rol oʻynaydi. Bu genetik variantlar giperyurikemiyani keltirib chiqaruvchi asosiy sabablar qatoriga kiradi va podagraning erta boshlanishi, ogʻir kechishi hamda avlodlar davomida yuqori chastotada uchrashini tushuntiradi.

Gen-assotsiatsiya tadqiqotlari (GWAS) orqali aniqlangan ushbu molekulyar markerlar klinik amaliyotda irsiy xavfni baholash, erta diagnostika va shaxsiylashtirilgan profilaktika choralari ishlab chiqishda muhim ahamiyat kasb etadi. Shu sababli, podagra bilan bogʻliq

genetik determinatsiyani o'rganish nafaqat ilmiy, balki amaliy jihatdan ham dolzarb bo'lib, ushbu yondashuv kasallik oqibatlarini kamaytirishda samarali vosita hisoblanadi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Harrold L.R., Etzel C.J., Gibofsky A., Kremer J.M., Pillinger M.H., Saag K.G., Yood R.A., Mikuls T.R. Sex differences in gout characteristics: tailoring care for women and men // BMC Musculoskeletal Disorders. — 2013. — Vol. 14. — Article 216.
2. Köttgen A., Albrecht E., Teumer A., Vitart V., Krumsiek J., Hundertmark C. et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations // Nature Genetics. — 2013. — Vol. 45, No. 2. — P. 145–154.
3. Таиров Д.Р., Бердиев Д.Х., "Подагра иммунологические и генетические особенности заболевания" Volume:3 Issue:12 Dec-2024 journals.academiczone.net
4. Kolz M., Johnson T., Sanna S., Teumer A., Vitart V., Perola M. et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations // PLoS Genetics. — 2009. — Vol. 5, No. 6. — e1000504.
5. Nakayama A., Matsuo H., Shimizu S., Ogata H., Ichida K., Shinomiya N. Common variants of ABCG2 and SLC2A9 are associated with gout susceptibility: a genome-wide association study in a Japanese population // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2010. — Vol. 69, No. 5. — P. 923–926.
6. Таиров Д.Р., Бердиев Д.Х., " ПОДАГРА КАСАЛЛИГИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ЮРАК ҚОН ТОМИР ЗАРАРЛАНИШЛАРИНИНГ ВА МЕТАБОЛИК СИНДРОМНИНГ КОМОРБИД КЕЧУВИ" 2nd International Congress on Multidisciplinary Studies Hosted from Indonesia <https://conferencepublication.com> February 20th, 2021
7. Choi H.K., Ford E.S., Li C., Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arthritis & Rheumatism. — 2007. — Vol. 57, No. 1. — P. 109–115.
8. Merriman T.R., Dalbeth N. The genetic basis of hyperuricaemia and gout // Joint Bone Spine. — 2011. — Vol. 78, No. 1. — P. 35–40.
9. Major T.J., Topless R.K., Dalbeth N., Merriman T.R. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population-based cohorts // BMJ. — 2018. — Vol. 363. — k3951.
10. MedlinePlus: Gout. — <https://medlineplus.gov/gout.html>
11. Genetics Home Reference: Gout. — <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/gout>