



**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI
SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI**

**TURSUNOVA LAYLO DILSHATOVNA
JABBAROV OZIMBAY OTAXANOVICH**

**SURUNKALI BUYRAK KASALLIGINING RIVOJLANISHINI GENETIK
TEKSHIRISH USULLARI**
(Uslubiy tavsiyanoma)

Toshkent – 2025

Tursunova L.D., Jabbarov O.O. // “Surunkali buyrak kasalligining rivojlanishini genetik tekshirish usullari” Uslubiy tavsiyanoma // “TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI” MChJ, Toshkent -2025y., -20 bet

Tuzuvchilar:

Tursunova L.D. TTA 2-son fakultet va gospital terapiya, nefrologiya va gemodializ kaferdasi dotsenti, PhD

Jabbarov O.O. TTA 2-son fakultet va gospital terapiya, nefrologiya va gemodializ kaferdasi mudiri, t.f.d., professor

Taqrizchilar:

Abduraxmanova N.M. TTA 2-son oilaviy tibbiyotda ichki kasalliklar kafedrasi dotsenti, t.f.d.

Abdullayev Sh.S. ToshPTI Ichki kasalliklar, nefrologiya va gemodializ kafedrasi dotsenti, t.f.d.

Ushbu uslubiy tavsiyanoma surunkali buyrak kasalligining rivojlanishini genetik tekshirish usullari orqali aniqlashga bag‘ishlangan. Unda buyraklar disfunktsiyasida ayrim genlarning tutgan o‘rni, surunkali buyrak kasalligi mavjud bo‘lganda allel va genotiplarning uchrash chastotasi sog‘lom insonlarga nisbatan solishtirib tahlil etilgan.

Uslubiy tavsiyanoma umumiy amaliyot shifokori, terapevt va nefrologlar amaliy faoliyatida foydalanish uchun mo‘ljallangan.

© Tursunova L.D., Jabbarov O.O.

© «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» MCHJ, 2025

MUNDARAJA

1. Kirish.....	5
2. Surunkali buyrak kasalligining rivojlanishida genetik faktorlarning axamiyati.....	6
3. Surunkali buyrak kasalligi rivojlanishiga da'vogar genlarni tavsiflash.....	9
4. Tadqiqot materiali va usullari.....	11
5. Tadqiqot natijalari va muhokamasi	12
6. Amaliy tavsiyalar.....	19
7. Foydalanilgan adabiyotlar.....	20

KIRISH

Surunkali buyrak kasalligi (SBK), buyrak yetishmovchiligining oxirgi bosqichiga olib kelishi bilan nefrologiyada asosiy muammo bo'lib qolmoqda. Mexanistik tadqiqotlar SBK rivojlanishining asosini tashkil etuvchi umumiy fibrogenez yo'llari haqida keng ma'lumot bergan bo'lsa-da, bu klinik oldi izlanishlar alohida bemorlarda kasallik rivojlanishining o'ziga hos xususiyatlarini to'liq tushuntirib bera olmadi. So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatmoqdaki, genetik polimorfizmlar va epigenetik o'zgarishlar bemorlarning surunkali progressiv buyrak kasalligiga individual moyilligini belgilab beradi.

SBK terminal bosqichgacha rivojlanishi nefrologiyada hali-hanuz yechilmagan asosiy muammo bo'lib qolmoqda, chunki samarali davolash usullari va prognoz qiluvchi testlar hanuzgacha mavjud emas. Surunkali progressiv buyrak kasalligi turli xil kasalliklar oqibatida kelib chiqadi. G'arb mamlakatlarida esa uning eng keng tarqalgan sabablari qandli diabet, gipertoniya va birlamchi glomerulopatiyalar hisoblanadi.

Darhaqiqat, tubulointerstitsial fibroz darajasi asosiy kasallikdan qat'i nazar, buyraklar faoliyati saqlanib qolishining eng yaxshi prediktori hisoblanadi. Shu sababdan, fibroz surunkali rivojlanayotgan buyrak kasalligining umumiy yo'li sifatida qaraladi. Buyrak fibrogenezini boshqaruvchi yo'llar mexanizmlari batafsil o'rganilgan bo'lsa-da, bir xil asosiy kasalliklarga chalingan bemorlarda surunkali buyrak kasalligining rivojlanish sur'ati nima uchun keskin farq qilishi hali to'liq tushunilmagan. Fibrotik yo'llar aniq belgilangan bo'lsa-da, ularning intensivligini nazorat qiluvchi va fibrozning harakatlanish tezligini belgilovchi kalit omillar hozirgacha o'rganilmagan.

Genetik polimorfizmlar surunkali buyrak kasalligining rivojlanishidagi individual farqlarning asosini tashkil etishi aniq va qiziqarli tushuncha hisoblanadi. Sichqonlar va kalamushlarning turli liniyalarida tajribaviy surunkali buyrak kasalliklariga turlicha moyillik mavjudligi buyrak fibrogenezi uchun genetik o'zgarishlarning ta'sirini ishonchli tarzda ko'rsatadi. Biroq, asosiy genetik polimorfizmlarni aniqlash va ularning surunkali buyrak kasalligining

rivojlanishidagi ishtirokini mexanik jihatdan tasdiqlash hali ham doimiy ravishda muammo bo'lib qolmoqda.

Bemorlarda surunkali buyrak kasalligi rivojlanishdan avval yoki unda shunga moyillik mavjudligini aniqlash, ushbu kasallikning kelgusidagi og'ir asoratlarini oldini olishga va bemorlar hayot sifatini yaxshilashga yordam beradi [2].

SURUNKALI BUYRAK KASALLIGINING RIVOJLANISHIDA GENETIK FAKTORLARNING AHAMIYATI

Yevropa va Shimoliy Amerikada surunkali buyrak kasalligi (SBK) kattalarning taxminan 11%ida uchraydi. SBK yuqori kasallanish darajasi va kechki bosqichlarda buyrak dializi yordamida hayotni qo'llab-quvvatlash yoki transplantatsiya talab etiladi. SBK ko'p omilli kasallik bo'lib, uning muhim genetik tarkibiy qismlari mavjud. Oilaviy agregatsiyani o'rganish kabi bir qator tadqiqotlar genetik komponentlarning buyrak kasalligi va qon zardobidagi kreatinin irsiyatiga ta'sirini baholashga qaratilgan. Buyrak funksiyasining ko'rsatkichi odatda 0,41 ni tashkil etadi va bu ko'rsatkich SBKning asosiy xavf omillari – gipertoniya yoki diabet bilan og'rigan shaxslar uchun 0,75 ga teng. Umuman olganda, bu ko'rsatkich aholi orasida 0,33 ni tashkil etadi.

Kam uchraydigan genetik variantlar turli shakllardagi monogenetik buyrak kasalligini keltirib chiqarib, kandidat genlar orqali SBKga sezuvchanlikni aniqlash qiyin bo'ladi. Shunga qaramay, so'nggi tadqiqotlar SHROOM3 va AGT genlarining variantlarini, boshqa lokuslar orasida, Yevropa va afro-amerikalik populyatsiyalarda buyrak funksiyasi bilan bog'liqligini aniqladi. Bundan tashqari, GLO1 geni buyrak saratonida ham aloqadorligi aniqlangan [4].

SBKning qon tomir asoratlari kabi murakkab va ko'p omilli patologik jarayonlarning irsiy moyilligini o'rganish, shuningdek, ularning rivojlanishiga ta'sir qiluvchi turli omillarni aniqlash, bu jarayonlarning prognozini oldindan belgilash va samarali davolash usullarini tanlash uchun katta ahamiyatga ega. Bunday tadqiqotlar nafaqat patologik holatlarning ildiz sabablarini tushunishga yordam beradi, balki ularni erta aniqlash va samarali davolash strategiyalarini ishlab chiqish imkonini

ham yaratadi. Irsiy moyillikni aniqlash va prognoz qilish orqali bu kasalliklarning oldini olish va ularni bartaraf etish uchun to'g'ri tibbiy yondashuvni belgilash mumkin. Biroq, o'rganishda duch kelinadigan qiyinchiliklar, ko'plab genlarning bir vaqtning o'zida patologik jarayonni rivojlantirishda ishtirok etishi va bu genlar tomonidan boshqariladigan jarayonlarning bir-biri bilan chambarchas bog'liq bo'lishi sababli, kasallikning poligenik tabiati bilan bog'liq.

Ilmiy adabiyotlarda kattalarda surunkali buyrak kasalligi (SBK) bilan og'rigan bemorlarni nisbatan kichik guruhlarda genetik testdan o'tkazish haqidagi ma'lumotlar berilgan. Bu ko'proq pediatrik bemorlar va buyrakning o'ziga xos kasalliklarida qo'llanilgan. Biroq, odamlarning katta guruhida genetik testlash bo'yicha hech qanday tadqiqot o'tkazilmagan. SBK erta boshlangan bemorlarda, shu jumladan keng ko'lamli genetik buyrak kasalliklarini o'z ichiga olgan holatlarda ham. Shuningdek, butun ekzomni sekvenirlash genetik tekshiruvlar uchun keng qo'llaniladigan usullardan biridir. Ammo genom hududlari buyrak kasalligi bilan og'rigan bemorlar uchun muhim bo'lgan, masalan, PKD1 ning takrorlangan sohasi yoki MUC1 ning o'zgaruvchan soni bilan tandem takrorlanishi kabi joylari optimal darajada qamrab olinmagan. Bu chastota SNP'ni keng ko'lamli tadqiqotlarda marker sifatida ishlatish uchun mos keladi. Ba'zi hollarda, SNP mutatsiya o'zi bo'lib, irsiy kasalliklarga olib kelishi mumkin [3].

Multifaktorial kasalliklarning rivojlanishida irsiy omillarning rolini baholashda odatda simptomlar bilan bog'liq bo'lgan assotsiatsiya tahlili qo'llaniladi. Zamonaviy kasalliklarning molekulyar genetikasida keng qo'llaniladigan usullardan biri polimorfik markerlar yordamida diagnostika qilishdir. Ushbu usul genomdagi polimorfik (o'zgaruvchan) hududlarni aniqlashga asoslanadi, bu hududlar ma'lum bir kasallikka moyillik yoki qarshilikni ko'rsatishi mumkin, ya'ni ba'zi fenotipik belgilar bilan bog'liq bo'lgan o'zgarishlarni aniqlaydi (masalan, gipertoniya).

Polimorfik marker - bu gen yoki DNKning bir necha allel variantlariga ega bo'lgan qismlarini anglatadi. Hozirda bunday markerlar mitoxondrial va yadroviy DNKda, kodlovchi va kodlamaydigan qismlarda, shuningdek noyob va takrorlanadigan genetik ketma-ketliklarda mavjud.

Nomzod genlarini kasallik bilan bog'lashga doir klassik tadqiqotlar, o'rganilayotgan gen ushbu patologiya bilan aloqasi bor deb taxmin qilishga asoslanadi. Bu tadqiqotlar, potensial nomzod genlarining polimorfik belgilarini izlash va ularning kasallik bilan bog'liqligini aniqlashni o'z ichiga oladi.

Nomzod genlar - bu genlar bo'lib, ularning ekspressiya mahsulotlari ma'lum bir patologik jarayonning rivojlanishida ishtirok etadi (masalan, qon bosimining oshishi mexanizmlariga aloqador bo'lgan fermentlar darajasi yoki faolligi).

Nomzod genlarga yondashuv, patologiyaning rivojlanishida ishtirok etadigan gen sohasidagi bitta yoki bir nechta variantlarga diqqatni qaratish imkonini beradi. Agar bemorlarda ushbu genning chastotasi nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'lsa, unda genetik marker kasallik bilan bog'liq deb hisoblanadi. Assotsiatsiyaning mavjudligi, o'rganilayotgan lokus va irsiy kasallik o'rtasida bevosita bog'liqlik borligini anglatadi yoki agar belgilar bir-biriga yaqin joylashgan bo'lsa, marker lokusi va kasallikni keltirib chiqaradigan lokus o'rtasida nomutanosib bog'lanish bo'lishi mumkin. Biroq, patologik jarayonning rivojlanishiga olib keladigan xavfli allel yoki genotipning mavjudligi har doim ham kasallikning paydo bo'lishiga olib kelmasligi mumkin. Allellar va genotiplarning ma'lum bir kombinatsiyasi ko'pincha etiologik variant deb ataladi. Kasallikka moyil bo'lgan genlardagi etiologik variantlarning faqat aniq birikmasi fiziologik kasalliklarga, masalan, glomerulonefrit yoki pielonefritda buyrak shikastlanishiga olib kelishi mumkin [1].

SBKning genetik xususiyatlari, kasallikka moyil bo'lgan yoki zaifdan o'rtacha ta'sir ko'rsatuvchi allellarning yuqori tarqalish chastotasi bilan tavsiflanadi (Odds nisbati 1.1-1.5). Ushbu variantlarning tarqalish chastotasi turli etnik guruhlar orasida farqlanib, shu bilan birga, populyatsiyaning xavf darajasi ham o'zgaradi. Shuning uchun, kasalliklarning irsiy omillarini o'rganishda asosiy maqsad, muayyan etnik guruhlarda patologiyaning rivojlanishiga olib keladigan genlar va polimorfik belgilarning aniqlanishidir. Bemorlarda va sog'lom odamlarda allellarning tarqalish chastotalarini taqqoslash, bizga markerlar, genlar va muayyan kasalliklar bilan bog'liq DNK lokuslarining o'ziga xos xususiyatlarini aniqlash imkonini beradi. Bu

esa, multifaktorial kasalliklarning genetik profilini tushunishga yordam beradi. Kasalliklar va markerlarning bog'lanishini aniqlash va kelajakda individual genetik xavfni baholash, profilaktika va davolashda shaxsiy yondashuvlarni ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega [5].

SURUNKALI BUYRAK KASALLIGI RIVOJLANISHIGA DA'VOGAR GENLARNI TAVSIFLASH

Ma'lumki, RAAS SBK patogenezida muhim ahamiyat kasb etadi, tizim faoliyati bilan bog'liq genlar ham o'z navbatida juda muhimdir. Barcha qon tomir, husasan buyrakdagi endoteliy hujayralariga ham shakllangan AT II ta'sir qiladi, natijada sitokinlar va o'sish omillari faollashib bilvosita xujayralararo gipertenziya, sklerozlanish va buyrak to'qimasining fibrozlanishiga olib keladi. Shuningdek, dunyo miqyosida olib borilgan ko'pgina ilmiy tadqiqotlar hisobotlariga ko'ra, shu tizimda ishtirok etuvchi ba'zi genlar SBK bilan og'rigan bemorlarda qon bosimi doimiy ko'tarilishi va yurak-qon tomir asoratlariga moyillik keltirib chiqarishi ta'kidlab o'tilgan.

AGT geni jigar hujayralari ishlab chiqaradigan zardob globulini - angiotenzinogen oqsilini kodlaydi, undan renin ta'sirida angiotenzin I hosil bo'ladi.

AGT geni birinchi xromosomaning q42-43 lokusida joylashgan bo'lib, angiotenzinogen oqsil molekulasining aminokislota ketma-ketligini kodlaydi. Angiotenzinogen genida uchraydigan 15 dan ortiq polimorf markerlar tavsiflangan bo'lib, ulardan M235T va T174M polimorf markerlari adabiyotlarda eng to'liq tavsiflangan. AGT geni gipertoniya rivojlanishi bilan bog'liqlikda DNK ketma-ketligining 704-pozitsiyasida timin (T) ni sitozinga (C) almashtirish ko'rsatilgan - bu qism T704C genetik markeri deb ataladi. Bunday almashtirish natijasida angiotenzinogen oqsilining 235 aminokislota ketma-ketligi pozitsiyasida metionin aminokislotasini triptofanga (Met235Thr) almashtirish sodir bo'ladi, shuningdek, gen transkripsiyasining bazal darajasi oshadi. Shu sababli, C/C genotipli odamlarning plazmasida T/T genotipli odamlarga nisbatan angiotenzinogen konsentratsiyasi 10-20% gacha ortadi. Yevropa populyatsiyasida C allelining uchrashi 41% ni tashkil qiladi, u Afrika populyatsiyasida eng ko'p uchraydi (87%).

AGT 34 genining AG, ateroskleroz va YUIK, MI kabi YUQTK rivojlanish xavfi bilan bog'liqligi tavsiflangan.

Endoteliy NO sintetaza geni (NOS3)

Azot oksidi (NO) - bu endotelial relaksatsiya omili bo'lib, tomir kengaytiruvchi ta'sirga ega. Bundan tashqari, u trombotsitlar va makrofaglar agregatsiyasini bloklaydi, silliq mushak hujayralari ko'payishini, endotelin ishlab chiqarilishini va adgeziya molekulalari ekspressiyasini bostirib, bir qator tizimli vazoprotektiv ta'sirlarni keltirib chiqaradi. U L-arginindan NO-sintetaza fermenti ta'sirida sintezlanadi. Ushbu fermentning 3 ta shakli tavsiflangan bo'lib, ular turli genlar tomonidan kodlanadi. Qandli diabetning qon tomir asoratlarini o'rganishda eng ko'p qiziqish uyg'otadigan fermenti NOS3 geni mahsuloti hisoblanib, u qon tomirlar endoteliysida ekspressiyalanadi.

NOS3 geni 7-xromosomaning uzun yelkasida (7q36.1) joylashgan bo'lib, u 26 ta ekzondan iborat. Uning polimorfizmning uchta o'rganilgan varianti mavjud: G894T, ecNOS4a/4b va T786C. 4-introndagi mini-yo'ldosh ecNOS4a/4b (ecNOS4a/4b) – bu 27 juft nukleotiddan iborat 4 (4a alleli) yoki 5 (4b alleli) takrorlanuvchi uchastkalarining tandem takrorlari soniga ko'ra o'zgaruvchan gipervariabel minisatellit ketma-ketlikdir. Ushbu polimorf marker azot oksidi darajasi bilan bog'liq bo'lib, u eng kuchli vazodilatator hisoblanadi va endotelial NO-sintetaza faolligi bilan korrelyatsiya qiladi. Minor 4a alleli tashuvchilarida qondagi NO darajasi 4b alleli mavjud bo'lganlarga qaraganda sezilarli darajada yuqori ekanligi aniqlangan. Shu bilan birga, giperglikemiya azot oksidi ishlab chiqarilishini, ayniqsa buyrak koptokchasining olib keluvchi arteriolasida kuchaytiradi, bu esa koptokcha ichi gipertenziyasi uchun sharoit yaratadi. 4 (allel 4a) yoki 5 (allel 4b) takrorlanuvchi uchastkalardan tandem takrorlashlar 27 juft nukleotidlar [1,6]. Ushbu polimorf marker darajasi bilan bog'liq azot oksidi, eng kuchli vazodilatator va uning faolligi bilan bog'liq endotelial NO-sintetaza. 4a minor allel tashuvchilarida qondagi NO darajasi 4b alleli bo'lgan insonlarga qaraganda sezilarli darajada yuqori. Shu bilan birga, giperglikemiya azot oksidi ishlab

chiqarilishini stimullaydi, ayniqsa buyrak koptokchasining olib keluvchi arteriolasida, bu esa koptokcha ichi gipertenziyasiga sabab bo'ladi.

SBK terminal bosqichida doimiy ravishda rivojlanish xolatida bo'lganligi sababli jiddiy patologiya xisoblanadi. Shuning uchun SBK ning genetik belgilarini o'rganish ustuvor ahamiyatga ega, chunki ularning identifikatsiyasi patologik kasallikni klinikadan oldingi bosqichda taxmin qilish imkoniyatini beradi, shuningdek, ushbu asoratni oldini olish va davolash usullarini aniq tanlashni ta'minlaydi [1].

Maqsad: surunkali pieloneyrit va surunkali glomerulonefrit bilan kasallangan bemorlarda irsiy omillarning surunkali buyrak kasalligi rivojlanish xavfiga ta'sirini o'rganish.

MATERIAL VA USLUBLARI

Tadqiqot TTA markaziy ilmiy-tadqiqot laboratoriyasida olib borildi. Genetik tekshiruvlar DNK polimeraz zanjir reaksiyasi asosida amalga oshirildi.

Tadqiqot manbasi sifatida Toshkent tibbiyot akademiyasi ko'p tarmoqli klinikasini nefrologiya bo'limida 2022-2023 yillarda davolangan 125 nafar surunkali glomerulonefrit va surunkali pielonefrit bilan kasallangan SBK I-III belgilari bor bemorlar tashkil qildi. Tekshirishga olingan bemorlar asosan 2 ta guruhga: SBK rivojlangan (hKFT 90 ml/min dan past) va rivojlanmaganga (hKFT 90 ml/min dan yuqori) ajratilib o'rganildi. Nazorat guruhini 32 nafar sog'lom ko'ngillilar tashkil etdi (hKFT 90 ml/min dan yuqori).

Barcha bemorlar instrumental, laborator va klinik biokimyoviy tekshiruvlardan o'tkazilib, so'ng tanlab olindi. Koptokchalarning filtratsiya tezligi SKD-EPI (ml/min/1.73 m²) formulasi bilan aniqlandi.

Ilmiy ishimizda guruhlarda keltirigina 2 ta genning genotip va allellarining uchrash chastotasi nazorat guruxi bilan va guruhlararo o'zaro qiyoslab o'rganildi.

Genom DNK qon namunalari 0,1% natriy desil sulfat ishtirokida proteinaz K bilan inkubatsiyadan so'ng fenol-xloroform bilan ekstraksiya qilish yo'li bilan ajratildi.

MS excel dasturining 14.5.0 talqini orqali ilmiy tadqiqot natijalarining statistik taxlili o'tkazildi. Barcha tekshiruvdagi natijalarga gipotezalar uchun ahamiyatlilik darajasi $r < 0.05$ deb qabul qilindi. Tadqiqotda taqdim etilgan tavsiflovchi statistika quyidagi tarzda ifodalangan: Median (Me), interkvartil oralig'i va massa ulushi foizlarda. Taqqoslangan guruhlar orasidagi qiymatlarning tengligi haqidagi gipoteza teng farqlar uchun Student t-testi yordamida tekshirilgan. Shuningdek, taqsimlashni baholash uchun parametrik bo'lmagan usullar qo'llanilgan. 2x2 favqulodda vaziyatlar jadvalidagi sifat ko'rsatkichlari o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik Fisher ikki tomonlama aniq mezonni % 2 va 2x3 shartli jadvallarda Pirson mezonni % 2 yordamida tekshirilgan. Belgilarning o'zaro bog'liqligini tahlili uchun Pirsonning parametrik korrelyatsiyasi, regressiya tahlili va Spirmanning parametrik bo'lmagan korrelyatsion tahlili amalga oshirildi. Xar xil genetik panellarga ega guruhlarda kasallikning rivojlanishining prognoz qiymatini hisoblash uchun, biz Pirson koeffitsienti asosida muvaffaqiyat ehtimolligini taxminiy baholashdan foydalandik.

O'rganilgan polimorfik belgilarning allellari va genotiplarining tarqalish chastotalarini kasallikning mavjudligi va yo'qligi bilan solishtirish maqsadida biz % 2 mezonidan foydalanamiz. Nol gipoteza guruhlar o'rtasida farqlar mavjud emasligi haqida taxminni, alternativ gipoteza esa farqlar mavjudligini bildiradi. Barcha polimorfizmlar bo'yicha genotiplarning tarqalish chastotalarining Xardi-Vaynberg muvozanatiga mosligi tekshirildi. Nazorat tekshiruvlarida kasallikning rivojlanishining nisbiy xavfi ehtimollik nisbati (OR) yordamida baholanadi. OR qiymati «vaziyatni boshqarish tadqiqotlarida statistikani hisoblash uchun kalkulyator» dasturi orqali hisoblangan. Ishonch oralig'i (CI/CI, ishonch intervali) – bu parametrlarning kutilayotgan qiymati 95% ehtimolligi bilan joylashgan qiymatlar oralig'idir. Agar olingan natijalar 95% CI doirasiga mos kelmasa, OR statistik jihatdan ahamiyatli deb hisoblanadi.

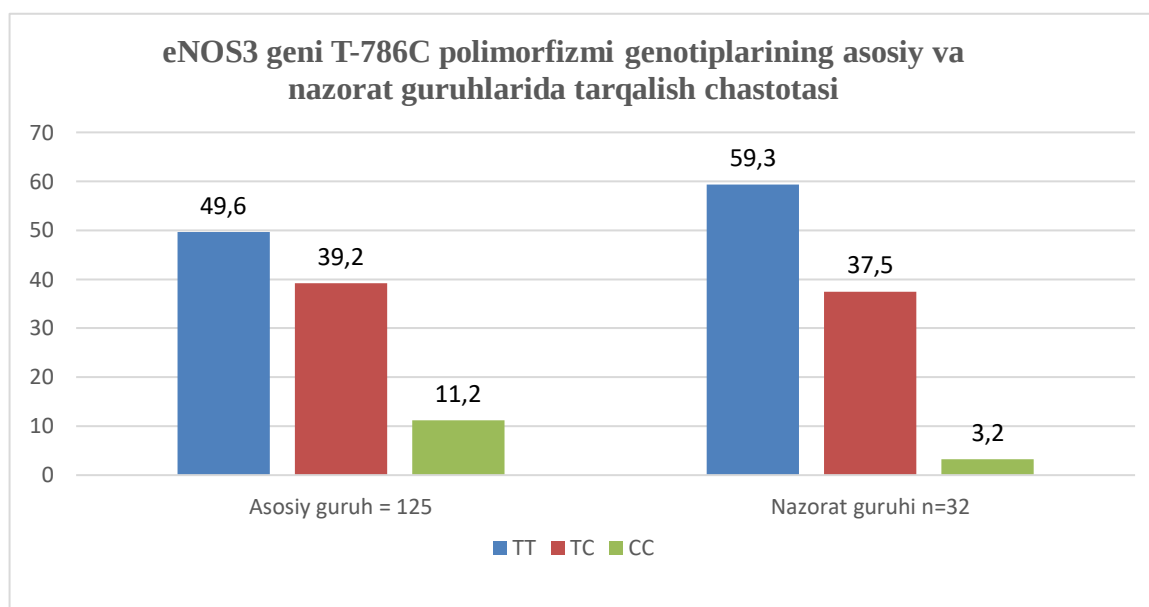
TADQIQOT NATIJALARI VA MUHOKAMASI

Tadqiqot asosiy va nazorat guruxlarida tekshirishga olingan quyidagi genlar va ularning polimorf markerlari, ya'ni eNOS3 genining T-786S markeri, AGT genining AGT gen Met235Thr (rs699) markerlarini tekshirish natijalariga asoslanadi.

eNOS3 genining T-786S markeri

NOS3 genining T-786S markeri 3 xil genotipdan — TT, TC, va CC — tashkil topgan. Ushbu gen allel va genotiplarining tadqiqotga jalb qilingan 2 ta guruhdagi bemorlarda tarqalish chastotalari 1-rasmda ko'rsatilgan.

1-rasm



Ilmiy ishimizda asosiy va nazorat guruhlaridagi bemorlarda eNOS3 genining T-786S polimorf markerining T, C allellari va TT,TC,CC genotiplarining uchrash chastotasi taqqoslandi. O'rganilgan guruhlarda azaliy T allelning tarqalish chastotasi mos ravishda 69,2% va 78,1% ni tashkil etganligi ma'lum bo'ldi. Asosiy guruhda C allelning uchrashi 30,8% va nazorat guruhida 21,9% bo'lgan. Statistik tahlilga ko'ra, C allel tashuvchilarida kasallik rivojlanishining ehtimoli T allel tashuvchilariga qaraganda 2.1 barobar yuqori bo'lib, ularning orasidagi farq statistika nuqtai nazaridan ishonchli ahamiyatga ega ($\chi^2 = 7.1$; $R=0.04$; $OR=2.1$; 95% CI 1,245-3,118). T allel esa kasallik rivojlanishiga qarshi protektiv ta'sir ko'rsatib, bu natija

($\chi^2 = 5.8$; $R=0.04$; $OR=0.48$; 95% CI 0,3751-0,9023) kasallikning oldini olishda muhim rol o'ynashini tasdiqlaydi.

Tadqiqotimiz davomida keltirilgan natijalarga ko'ra birinchi guruhda TT genotipi 49,6%, TC genotipi 39,2%, CC genotipi 11,2%, hamda ikkinchi guruhda TT genotipi 59,3%, TC genotipi 37,5% va CC genotipi 3,2% da uchradi. Statistik tahlilning natijalari shuni ko'rsatadiki, CC genotipi tashuvchilarida TT genotipiga ega bo'lganlarga nisbatan kasallikning rivojlanishi ehtimoli 2.8 marta yuqori. Ushbu farq esa statistika nuqtai nazaridan ahamiyatli hisoblanadi ($\chi^2 = 3.7$; $P = 0.05$; $OR = 2.8$; 95% CI 1.1425-9.1283). Shu bilan birga, azaliy TT genotipi asosiy guruhda 49,6% va nazorat guruhida 59,3% da uchradi hamda kasallik rivojlanishiga qarshi himoya funksiyasi borligini ko'rsatadi ($\chi^2 = 3.8$; $P = 0.05$; $OR = 0.49$; 95% CI 0.2997-0.9074). TC genotipi esa asosiy guruhda nazorat guruhiga qaraganda ko'proq tarqalgan (39,2% va 37,5%), ammo kasallikning tarqalish chastotasiga ta'siri statistik jihatdan ahamiyatga ega bo'lmadi ($\chi^2=1.5$; $P=0.3$; $OR=1.45$; 95% CI 0.7321-2.8934). yuqorida qayd etilgan barcha raqamlar 1-jadvalda keltirilgan.

1-jadval

eNOS3 geni T-786S polimorf markerining T,C allel va genotiplarining birinchi va ikkinchi guruhdagi bemorlarda uchrash chastotasi

Allel lar va geno- turlar	Tekshirilgan allel va genotiplarning soni				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Asosiy guruh		Nazorat guruhi							
	N	%	N	%						
T	173	69.2	50	78,1	5,8055	0,0489	0,8716	0,6532-1,302	0,486	0,3751-0,9023
C	77	30.8	14	21,9	7,1084	0,0418	1,4913	1,0459-2,1372	2,1564	1,245-3,118
TT	62	49,6	19	59,3	3,8672	0,0543	0,8017	0,5147-1,3479	0,4903	0.2997-0.9074
TC	49	39,2	12	37,5	1,5148	0,3461	1,1658	0,7391-1,8737	1,45	0.7321-2.8934
CC	14	11,2	1	3,2	3,7152	0,0519	2,7732	1,5633-4,9127	2,865	1.1425-9.1283

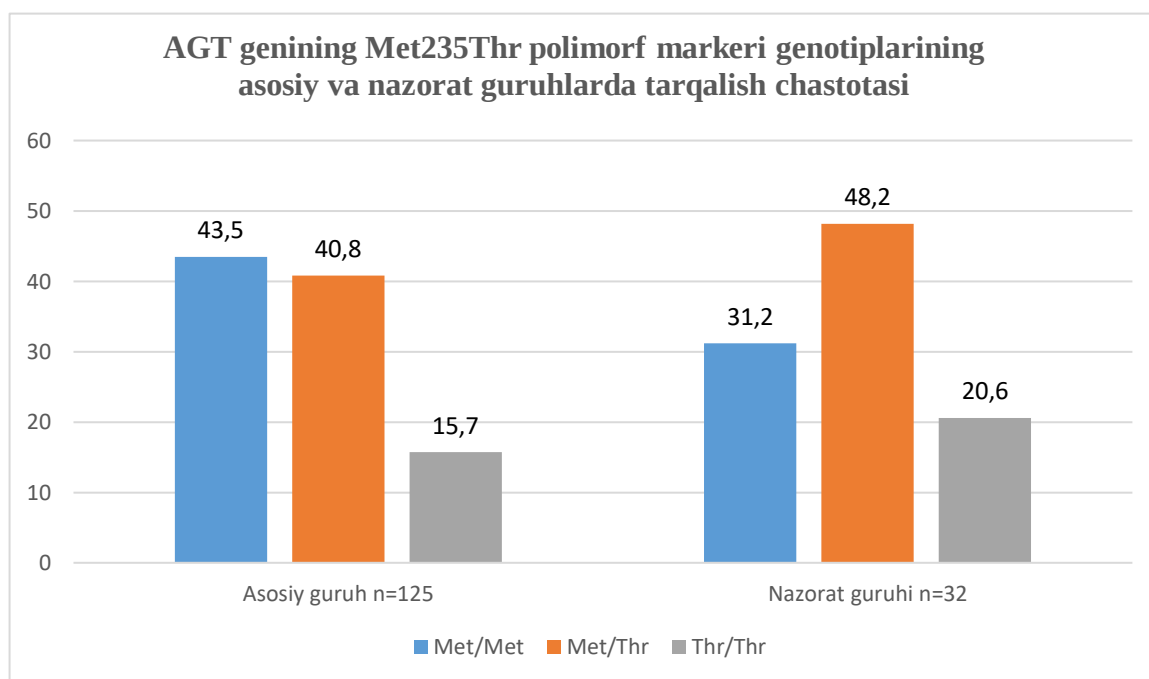
Demak, eNOS3 genining T-786S polimorf markerining allellari va genotiplarini genetik tahlil qilish natijasida, asosiy guruhda funksional noxush C allel kasallik rivojlanishiga moyillik ehtimolini ($OR=2.1$, 95% CI 1.245-3.118) yuqori ekanligini ko'rsatdi ($p>0.01$). Mutatsion gomozigot CC genotipi ham kasallik rivojlanishiga moyillikni ($OR=2.8$, 95% CI 1.1425-9.1283) oshirganligi aniqlangan

($p>0.05$). Boshqa tomondan, azaliy T allel (OR=0.5, 95% CI 0.37-0.9, $p>0.01$) va TT genotipi (OR=0.49, 95% CI 0.29-0.9, $p>0.05$) kasallik rivojlanishiga qarshi himoya ta'sirini ko'rsatgan. Ushbu natijalar boshqa guruhlarda ham tasdiqlanib, kasallik rivojlanishiga moyillik ehtimoli shu guruhlar orasida ham aniqlangan.

AGT genining Met235Thr markeri

AGT genining Met235Thr markerida uch xil genotip mavjud: Met/Met, Met/Thr va Thr/Thr. Barcha tadqiqotda qatnashgan asosiy va nazorat guruhlaridagi bemorlarda ushbu allellar va genotiplarning tarqalish chastotalari 2-rasmda keltirilgan bo'lib, ular o'rganilgan guruhlar orasidagi farqlarni ko'rsatadi. Bu ma'lumotlar, o'z navbatida, har bir genotipning tarqalishi va uning kasallik bilan bog'lanishini yaxshiroq tushunishga yordam beradi.

2-rasm



Ilmiy ishimizda asosiy va nazorat guruhidagi bemorlarda AGT genining Met235Thr polimorf markerining genotiplari va allellarini tarqalish chastotasi qiyosiy o'rganildi.

O'rganilgan asosiy guruhlarida azaliy Met alleli 63,6%, nazorat guruhidagi bemorlarda esa 57,7% chastota bilan uchradi.

Faoliyati jihatidan noxush Thr alleli esa asosiy guruhda 36,4% va nazorat guruhidagi bemorlarda 45,4%da qayd etildi. Tahliliy hisobot natijasiga ko'ra, Thr allel tashuvchilarida Met allel tashuvchilariga nisbatan kasallikning rivojlanishiga moyillik ehtimoli aniqlanmadi ($\chi^2=1.4$; $P=0.2$; $OR=0.85$; 95% CI 0.61-1.268). Azaliy Met allel esa kasallikning rivojlanishiga qarshi himoyaviy samaradorlikka ega ekanligini ko'rsatdi, lekin ishonchli farq yuzaga kelmadi ($\chi^2=1.4$; $R=0.2$; $OR=1.15$; 95% CI 0.932-1.926).

Asosiy va nazorat guruhlaridan olingan natijalarga ko'ra Met/Met, Met/Thr va Thr/Thr genotiplarining tarqalish chastotasini mos ravishda 43,5%, 40,8%,15,7% va 31,2%, 48,2%, 20,6%ni tashkil qildi. Tahliliy hisobot natijasiga ko'ra Thr/Thr genotip tashuvchilarida Met/Met genotip tashuvchilariga nisbatan kasallikning rivojlanish ehtimoli kuzatilmadi ($\chi^2 =0.1$; $R=0.8$; $OR=0.85$; 95% CI 0,492-1,912). Azaliy Met/Met genotipi asosiy guruhda nazorat guruhiga nisbatan sezilarli ko'p tarqalgan, mos ravishda 43,5%, 31,2%ni tashkil qildi va kasallikning rivojlanishiga qarshi 1.5 barobar protektiv samaradorlikka ega ekanligini ko'rsatdi, lekin ishonchli farq yuzaga kelmadi ($\chi^2=1.8$; $R=0.2$; $OR=1.5$; 95% CI 0.916-2.582). Geterozigot Met/Thr genotipi nazorat guruhiga nisbatan asosiy guruxda biroz pastroq tarqalganligi kuzatildi mos ravishda 40,8%, 48,2%ni tashkil qildi va kasallik rivojlanishiga moyillik ehtimoli borligi kuzatilmadi ($\chi^2=1.3$; $R=0.25$; $OR=0.75$; 95% CI 0.478-1.392) (2-jadval).

2-jadval

AGT genining Met235Thr polimorf markerining allel va genotiplarining asosiy va nazorat guruhidagi bemorlarda tarqalish chastotasi

Allel lar va genotipl ar	Tekshirilgan allellar va genotiplarning soni				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Asosiy guruh N %		Nazorat guruhi N %							
Met	159	63,6	35	54,6	1,475	0,193	1,194	0,77-1,517	1,152	0.932-1.926
Thr	91	36,4	29	45,4	1,481	0,189	0,789	0,634-1,248	0,847	0.61-1.268
Met/ Met	54	43,5	10	31,2	1,826	0,198	1,344	0,782-1,947	1,483	0.916-2.582

Met/ Thr	51	40,8	15	48,2	1,325	0,254	0,753	0,53-1,372	0,756	0.478-1.392
Thr/ Thr	20	15,7	7	20,6	0,075	0,856	0,912	0,536-1,832	0,85	0,492-1,912

Xulosa. AGT genining Met235Thr polimorf markerining allel va genotiplarini genetik tekshirishlar natijalariga ko‘ra asosiy va nazorat guruhlarini qiyosiy tahlil qilinganda asosiy guruhda funksional noxush Thr allelning kasallikni keltirib chiqarishga moyillik ehtimoli OR=0.8 (CI 95% 0.61-1.268) kuzatilmadi ($p>0.2$). Mutatsion gomozigot Thr/Thr genotipining ham kasallikni keltirib chiqarishga moyillik ehtimoli OR=0.9 (CI 95% 0.47-1.77) mavjud emas ($p>0.8$). Shuningdek geterozigot I/D genotipi ham kasallikni keltirib chiqarishga moyillik ehtimoli OR=0.8 (0,492-1,912) yo‘q ($p>0.3$).

Azaliy Met alleli OR=1.2 (CI 95% 0.932-1.926), ($p>0.2$) va Met/Met genotiplar OR=1.4 (CI 95% 0.916-2.582), ($p>0.2$) esa kasallikning rivojlanishiga qarshi o‘zining protektiv xususiyatini ko‘rsatdi lekin ishonchli statistik ahamiyat kasb etmadi.

Bunday ko‘rsatkichlar guruhlararo tekshirilganda masalan SBK 1-bosqich va SBK 2-3 bosqichdagi bemorlar guruhlarida funksional noxush D allelning kasallikni keltirib chiqarishga moyillik ehtimoli OR=2.9 (CI 95% 1.35-6.45) kuzatildi va statistik ishonchli darajada bo‘ldi ($p>0,01$). Geterozigot ID genotipining kasallikni keltirib chiqarishga moyillik ehtimoli OR=2.8 (CI 95% 0.96-8.46) kuzatildi, va ishonchli statistik ahamiyat kasb qildi ($p>0.05$). Mutatsiyaga uchragan gomozigotali DD genotipining kasallikni keltirib chiqarishga moyillik ehtimoli OR=2.5 (CI 95% 0.587-10.76) kuzatildi, lekin statistik ishonchli darajada bo‘lmadi ($p>0.2$).

Guruhlararo tahlil natijalariga ko‘ra, masalan, SBK 1-bosqich va SBK 2-3 bosqichdagi bemorlar guruhlarida funksional noxush Thr allelning kasallikni rivojlanishiga moyillik ehtimoli OR=3.1 (95% CI 1.42-6.98) kuzatildi va bu farq statistik jihatdan ahamiyatli bo‘ldi ($p<0.01$). Geterozigot Met/Thr genotipining kasallikni keltirib chiqarishga moyillik ehtimoli OR=3.0 (95% CI 1.05-9.12) kuzatildi va bu farq statistik jihatdan ishonchli bo‘ldi ($p<0.05$). Mutatsiyaga

uchragan gomozigot Met/Met genotipining kasallikni keltirib chiqarishga moyillik ehtimoli $OR=2.7$ (95% CI 0.65-11.23) kuzatildi, lekin bu farq statistik jihatdan ahamiyatli emas edi ($p>0.2$).

Tadqiqot natijalari surunkali pielonefrit va surunkali glomerulonefritda SBK rivojlanishining genetik jihatdan aniqlanganligini ko'rsatmoqda. Birlamchi buyrak kasalliklarida, buyrak funksiyasining asosiy patogenetik mexanizmlarida ishtirok etuvchi endotelial omillar (NOS3) va renin-angiotenzin-aldosteron tizimi (AGT) SBK xavfi bilan ishonchli birikma hosil qilishini tasdiqladi. O'rganilgan genetik markerlarning kompleks tahlili, xavfli genotiplarning to'planishi muhim ahamiyatga ega ekanligini, himoya genotiplarining mavjudligi esa SBK xavfini sezilarli darajada kamaytirishini ko'rsatdi. Shuningdek, xavfli genotiplarning ko'payishi bilan SBK xavfi asta-sekin ortib borishini kuzatildi, bu esa polimorfik markerlar panelidan genetik diagnostika vositasi sifatida foydalanish va SBK rivojlanishini oldindan aniqlash imkoniyatini yaratadi.

Tibbiy samaradorlik

Surunkali pielonefrit va surunkali glomerulonefrit bilan kasallangan bemorlarda buyrak disfunktsiyasini (SBK) erta tashxislash o'z navbatida davolash samaradorligini oshirishga, bemorlarning nogironligini oldini olishga va ularning hayot sifatini oshirishga imkon beradi.

Ijtimoiy samaradorlik

O'tkazilgan tekshirishlarga asoslangan holda, surunkali pielonefrit va surunkali glomerulonefrit bilan kasallangan bemorlarda SBK ni erta tashxislashning ushbu taklif etilgan usuli kasallikni erta aniqlash va to'g'ri davolash, hamda hayot sifatini yaxshilashga imkon beradi. SBK ni samarali erta tashxislash umumiy amaliyot shifokori, terapevt, nefrolog kabi mutaxassislarning hamjihatlikdagi profilaktik ishlarni amalga oshirishlariga ko'maklashadi. Tibbiy ko'riklar samaradorligini oshiradi.

Iqtisodiy samaradorlikni baholash

Surunkali pielonefrit va surunkali glomerulonefrit bilan kasallangan bemorlarda buyrak disfunktsiyasini (SBK) erta va aniq tashxislash orqali kasallikni nefroprotektor dori vositalari bilan davolash erta fursatlarda amalga oshiriladi va bu orqali bemorlar hayoti saqlab qolinadi, hamda iqtisodiy xarajatlar kamayadi. Shuningdek, SBK ni 1-2 bosqichlarida erta o'z vaqtida davolash kasallikning klinik kechishini yengillashtirdi, faollik darajasini pasaytiradi, o'lim xavfini kamaytiradi va kasallikni davolashning iqtisodiy samaradorligini sezilarli darajada oshiradi. Bu esa o'z navbatida bemorning vaqtinchalik mehnatga layoqatsizlik kunlarini kamaytiradi. Bemorlarning mehnatga layoqatsizlik muddatini qisqarishini hisoblash orqali tashxislash usulining iqtisodiy samaradorligi aniqlandi.

$$E_{vr} = (D1 - D2) \times (G + E) \times N - 0,15 \times K$$

Bunda D1 – davolash usuli tadbiriq etilgunga qadar bemorning ushbu xastalik bo'yicha mexnatga layoqatsizlik kunlari o'rtacha soni;

D2 - diagnostika usuli tadbiriq etilgandan so'ng bemorning ushbu xastalik bo'yicha mexnatga layoqatsizlik kunlari o'rtacha soni;

G – bir ishchining kunlik daromadi, sum/ kun:

Ye – mexnatga layoqatsizlik bo'yicha beriladigan moyana, sum / kun;

N –tadbiriq etilayotgan yangilik masshtabi (ushbu diagnostika usulini yiliga tadbiriq etilishi kutilayotgan yoki tadbiriq etilgan bemorlar soni);

0,15 - samaradorlikning meyoriy koeffitsiyenti;

K - ushbu usulni amaliyotga tadbiriq etilishida ko'tilayotgan mablag' sarfi.

$$E_{vr} = (36,8-28,6) \times (35600+25350) \times 68 - 0,15 \times 461955 = 45036395 \text{ so'm}$$

Shunday qilib, zamonaviy usullarning joriy etilishi kasallikni erta aniqlash va to'g'ri davolash choralarini olib borish bemorni kasalxona sharoitida davolanish kunlarini qiskartirishga imkon beradi hamda yangi diagnostika usulini joriy etishda nogironlikni kamaytirishga yordam beradi, amaliyotga qo'llash jarayonida umumiy samaradorlik 45036395 so'mni tashkil etdi.

Yuqoridagi ma'lumotlarga asoslanib, surunkali pielonefrit va surunkali glomerulonefrit bilan kasallangan bemorlarda buyrak disfunktsiyasini (SBK) ushbu usulda erta tashxislashga yondoshish iqtisodiy samara beradi.

Amaliy tavsiyalar

1. Molekulyar biologik texnologiyalarni qo'llash orqali o'tkazilgan keng qamrovli klinik va laboratoriya tekshiruvlari birlamchi buyrak kasalliklarida SBK rivojlanishida genetik omillar muhim ahamiyatga ega ekanligini aniqladi va ushbu jarayonni tashxislash algoritmgiga qo'shish tavsiya etiladi.

2. Olingan natijalar asosida SBK rivojlanish xavfini oshiradigan allellar va genotiplar majmui aniqlandi: NOS3 genining T786C genotipi 2,2 va 9,8 marta, tegishli ravishda AGT genining Met/Thr identifikatori 5 marta oshirishi aniqlandi, shuning uchun ushbu jarayonni aniqlashga qaratilgan tekshiruvlarni ishlab chiqish va ularni amaliyotga tadbiq qilish.

3. Ushbu genetik belgilarga ega bo'lgan poliklinik tashxisni ko'rsatuvchi genetik markerlar majmui, SBK (T786S NOS3 geni, AGT genining Met/Thr) bilan ishonchli birlashuvni ko'rsatganligi aniqlandi. Birlamchi buyrak kasalligi bo'lgan bemorlarda SBKni prognoz qilish va ushbu asoratni rivojlanishi oldini olish uchun zarur bo'lgan tashxislash usullarini ishlab chiqish va amaliyotga tadbiq qilish tavsiya etiladi.

ADABIYOTLAR

1. Викулова О.В. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом: эпидемиологические и клинические аспекты, применение геномных и протеомных маркеров в доклинической диагностике и лечении. Москва 2021.
2. Комарова О. В. Клинико-молекулярные основы прогрессирования хронической болезни почек у детей. Педиатрия, 2014.
3. Седашкина, Маковецкая, Печкуров. Роль некоторых генетических факторов в прогрессировании хронической болезни почек у детей. Нефрология, 2015.
4. Corredor Z., et al. Loci associated with genomic damage levels in chronic kidney disease patients and controls. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. Volume 852, 2020, 503167.
5. Hewitt, R. E., & Brunner, H. G. Genetic Approaches to Disease: Methods and Applications. Springer. 2017.

6. McKnight AJ, McKay JG, Maxwell AP. Genetic and Epigenetic Risk Factors for Diabetic Kidney Disease // Advances in Chronic Kidney Disease - 2014 - 21 (3) - P. 287-296.