

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIY VA MAXSUS TA'LIM
VAZIRLIGI**

**MIRZO ULUG'BEK NOMIDAGI O'ZBEKISTON MILLIY
UNIVERSITETI**

Qo'lyozma huquqida

УДК: 616-006.04:615, 277:599.323.4

SOLIYEV RAVSHANJON RAHMATJON O'G'LINING

**Giperurikemiya kasalligi bilan nomzod genning polimorfizmi o'rtasidagi
assotsatsiyasi**

5A 140106-Biokimyo

Magistr

Akademik darajasini olish uchun yozilgan

Dissertatsiya

Ilmiy rahbar:

Dots. Muhammadjonova G.M.

Toshkent - 2018

MUNDARIJA

	KIRISH	3
I BOB	ADABIYOTLAR TAHLILI	7
1.1.	Giperurikemiya kasalligi haqida umumiy ma'lumot	7
1.2.	Giperurikemiya kasalligini keltirib chiqaruvchi omillar	13
1.3.	Giperurikemiya kasalligida biokimyoviy o'zgarishlar	21
1.4.	Giperurikemiya kasalligini yuzaga kelishida nasliy omillar	29
1.5.	Giperurikemiyakasalligida GLUT9 genini polimorfizm bilan assotsatsiyasi	34
I bob	bo'yicha xulosalar	38
II BOB	ILMIY TADQIQOTDA QO'LLANILGAN MATERIAL VA METODLAR	40
2.1.	Kerakli reaktivlar va eritmalar tayorlash	40
2.1.1.	Tadqiqot jihozlari	40
2.2.	DNK ajratib olish	41
2.3.	Agarozali gel elektroforez qo'yish	42
2.4.	PZR – amplifikatsiya reaksiyasini o'tkazish	43
2.4.1.	PZR uchun maxsus naboridan foydalanib PZR amplifikatsiya qilish	44
2.4.2.	PCR core naboridan foydalanib PZR amplifikatsiya qilish	45
2.5.	Gel elektroforez o'tkazish	46
2.6.	Restriksion fragmentlarning uzunlik polimorfizmini aniqlash analizini o'tkazish	49
2.7.	Statistik taxlil	50
II bob	bo'yicha xulosalar	51
III BOB	OLINGANNATIJALAR VA ULARNING TAHLILI	52
3.1.	Giperurikemiya kasalligida GLUT9 gening PZR – amplifikatsiya natijasi	52
3.2.	Giperurikemiya kasalligida GLUT9 genini restriksiya reaksiyasining natijasi	55
3.3.	Giperurikemiya kasalligida GLUT9 genini polimorfizmi bilan assotsiyatsiyasining statistik taxlil natijalari	57
	TAVSIYALAR	64
	XULOSALAR	66
	FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR	68

QISQARTMA SO'ZLAR RO'YXATI

PZR – Polimer zanjir reaksiya uslubi

DNK – dezoksiribonuklein kislota

J.n. – juft nukleotid

Tris – trisgidroksimetilaminometan ((HOCH₂)₃CNH₂)

EDTA – etilendiamintetraatsetat

dNTP – dezoksinukleotidtrifosfat

PSA – ammoniy persulfat

TBE – tris-borat-etilendiamintetraatsetat-elektroforezli bufer

PAAG- Poliakrilamidli gel elektroforez

DNK – Dezoksiribonukleinkislota

rRNK – Ribosomal ribonukleinkislota

ATF – Adenazintrifosfat

GTF – guanidintrifosfat

NK – Nuklein kislotalar

dd-H₂O – distillangan dionizlangan suv

GU – Giperurikemiya

GLUT9 – geni

MspI – fermenti

RFLP – Restriksion fragment uzunligi polimorfizmi

KIRISH

Magistrlik dissertatsiyasi mavzusining dolzarbligi: Odam xromosomasini tahlil qilish usullari takomillashgan sari ko'pchilik kasalliklarning irsiyat bilan bog'liq ekanligi va aynan sababchisi xromosomadagi gen mutatsiyalari tufayli yuzaga kelishi isbotlangan. Bu mutatsiyalarni hozirgi zamonaviy biokimyo va molekulyar-biologiyadagi metodlar bilan o'rganish irsiy kasalliklarni erta aniqlashga imkon beradi.

Butun jahon sog'liqni saqlash tashkilotining ma'lumotlariga ko'ra barcha yangi tug'ilgan chaqaloqlarning taxminan 2,5-3% rivojlanishida turli nuqsonlar kuzatiladi. Ulardan 1-% yaqini gen kasalliklari, 0,5-% xromosoma kasalliklari va 2-% yaqinini turli omillar ta'sirida yuzaga keladigan tug'ma rivojlanish nuqsonlari tashkil qiladi. So'ngi ma'lumotlarga qaraganda yer yuzida 4-5% bolalar irsiy kasalliklar bilan tug'ilishi aniqlangan, shuningdek bolalar o'limining 10-20 % irsiy kasalliklar tufayli sodir bo'ladi [49, 50].

Har yili bolalar va kattalarda giperurikemiya kabi patologiyaning namoyon bo'lish hollari ko'payib bormoqda. Skrining tekshiruvlari natijalariga ko'ra, bu patologik holat katta yoshlilarning deyarli 20% foizida va dunyo bolalarining 3% foizida kuzatilmoqda. So'nggi yillarda bu kasallikka juda ko'p e'tibor berilmagan, chunki u aholining kam sonli kishilarida tarqalgan edi.

Hozirda ushbu patologiyaning yurak-qontomir kasalliklariga ta'siri yuqori ekanligini mutaxassislar tadqiqotlar natijasida aniqlashmoqda. Giperurikemiya belgilari asosan nospesifikdir. Giperurikemiyaning asosiy belgilari bu biokimyoviy qon testida siydik kislotasi darajasining oshishi bilan aniqlanadi. Me'yoriy darajaning yuqori chegarasi ayollar uchun 360 mikromol/litr (6 mg/dl), erkaklar uchun esa 420 mikromol/litr (6,8 mg/dl) ni tashkil etadi. Giperurikemiya kasalligini yuzaga chiqishida bir necha faktor sabab bo'lishi mumkin, bulardan biri genetik faktor hisoblanadi. Genetik faktorlarga asosiy marker (GLUT9, URAT1, ABCG2) genlar hisoblanadi. Inson salomatligi davlat ahamiyati darajasidagi dolzarb bo'lgan, hozirgi vaqtda har qanday kasallikka aniq tashxis qo'yish muhim ahamiyatga ega bo'lgan masalalardan

biridir. Shu jumladan, naslga bevosita ta'sir qiladigan gen mutatsiyasi natijasida kelib chiqadigan kasalliklarni aniqlash va zamonaviy diagnostik test sistemalariga kiritish maqsadli bo'ladi.

O'zbekistonda ilk bor Giperurikemiya kasalligi bilan tashxis qo'yilgan bemorlarda GLUT9 gening rs734553 G/T polimorfizmlar bilan assotsiyatsiyasi genetik jihatdan o'rganilmagan.

Tadqiqot maqsadi: O'zbekiston aholisida uchraydigan giperurikemiya kasalligidagi GLUT9 gening (rs734553) G/T polimorfizm assotsiyatsiyasini o'rganish.

Tadqiqot vazifalar:

1. Giperurikemiya tashxisi qo'yilgan bemorlarning DNK sini ajratish va DNK bankini yaratish;
2. GLUT9 genini PZR-amplifikatsiya reaksiyasi yordamida amplifikatsiya qilish;
3. GLUT9 G/T (rs734553) polimorfizmini aniqlash uchun restriksiya reaksiyasini o'tkazish;
4. Giperurikemiya kasalligi bilan GLUT9 G/T (rs734553) polimorfizm assotsiyatsiyasining statistik taxlili.

Tadqiqot ob'ekti: Giperurikemiya tashxisi qo'yilgan bemorlardan olingan venoz qon na'munasi, DNK, GLUT9 gening polimorfizmi.

Tadqiqot predmeti: Biokimyo, molekulyar-biologiya, molekulyar genetika.

Ilmiy yangiligi: O'zbekistonda ilk bor Giperurikemiya kasalligi bilan tashxis qo'yilgan bemorlarda GLUT9 gening rs734553 G/T polimorfizm o'rtasidagi assotsiyatsiyasi o'rganildi.

Tadqiqotning asosiy masalalari va farazlari. Klinik jihatdan Giperurikemiya kasalligi deb shubha qilingan bemorlarni PZR usuli yordamida GLUT9 genidagi mutatsiya holatlari va polimorfizmlari o'rganilib, klinik ko'rsatkichlari bilan tahlil qilinadi.

Tadqiqot mavzusi bo'yicha adabiyotlar sharhi (tahlili). Inson salomatligi davlat ahamiyati darajasidagi dolzarb bo'lgan, hozirgi vaqtda har qanday kasallikka aniq tashxis qo'yish muhim ahamiyatga ega bo'lgan masalalardan biridir. Shu jumladan, naslga bevosita ta'sir qiladigan gen mutatsiyasi natijasida kelib chiqadigan kasalliklarni aniqlash va zamonaviy diagnostik test sistemalariga kiritish maqsadli bo'ladi.

Tadqiqotda qo'llaniladigan metodikaning tavsifi. Tadqiqot davomida Giperurikemiya tashxisi qo'yilgan bemorlarning venoz qon na'munalaridan DNK ajratish, PZR-amplifikatsiyasini o'tkazish, Restriksiya reaksiyasini o'tkazish, Gel-elektroforez metodlaridan foydalanildi.

Tadqiqot natijalarining nazariy va amaliy ahamiyati. Magistrlik dissertatsiyasi tadqiqot natijalaridan diagnostika markazlari va tibbiyot xodimlari uchun Giperurikemiya kasalligida GLUT9 gening rs734553 G/T polimorfizmi molekulyar-genetik marker geni bo'lib hizmat qiladi. Ushbu kasalliklarni zamonaviy diagnostik test sistemalariga GLUT9 rs734553 G/T polimorfizmlarini kiritish maqsadli bo'ladi.

Dissertatsiyasining tuzilishi. Dissertatsiya 75 betdan iborat bo'lib, 15 ta rasm, 8 ta jadval, 1 ta diagrammadan tarkib topgan. Dissertatsiya an'anaviy usulda yozilgan bo'lib mundarija, kirish, adabiyotlar tahlili, uslubi va jihozlari, natijalari, xulosa va tavsiya kabi bo'limlardan iborat. Bibliografik qismi o'z ichiga 60 ta adabiyotlar ro'yhatini oladi.

Magistrlik dissertatsiyasi materiallarining matbuotda yoritilishi. Dissertatsiya natijalari bo'yicha 1 ta maqola Respublika nashrlarida chop etilgan.

Magistrlik dissertatsiyasini bajarilgan manzilgohi. Tadqiqot O'zbekiston Respublikasi Fanlar Akademiyasi Bioorganik Kimyo Instituti Farmakogenomika laboratoriyasida olib borildi.

Magistrlikdissertatsiyasi o'rganilganlik darajasi. Rivojlangan mamlakatlarda PZR usuli yordamida irsiy kasalliklar bilan bog'liq mutatsion holatlarin aniqlash yo'lga qo'yilgan va bu amaliyotga tatbiq qilingan. Birinchi

marta O'zbekistonda O'zRFA Bioorganik kimyo Instituti Farmakogenomika laboratoriyasi va Samarqand Tibbiyot instituti Urologiya kafedrasida hamkorligidagi loyiha doirasida amalga oshirildi (2016-2018 yil).

Bajarilgan ishning asosiy natijalari. Giperurikemiya kasalligida GLUT9 genining polimorfizmi PZR usulida aniqlandi. Buning uchun PZR optimizatsiya qilindi. Tajriba namunalari olingan natijalarga ko'ra Giperurikemiya bemorlarida GLUT9 rs 734553 G/T polimorfizm bilan assotsiyasi aniqlandi. Bunga ko'ra, Giperurikemiya kasallarida uchrash chastotasi: GT- 49 ta (40,5%) ; TT- 70 ta (58%) ; GG- 2 ta (1,5%) sog'lom odamlarga nisbatan yuqoriligi aniqlandi. ($p < 0,001$)

Xulosa va takliflarning qisqacha umumlashtirilgan ifodasi.

Tadqiqot natijalaridan diagnostika markazlari va tibbiyot o'quv yurtlari uchun amaliyot darslari davomida Giperurikemiya kasalligi GLUT9 genining rs734553 G/T polimorfizmi, molekulyar-genetik marker sifatida foydalanishlari mumkin. Shu bilan birga GLUT9 rs734553 G/T polimorfizmini o'rganish qonda siydik kislotasi darajasini tartibga solish, podagra va ayrim yurak-qon tomir (kardiovaskulyar) kasalliklarini oldini olishda yordam beradi. Ushbu kasalliklarni zamonaviy diagnostik test sistemalariga GLUT9 rs734553 G/T polimorfizmlarini kiritish maqsadli bo'lib, foydalanishlariga tavsiya etiladi.

I BOB. ADABIYOTLAR TAHLILI

1.1. Giperurikemiya kasalligi haqida umumiy ma'lumot

Har yili bolalar va kattalarda giperurikemiya kabi patologiyaning namoyon bo'lish hollari ko'payib bormoqda. Skrining tekshiruvlari natijalariga ko'ra, bu patologik holat purin almashinuvi bilan bog'liq bo'lib, katta yoshlilarning deyarli 20% foizida va dunyo bolalarining 3% foizida kuzatilmoqda. Purin bilan bog'liq moddalar almashinuvidagi buzilishlarning ortishi dunyodagi noqulay ekologik vaziyatga, xususan, purin almashinuviga salbiy ta'sir ko'rsatadigan dvigatellarning yonish mahsulotlari toksik emissiyasini oshib borishi bilan bog'liq [1,4].

Giperurikemiya — qonda siydik kislotasi darajasining juda yuqori darajagacha ko'tarilishi bilan tavsiflanadigan kasallik. Me'yoriy darajaning yuqori chegarasi ayollar uchun 360 mikromol/litr (6 mg/dl), erkaklar uchun esa 420 mikromol/litr (6,8 mg/dl) ni tashkil etadi. Giperurikemiyaning biokimyoviy ko'rsatkichlari podagra kasalligini rivojlanishiga ishora qiladi. Tana suyuqligida urat kislotasining konsentratsiyasi ko'tarilishi va uning kamayish nisbatlari bilan aniqlanadi. To'g'riroq etadigan bo'lsak, giperurikemiya inson qonida urat kislotasining miqdorini oshib ketishidir. Urat kislotasi normada 240-400 mmol / l ni tashkil qiladi. Endogen va ekzogen ko'rinishga ega purin asoslarini oksidlanishidan hosil bo'ladi. Urat kislotasining taxminan 2/3 qismi siydikda (kuniga 300-600 mg) va taxminan 1/3 qismini oshqozon-ichak trakti orqali chiqarib tashlanadi va u yerda bakteriyalar tomonidan yo'q qilinadi [6,7].

Giperurikemiyaning turlari - tabiati bo'yicha kasallikning birinchi va ikkinchi darajali shakllari aniqlangan. Birlamchi giperurikemiya - idyopatik xarakterga ega, ya'ni noma'lum, sabablarga ko'ra paydo bo'ladi. Bu molekulyar darajadagi biosintezning buzilishi va purin metabolizm patologiyasi natijasida nuklein kislotalarning parchalanishi natijasida paydo bo'ladi. (Purin inson tanasining barcha hujayralarida topilgan muhim moddadir). Ikkilamchi giperurikemiya adenozintrifosfatning tez parchalanib ketishi va har qanday

kasallik oqibatida yuzaga keladi. Shunga o'xshash shakli ko'pincha turli xil gipoksiya va qonda laktat, glyukoza muvozanatini buzilishi, spirtli ichimliklarni ko'p iste'mol qilish bilan ham yuzaga keladi. Ikkilamchi giperurikemiya mielo va limfoproliferativ kasalliklar, infeksiyon mononukleoz, zararli anemiya, hujayra bo'linishi va to'qimalarni yemirilishi, o'sma jarayonlarda va boshqa kasalliklar natijasida yuzaga kelishi mumkin. Shish jarayonlarni davolash ham giperurikemiyaga olib kelishi mumkin. Ushbu shaklarning tez-tez kelib chiqishi buyrak yetishmovchiligi bo'lib, bunda urat kislotasi kristallanib buyrak kanallarida bloklanishi natijasida kelib chiqadi.

Giperurikemiya turlari:

Metabolik;

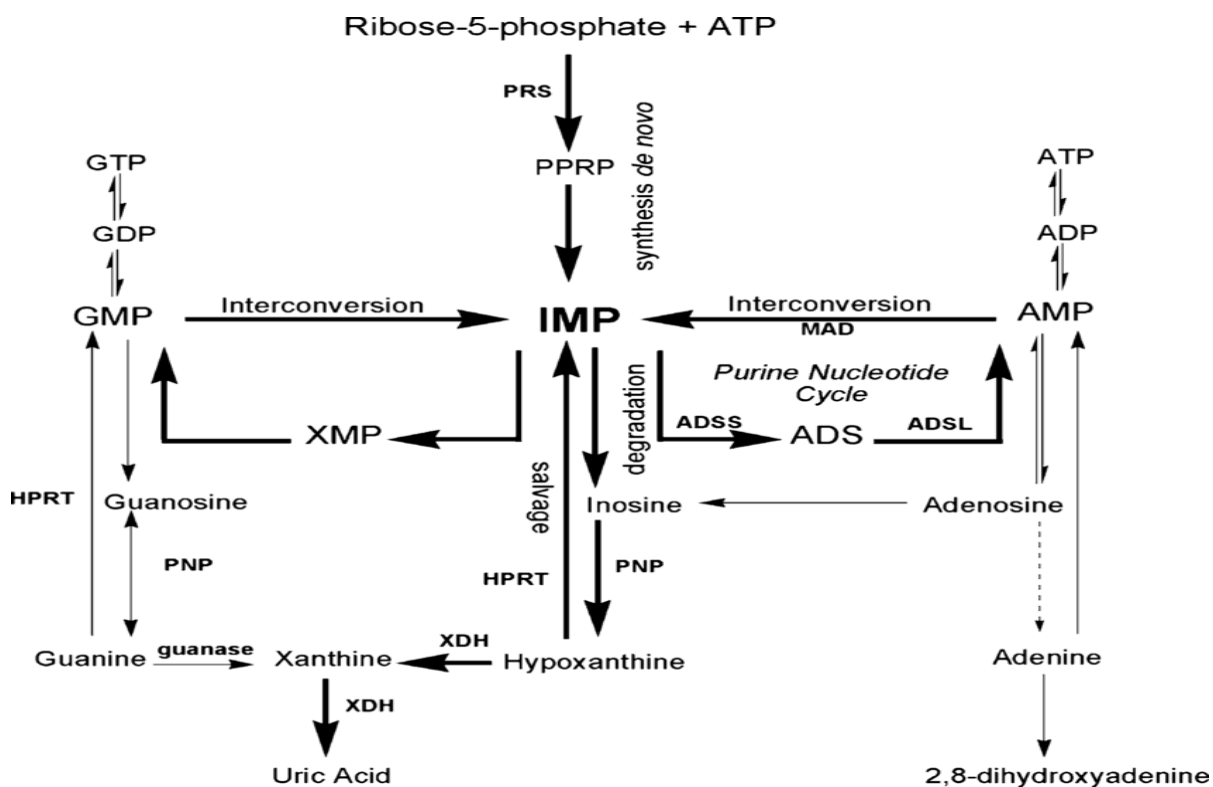
Buyrakli;

Aralash

Metabolik giperurikemiya urat kislotasi ishlab chiqarishini kuchaytirdi. Buyrak giperurikemiyada esa buyraklar orqali chiqarib yuboriladi. Giperurikemiyaning metabolik va buyrak turi har doim ham aniqlash imkoni bo'lmasligi mumkin. Ko'pgina podagra bilan og'rigan bemorlardagi tekshiruvlar asosida giperurikemiyaning rivojlanish mexanizmlari aniqlanadi. Bunday holatlarda eng asosiy komponentga ko'ra tasniflanadi ya'ni buyrak yoki metabolik. Bu tasnif asosan, podagra yoki giperurikemiya kasalligi deb taxmin qilinadi. Ikkilamchi giperurikemiya kasallik belgilari yoki ma'lum farmakologik vositalarni qo'llash natijasida paydo bo'lgan holatlardir ya'ni urat kislotasining giperproduksiyasi. Urat kislotasi giperproduksiyasida 5 kun ichida purinlar cheklab qo'yilib kuzatilganda keyin 600 mg dan ko'proq ekskretsiya bo'ladi. Bunday holatlar kasallikning barcha ko'rinishlarini 10 foizdan kamrog'iga to'g'ri keladi. Bunda kasallarda purin sintezi tezlashib boshqa birikmalarning oqimi oshib ketadi. Bu buzilishlarning asosiy mexanizmlarini tasavvur qilish uchun purin almashinuv sxemasini tahlil qilish kerak. Purin nukleotidlar - adenil, inozin va guanin kislotalari (tegishlicha AMP, IMP va GMP) - purin biosintezning yakuniy mahsulotlaridir. Ularni ikki usulda sintez qilish mumkin:

To'g'ridan-to'g'ri purin asoslaridan, ya'ni, Guanin (GMF), adeninli gipoksantin va AMP dan IMP, yoki purin bo'lmagan asoslar bilan boshlanib, umumiy bosqich oralig'idagi purin nukleotidi sifatida xizmat qiluvchi IMP orqali o'tkazib yuboradi. Inozin kislota AMP yoki GMF ga aylantirilishi mumkin. Purin nukleotidlarning hosil bo'lishidan so'ng ular nuklein kislotalarni, adenosin trifosfat (ATP) siklida AMP gacha, va GMP esa ba'zi kofaktorlar sintez qilishda ishlatiladi.

Turli xil purinli birikmalar purin nukleotidlarining monofosfatlariga ajraladi. Guanin kislota guanozin, guanin kisantin orqali urat kislotaga aylantiriladi va inozin IMP, gipoksantin va ksantin orqali bir xil urat kislotasi bilan ajralib chiqadi va AMP IMP ga deaminatsiya qilinadi. Keyin inozin bilan urat kislotasi katabalizmida adenosin hosil bo'lishi bilan birga muqobil ravishda inozinga aylanadi. Purin metabolizmini tartibga solish ancha murakkab bo'lganligiga qaramasdan, insonlarda siydik kislotasi sintezi tezligining asosiy determinanti 5-fosforibosil-1-pirofosfat (FRPF) bo'lib, hujayra ichidagi konsentratsiyasiga qarab aniqlanadi.



1- rasm. Purin metabolizm sxemasi.

Odatda, hujayradagi FRPF darajasi oshganda, siydik kislotasining sintezi oshadi va uning darajasining pasayishi kamaytiradi. Ba'zi istisnolarga qaramay, aksariyat hollarda bunday holatlar uchridi [2,3,8]. Katta yoshli bemorlarda siydik kislotasining ortiqcha ishlab chiqarilishi metabolik kasalliklarning boshlang'ich yoki ikkilamchi belgisi sifatida xizmat qiladi. Giperurikemiya va podagrada qisman gipoksantin-guanin fosforiboziltransferaza yoki FRPF sintetazaning faolligi asosiy ro'lni o'ynaydi. Lesha-Naikxon sindromida gipoksantin - guaninfosforiboziltransferaza fermentini yetishmovchiligi sababli ikkilamchi giperurikemiyaga sabab bo'ladi. Bu jiddiy tug'ma anomaliyalarga olib keladi. Yuqorida aytib o'tilgan tug'ma metabolik kasalliklar (gipoksantin-guanin fosforiboziltransferaza yetishmovchiligi va FRPF sintetazaning ortiqcha faolligi) urat kislotasi ishlab chiqarishning ko'payishiga sabab bo'lgan, bu birlamchi giperurikemiya holatlarining 15% dan kamrog'ida aniqlangan. Bemorlarning ko'pchiligida ishlab chiqarishning ko'payish sababi noaniqligicha qolmoqda. Ikkilamchi giperurikemiya holatiga, urat kislotasi ishlab chiqarishning oshishi bilan bog'liq bo'lgan ko'plab sabablar taxmin qilinadi. Ba'zi bemorlarda siydik kislotasining ekstraksiyasini oshishi, masalan birlamchi podagrada, purin biosintezini tezlashishi bilan bog'liq.

Bemorlarda glyukoza-6-fosfataza yetishmovchiligi (glyukogen I turdagi kamqonlik kasalligi) doimo urat kislotasi ishlab chiqarish oshishi va doimiy ravishda purin biosintezini tezlashishiga sabab bo'ladi. Ushbu fermentativ anomaliyada siydik kislotasining giperproduksiyasi bir qator mexanizmlardan kelib chiqadi. Purin sintezi tezlashishi qisman FRPFning sintezini oshishi natijasi tufayli bo'lishi mumkin. Bundan tashqari, siydik kislotasining chiqarilishini o'sishi purin nukleotidlarining parchalanish sintezini tezlashtirib yuboradi. Bu mexanizmlarning ikkalasi ham energiya manbayi bo'lgan glyukoza yetishmovchiligi sababli yuzaga keladi va ushbu kasallik uchun xos bo'lgan siydik kislotasi ishlab chiqarilishi kamayishi gipoglikemiya doimiy ravishda tuzatish bilan kamaytirish mumkin. Ikkinchi darajadagi giperurikemiya bo'lgan bemorlarning ko'chiligida ortiqcha siydik kislotasi ishlab chiqarilishini asosiy

sababi, shubxasiz nuklein kislota aylanishing tezlashishi bilan ko'riladi. Nuklein kislota aylanishining tezlashishi sababli suyak iligini ajralishini faollashuvi yoki boshqa to'qima hujayralarning hayot siklini yoki ko'plab kasalliklar, xususan, myeloproliferativ va limfoproliferativ, ko'p turdagi miyeloma, ikkilamchi politsiyemiya, zararli anemiya, ayrim gemoglobinopatiyalar, talassemiya, boshqa gemolitik anemiyalar, infeksiyon mononuklyoz va Karsinom kasalligiga olib keladi. Nuklein kislota aylanishining tezlashishi o'z navbatida, giperurikemiya, giperurikiduriya va purin bioizintezi kompensatsiyasini oshiradi [5,11].

Giperurikemiya va Podagra tarixi: Ko'p yillar mobaynida podagra nasldan-naslga o'tadigan kasallik deb hisoblanardi. Bemorlarning taxminan 20% nasliy moyillik sababli kasallanadilar. Zamonaviy tadqiqotlarga asoslanib, shuni aytish kerakki, purin almashinuvi va urat toshlari paydo bo'lishi o'rtasida bog'liqlik mavjud deb qaralmoqda. Ammo, kasallik faqat siydik kislotasining ortiqcha ajralishi natijasida rivojlanmaydi, uning paydo bo'lishi bir vaqtning o'zida buyraklarga yoki har-xil tashqi omillar ta'siri ostida siydikning ajralishi susayib ketishiga sabab bo'lishi mumkin. Giperurikemiya bu artritning malum bir turi bo'lib podagrani rivojlanish faktorlaridan biri hisoblanadi. Podagra tufayli buyrak va bo'g'imlarda doimiy shikastlanish kuzatiladi. Podagra va giperurikemiya bir-biri bilan bog'liq bo'lib, qon tarkibidagi siydik kislotasining yuqori miqdorda bo'lishi va kristalining periartikulyar to'qimalarida cho'kishga olib keladi. Urat kislotasi, qon oqimida qo'shimcha suyuqlik bo'lib kirib, uni buzadigan kristallar hosil qiladi. Podagra belgilaridan biri o'tkir yallig'lanishli jarayonlar, shikastlangan hududda terining qizarishi, shish va og'riq, bir tomonlama zararlanish kuzatiladi. Shuning uchun giperurikemiya va podagrani bir vaqtning o'zida davolash kerak deb qaraladi. Giperurikemiya belgilari kasallikning kelib chiqishiga qarab ifodalanadi va asosiy sabab urat kislotasi darajasining oshishi deb qaraladi. Shuning uchun, giperurikemiyaning tog'ri davolash uchun kasallikning rivojlanish sabablari va shakllarini aniqlash bilan tog'ri diagnostika qo'yish talab etiladi [9,12].

ГИПЕРУРИКЕМИЯ



2- rasm. Giperurikemiya kasalligi belgilari.

So'nggi yillarda bu kasallikka juda ko'p e'tibor berilmagan, chunki u aholining kam sonli kishilarida tarqalgan edi. Hozirda ushbu patologiyaning yurak-qon tomir kasalliklariga ta'siri yuqori ekanligini mutaxassislar tadqiqotlar natijasida aniqlashmoqda. Giperurikemiya belgilari asosan nospesifikdir. Giperurikemiyaning asosiy belgilari bu- biokimyoviy qon testida siydik kislotasi darajasining oshishi bilan aniqlanadi. Kasallik davom etsa, bu giperurikemiyaning klinik ko'rinishi bo'lib podagrani keltirib chiqaradi[10]. Podagra - bo'g'imlarning kasalligi bo'lib, etiologiyasida modda almashinuvini buzilishi, purin birikmalari almashinuvini muvozanatining buzilishi va organizmda siydik kislotasining to'planishi yotadi. Surunkali podagraning belgilari bo'yicha birinchi ilmiy tavsif 1865- yilga borib taqaladi. Sindegam Tomas 30-yil davomida bu kasallikdan azob chekib, «Podagra qonunlari»

degan kitob yozadi, bu kitobda podagra nima? podagraning surunkali bosqichining klinik belgilari, o'tkir podagra tavsifi batafsil yozib o'tilgan [15].

1.2. Giperurikemiya kasalligini keltirib chiqaruvchi omillar

Giperurikemiya modda almashinuvida purin moddasining ishtirok etishi, ovqatda ko'p miqdorda fruktoza mavjudligi yoki buyrak faoliyatining pasayishi tufayli siydik kislotasi hosil bo'lishining tezlashishi natijasida rivojlanadi. Puringa boy oziq-ovqat iste'mol qilish - giperurikemiyaning asosiy omillaridan biridir. Oziq-ovqatga bog'liq yana bir sababi - yuqori kaloriyali va yog'li ovqatlar iste'mol qilish, shuningdek ochlik. Ochlikni natijasi shundaki, energiya olish uchun organizm tananing mushak massasini yoqa boshlaydi va bu jarayon davomida chiqarilgan purinlar qon oqimiga o'tadi. Oziq-ovqatlardagi purinli asoslarning tarkibi turlicha. Adenin va gipoksantinning purinli asoslari yuqori miqdorda bo'lgan oziq-ovqatlar giperurikemiyaning kuchayishiga yordam beradi. Kishiga siydik kislotasini parchalaydigan ferment-uratoksidaza kerak.

Siydik kislotasi darajasining oshishi podagra rivojlanishiga moyillikni oshiradi va juda yuqori darajada bo'lganda buyrak yetishmovchiligiga olib keladi. Odatiy anomaliyalardan qat'iy nazar (genetik tarkibiy qism bilan), neoplazmalarning parchalanish sindromi deyarli har doim ko'p miqdorda siydik kislota chiqarilishi bilan kechadi va bu o'z navbatida buyrak yetishmovchiligiga olib keladi. Lyosha-Nixen sindromi ham siydik kislotasining juda yuqori darajalari bilan bog'liq. Metabolik sindrom ko'pincha giperurikemiya bilan ifodalanadi. Buyrakli giperurikemiyada filtrlovchi kanal funksiyasi buzilishi sabablidir. Kasallikning rivojlanish bosqichlari qanday bo'lishidan qat'iy nazar, boshlang'ich mexanizmlari tegishli organlarning filtrlash kanallarini funksiyalarining nuqsonlari hisoblanadi. Orttilgan shaklning sabablari ko'pincha quyidagilar:

- Keksa odamlarda ateroskleroz va buyrak tomirlarining sklerozlanishi;
- Qandli diabet;
- Gipertoniya;

➤ Diuretiklar (siydik haydovchilar) yoki aspirin kabi ba'zi dorilar bilan uzoq muddat assosiz davolanish natijasi [13,17].

Giperurikemiya kasalligini keltirib chiqaruvchi omillar quyidagilar:

Giperurikemiya kasalligining buyrak tipdagi sabablariga 3 ta asosiy omil:

- Purinning metabolizmda ishtirok etishi;
- Ozuqada fruktoza miqdori yuqori bo'lishi va siydik kislotasini ortiqcha ishlab chiqarishi;
- buyrak funktsiyasi buzilishi oqibatida siydik kislotasining ekssedatsiyasi buzilish sababli.

Giperurikemiyaning keltirib chiqaradigan sabablardan biri qon tarkibida, urat kislotasining ko'payib ketishi natijasida yuzaga keladi. Buning natijasida siydik kislotasining ortiqcha to'planishi natijasida metabolik giperurikemiya sodir bo'ladi. Agar siydik kislotasi ajralishi buyraklar tomonidan buzilgan bo'lsa, buyrak buzilishli giperurikemiya aniqlanadi. Buyrak buzilishli giperurikemiya irsiy moyillik sifatida rivojlanishi ham mumkin. Ikkala holatda ham kasallikning rivojlanishi buyrak funktsiyasi filtratsiya buzilganda sodir bo'ladi. Giperurikemiyaga sabab odatda, buyrak tomirlari devorlarining shilimshiq to'qimalarining torayishi oqibatida asosan keksalarda uchrab turadi. Bundan tashqari, giperurikemiyaning quyidagi kasalliklar ateroskleroz, arterial gipertenziya, diabet mellitusi ham keltirib chiqaradi. Ko'pincha aspirin va diuretiklar yoki boshqa preparatlarni uzoq muddatli va ba'zan asossiz ishlatish ham giperurikemiyaning rivojlanishiga olib keladi. Siydik kislotasi ajralishining buzilishi oqibatida, buyraklarda qum va toshlar hosil bo'lishi ham kuzatiladi. Purin metabolizmini buzilishidan, podagra rivojlanadi bu yallig'lanishli bo'g'im kasalligi bo'lib, deformatsiya va o'tkir og'riq bilan kechadi. Giperurikemiya sabablari qon va limfa tizimi kasalliklari bo'lgan, psoriasis, sarkoidoz va buyrak vazifasini buzadigan boshqa omillarni o'z ichiga olishi mumkin.

Giperurikemiyaga asosiy sabab puringa boy yoki kaloriyali yog'li ovqatlar iste'mol qilinishidir. Spirtli ichimlik ham metabolik jarayonlarga salbiy ta'sir

ko'rsatadi. Bunday mahsulotlar organizmda siydik kislotasini sintezlashda substratning ortiqcha miqdorini keltirib chiqaradi. Bundan tashqari, yog'li ovqatlar buyraklar tomonidan uratning chiqarilishiga jiddiy ta'sir ko'rsatadi. Shuning uchun, patologiyani davolashda, giperurikemiya uchun ovqatlanish ayniqsa muhimdir. Tashxis va klinik ko'rinish ko'pincha giperurikemiya bilan kasallangan bemor hech qanday shikoyat qilmaydi va deyarli asemptomatik bo'ladi. Odatda metabolizmni aniqlash uchun tibbiy ko'rikdan o'tkazilganda aniqlanadi. Giperurikemiya belgilari asosan nonspesifikdir. Bu patologiya bolalarda ishtaxa yo'qolishi, kechki enurez, qorin og'rig'i, haddan tashqari terlash, logoneuros bilan namoyon bo'ladi. O'smirlarda siydik yo'llarida qichishish, bel og'rig'i, ortiqcha vazn, o't yo'llarining diskinezi kabi giperurikemiya belgilari mavjud. Shuningdek, intoksikatsiya va asteniya belgilari simptomatologiyaga qo'shilishi mumkin. Giperurikemiya bilan og'rikan bemorlarda ovqat hazm qilish tizimining turli patologiyalari va miyokarddagi metabolik anormallik belgilari ko'pincha tashxis qilinadi [14,19].

Giperurikemiyada - siydik kislotasi miqdorini kamaytirishga qaratilgan muayyan parhez ko'rinishdagi farmakologik va nofarmakologik davolash mavjud. Giperurikemiya kasalligining buyrak tipi irsiyatga bog'liq bo'lishi ham mumkin. Buyrak funksiyasidagi filtr kanallar yo'naltiruvchi mexanizmning buzilishi, giperurikemiya simptomi sabablidir. Buyrak giperurikemiyasi tabiatiga ega bo'lgan asosiy belgi bu ateroskleroz, diabet, gipertoniya yoki diuretiklar va aspirin kabi ba'zi dori-darmonlarni uzoq vaqtdan beri noto'g'ri qo'llash natijasida buyrak tomirlarining skleroziga olib keladi. Giperurikemiyaning sabablari kasalning qon hujayralarida paydo bo'lishi mumkin, bu hujayra yadrosidagi nukleotidlarning massa parchalanishi bilan birga bo'ladi va bu limfatik tizimning turli kasalliklari, qon kasalliklari, sarkoidoz, psoriyaz va boshqa patologiyalarda buyrak bo'shliqlariga ajratmalar chiqadi [16].

Kasallikning rivojlanish shartlaridan qat'iy nazar, boshlang'ich mexanizmlari tegishli organlarning kanalli filtrlash funksiyalarining nuqsonlari hisoblanadi.

Orttirilgan shaklning sabablari ko'pincha quyidagilar:

- Keksa odamlarda ateroskleroz va buyrak tomirlarining sklerozlanishi;
- Qandli diabet;
- Gipertoniya;
- Diuretiklar (siydik haydovchilar) yoki aspirin kabi ba'zi dorilar bilan uzoq muddat assosiz davolanish natijasi.

Bundan tashqari, hujayra yadrosidagi nukleotidlarning parchalanishi bilan kechadigan turli qon kasalliklari - limfa tizimi kasalliklari, sarkoidoz, psoriaz va buyraklar ekskretsiyasini buzishi mumkin bo'lgan boshqa patologiyalar kasallik rivojlanishi uchun sharoit yaratib beradi [20].

Podagraning rivojlanishi sabablari: Tananing yumshoq to'qimalarida tuz kristallari shakllanishi va yig'ilib qolishiga sabab bo'ladigan qonda siydik kislotasining barqaror oshib borishi—podagra rivojlanishining yagona sababidir. Giperrurikemiyaning boshlang'ich bosqichi, ya'ni siydik kislota darajasining oshishi tuz kristallari shakllanishiga va yig'ilib qolishiga sabab bo'lmaydi, lekin modda almashinuvidagi jiddiy buzilishlardan dalolat beradi, bu esa ushbu kasallikning dastlabki belgisidir. Siydik kislota konsentratsiyasining o'sishiga bir necha omillar ta'sir ko'rsatishi mumkin. Asosiylari-irsiy moyillik, organizmga oziq-ovqat bilan ko'p miqdorda purin birikmalari tushishi, purinlar katabolizmining (parchalanishining) ko'payishi, shuningdek, disfunktsional yoki yosh bilan bog'liq siydik orqali siydik kislotasini chiqarib yuborish jarayonining sekinlashuvi hisoblanadi.

Patogenezi - Podagraning rivojlanishi asosida giperurikemiya yotadi. Normada qonda uratlarni miqdori ayollarda 6-mg %, erkaklarda esa 7-mg % ni tashkil qiladi. Shuni takidlash kerakki, bu miqdordagi siydik kislotasining miqdori –konsentratsiyasi suvdagi to'yingan eritmadagiga qaraganda, ko'proqdir. Bu shunga bog'liqki, siydik kislotasining bir qismi oqsillar va qonning boshqa bazi tarkibiy qismlari bilan birikkandir. Qon va to'qimalarda

siydik kislotasining miqdori ozroq ko'tarilsa ham, (9mg %) uratlarning kristallari hosil bo'ladi. 90% odamlarda podagraning klinik belgilari yuzaga keladi. Podagraning rivojlanishi asosiy mexanizlaridan biri purin asoslarini sintezini va parchalanishini oshishi natijasida uning metabolik formasi yuzaga keladi. Siydik kislotasini oshib ketishini buzilishi natijasida podagraning buyrak formasi rivojlanadi. Birlamchi podagra aloxida kasallik bo'lib, uning sabablari:

- Siydik kislotasini xosil bo'lishida qatnashuvchi fermentlarning aktivligining buzilishi;
- Uratlarni siydik bilan chiqarish mexanizmlarini buzilishi;
- Irsiy faktorlar, kasallarning qarindosh-urug'larida podagra uchraydi, xamda asosan erkaklar og'riydi.

Ikkilamchi podagra boshqa kasalliklarning ko'rinishlaridan biri ayrim doridarmonlarning qo'llanilishining oqibati bo'lishi mumkin. Uning sabablari:

- Nuklen kislotalarini intensiv almashinuvi (masalan, mieloleykozlarda, gemoglobino patiyalarda, sporiyazda);
- Sitotaksik dorilar ta'sirida nukleoproteidlarni parchalanishi;
- Surunkali buyrak yetishmovchiligida uratlarni siydik bilan chiqishini sekinlashishi.

Klinik belgilarining patogenezi:

1. Mayda bug'inlarni, ayniqsa, oyoq bosh barmog'ini qayta-qayta yallig'lanishi bug'in bo'shlig'iga uratlarni yig'ilishidan boshlanadi. Uratlarni mikrokristallarini shikastlovchi ta'siridan Xageman faktori komponentlarining aktivligi ortishi natijasida tomirlar o'tkazuvchanligini ortadi. Natijada bu erga neyetrofillarni kelishi ko'payadi. Bu kristallarni fagositozlanishi lizasomal fermentlarni ajralishi bilan boradi. Natijada, ikkilamchi alteratsiya kuchayib, yallig'lanish rivojlanadi.
2. Podagra tugunlari mayda bug'inlar, paylar, tog'aylar va terida bo'ladi. Tofus ustidagi teri yemirilib undagi uratlar kukini to'kilib turadi.
3. Yurak etishmovchiligini rivojlanishi. Uzoq vaqt davom etadigan giperurikemiya natijasida buyrak yetishmovchiligi kelib chiqadi.
4. Siydik tosh kasalliklarida – urolitiazda asosiy potogenetik ro'lni

siydik bilan siydik kislotasini ko'p cho'kishi o'ynaydi [26,27].

Alomatlari

Dastlabki bosqichda interstitsial tipdagi nefrit shakllanib, u bakterial infektsiya ta'siri ostida ikkilamchi pielonefritga aylanishi mumkin. Agar qulay sharoitlar mavjud bo'lsa, buyraklarda tosh hosil bo'ladi. Siydik kislotasi immun tizimining funktsiyalariga ta'sir qiladi. Shuning uchun asosiy simptomatikaga tananing himoya xususiyatlarining pasayishi ham kiradi, Buning fonida bemorlarda ko'pincha glomerulonefrit rivojlanishi mumkin. Shuningdek, ushbu patologiyaga qorin og'rig'i sindromi hamroh bo'lishi mumkin. Giperurikemiya podagra rivojlanishi uchun xavfli omillaridan biri hisoblanadi. Yosh bolalarda giperurikemiya quyidagicha namoyon bo'ladi:

- Artralgiya;
- Mushaklardagi og'riq;
- Tungi enurezlar;
- Terlashning ko'payishi;
- Safro yo'llari diskineziyasi;
- Astenik sindrom;
- Intoksikatsiya.

Homiladorlik davrida kasallik homilada ko'plab patologiyalar rivojlanishiga sabab bo'lishini ta'kidlash ham muhimdir.

Tashxislash: Qonda siydik kislotasi miqdorini aniqlash uchun tadqiqotlar o'tkaziladi. Bundan tashqari, buyrak funktsiyasi (kreatinin, mochevina), oshqozon-ichak trakti faoliyati (bilirubin, amilaza, AST, ALT, ishqorli fosfataza) baholanadi. Podagra rivojlanishiga shubha qilingan bo'lsa, shikastlangan bo'g'imlarning rentgenografik surati olinadi. Na'munalarni olish arafasida quyidagi qoidalarga rioya qilish muhim hisoblanadi: sinovdan oldin 7-8 soat davomida oziq-ovqat mahsulotlarini iste'mol qilishni cheklash, 3-4 kun davomida spirtli ichimliklar va oqsillarga boy taomlarni iste'mol qilmaslik. Tadqiqotlar natijasi tahlil qilish uchun qon topshirilganidan taxminan bir kun o'tib tayyor bo'ladi [18,22].

Giperurikemiya va Podagrani davolash va oldini olish usullari:

Terapiya albatta keng qamrovli bo'lishi kerak. Birinchi navbatda tarkibida yuqori miqdorda purin bo'lgan mahsulotlarni butunlay chiqarib tashlangan parhezga rioya qilish kerak. Taomnomada spirtli ichimliklar va pivo, qovurilgan, dimlangan, pechda pishirilgan taomlar, qaynatma sho'rvalar, yurak, buyraklar, jigar, kolbasa mahsulotlari, turli dudlangan, konservalangan mahsulotlar va dukkakkililar no'xat, loviya, bo'lmasligi kerak. Podagra kasalligida tutilishi kerak bo'lgan parhez giperurikemiya uchun mos keladi. Bundan tashqari, parhezga amal qila turib, ismaloq, otquloq, pishloq, rediska, kakao, shokolad, gulkaram iste'mol qilish qarshi ko'rsatiladi. Shu bilan birga, keyingi oziq-ovqatlarni taomnomaga kiritish tavsiya etiladi: tovuq, quyon, kurka go'shti, turli vegetarian sho'rvalar va «ikkinchi» go'sht yoki baliq bulyonida tayyorlangan birinchi taomlar, sut va achitqi sut mahsulotlari, meva, ko'katlar, sabzavotlar. «Yengillik kunlari» haftada bir marta amalga oshirilishi kerak. Medikamentoz fiziatriya holatida probenetsid qo'llaniladi, bu zararli moddalar darajasini pasaytiradi, shuningdek ksantinoksidaza ingibitorlari, «Allopurinol», «Aquaretics», «Febuksostat» preparatlari buyuriladi. Giperurikemiyaning davolashda kuniga 2-2,5 litr suv ichish tavsiya etiladi. Ko'p miqdordagi suyuqlik siydik konsentratsiyasini kamaytiradi va buyraklarda tosh shakllanishini oldini oladi.

Suvga biroz limon sharbati qo'shish yanada yaxshiroq. Organizm tomonidan ishlab chiqariladigan yoki oziq-ovqat bilan tushadigan purin asoslarining parchalanishi murakkab jarayondir va bir necha bosqichda amalga oshiriladi. Har qanday bosqichdagi buzilishlar siydik kislotaga to'planishiga va buzilish turiga qarab podagrani jadal yoki bosqichma-bosqich rivojlanishiga olib keladi. Yaqqol namoyon bo'ladigan alomatlar kasallikning o'tkir xurujlari davrida namoyon bo'ladi va ungacha bemor o'zida faoliyat buzilishlari, kasallik mavjudligi haqida bilmasligi mumkin. Podagrani etiologiyasi davo tamoyillarini belgilaydi. Boshqa patologiyalar va kasalliklar tufayli yuzaga kelgan ikkilamchi etiologiyali podagrani faqat birlamchi kasallikni bartaraf etish orqali davolasa bo'ladi. Fermentopatiyalik (ferment yetishmasligi) irsiy

podagra da davolash alomatlarini bartaraf qilish uchun qaratilgan bo'ladi. Kasallikning oldini olish uchun taomnomani achitqi sut mahsulotlari: yog'siz kefir, tvorog, qaynatilgan shakldagi yog'siz go'sh yoki baliq (haftasiga 4 martadan ko'p bo'lmagan), tuxum, meva, sharbat, kompot, sabzavot, sabzavotli sho'rva, na'matak va bug'doy kepagi damlamalari bilan to'ldirish kerak [21,24].

Giperurikemiya va Podagra uchun ishlatiladigan preparatlar

Podagrani davolash uchun dori vositalarini tanlashda shifokor kasallikning shakli, bosqichi va sababi to'g'risidagi ma'lumotlarga asoslanadi. Podagrani uy sharoitida mustaqil davolash yo'lidagi urinishlar salomatlikni jiddiy yomonlashuvi, kasallikning tez rivojlanib ketishi va boshqa muammolarga sabab bo'lishi mumkin.

Podagra uchun tanlangan birinchi dorilar guruhlar podagra qarshi va yallig'lanishga qarshi preparatlardir. Antipodagrik preparatlar (urikodepressantlar va urikozuriklar) purinlarni qayta ishlashni jadallashtirish va purin asoslari parchalanishi natijasida paydo bo'lgan mahsulotlarni tezroq yuvib chiqarishga qaratilgan. Ba'zi hollarda mutaxassis aralash ta'sirga ega preparatlarni buyurishi mumkin, masalan o'tkir podagra xuruji boshlanishida kolxitsin in'yektsiyasi. O'tkir davrlarda bo'lgani kabi, remissiya davrida ham yallig'lanishga qarshi preparatlarni qo'llash maqsadga muvofiq bo'ladi. Podagra da eng ko'p ishlatiladigan yallig'lanishga qarshi dorilarga nosteroid dorilar (Indametatsin, Fenilbutazon va boshqalar) va glyukokortikosteroidlar (ko'pincha Prednizolon) kiradi. Ushbu preparatlarni qo'llash shikastlanish joyida yallig'lanish, og'riq va to'qimalarning shishishini kamaytiradi. Podagraning shakli va bosqichiga qarab fizioterapevtik muolajalar buyurilishi mumkin: ultrabinafsha nurlanish, elektroforez, parafin va ozokerit bilan qizdirish va hokazo [23,25].

Giperurikemiya va Podagra profilaktikasi: Podagrani oldini olish bu kasallikning paydo bo'lishi va rivojlanishi uchun moyilligi yoki irsiy xavfi mavjud bo'lgan odamlar uchun ayniqsa muhim hisoblanadi. Birlamchi podagra qonda purin asoslari konsentratsiyasining oshishi fonida rivojlanadi, shuning

uchun ovqatlanishdagi cheklovlarga amal qilish nafaqat kasallikni davolash, balki oldini olish chorasi sifatida ham qaraladi.

So'g'lom turmush tarzi va muntazam shifokor ko'rigidan o'tib turish ham podagrani oldini olish chorasidir. Podagra rivojlanishiga turki bo'luvchi xavf omillariga doimiy ochlik (vazn tashlash yoki sog'lomlashtirish uchun bo'lsa ham), tezda vazn yo'qotish, ba'zi preparatlarni qabul qilish (sitostatiklar, har qanday shakldagi siydik haydovchi preparatlar [tabletkalar, o'tlar, choylar]), ko'p alkogol ichimliklari ichish, jarohatlar, depressiya, yuqumli kasalliklar va boshqalar kiradi. Kasallik tashxisi mavjud bo'lganda ham ushbu profilaktik choralar kasallikni yengillashtirishi, rivojlanishini sekinlashtirishi yoki to'xtatishi, umumiy ahvolni yaxshilashi mumkin [28].

1.3. Giperurikemiya kasalligida biokimyoviy o'zgarishlar

Hozirgi vaqtda insonlarda natriy xloridni ortiqcha iste'mol qilinishi giperurikemiya, gipertenziya rivojlanishiga olib kelishi bilan birgalikda turli yurak-qon tomir kasalliklarining asoratlari xavfini sezilarli darajada ortishiga sabab bo'lmoqda deb qaralmoqda. Bundan tashqari, hujayra yadrosidagi nukleotidlarning parchalanishi bilan kechadigan turli qon kasalliklari - limfa tizimi kasalliklari, sarkoidoz, psoriaz va buyraklar ekskretsiyasini buzishi mumkin bo'lgan boshqa patologiyalar kasallik rivojlanishi uchun sharoit yaratib beradi. Purin moddasiga boy oziq-ovqatlar muntazirligi va umumiy aholi o'rtasida alkogol ichimliklarni ko'p iste'mol qilinishi ham o'z ta'sirini ko'rsatmoqda. Shuningdek podagra tashxisi «yosharishi» ham kuzatilmoqda: agar kasallik oldinlari 35-45 yoshli erkaklarda uchragan bo'lsa, hozirda ushbu chegara 30-yoshni tashkil etadi [29,30]. Statistika malumotlariga qaraganda, katta yoshdagi axolini 0,04-0,37% shu kasallikka duchor bo'lar ekan. Bu kasallik bilan asosan erkaklar (93-98%) og'rib ko'pincha 35-50 yoshdan boshlanadi. Bu kasallik purinlar almashinuvining buzilishidan kelib chiqadi, qonda siydik kislotasining miqdorini oshishi va uratlarni to'qimalarda yig'ilishiga olibkeladi. Turli yoshdagi insonlarda podagradan odatda kattalar

aziyat chekadi. Statistika ko'ra, sayyoramizdagi katta yoshdagi kishilarning 0,1% podagradan aziyat chekmoqda va rivojlangan mamlakatlarda (G'arbiy Evropa, AQSh) podagradan aziyat chekayotgan odamlarning soni 2% ga yaqin. Lekin mutaxassislar kasallikning haqiqiy sur'ati statistik ma'lumotlardan farq qiladi deb hisoblashadi, chunki bemorlarning kech tashxislanishi statistika to'liq o'rganishni murakkablashtiradi. Tadqiqotchilar shuningdek, XX asrgacha ba'zi bir istisnolar bilan faqat erkaklarning kasalligi deb hisoblangan, podagra kasalligi hozirgi vaqtda har ikki jinsda kuzatilishi mumkinligini ta'kidlashmoqda. Lekin bemor erkaklar va ayollar nisbati hali-hanuz bir xil emas: 20 ta erkak bemorga 1 ta ayol bemor to'g'ri keladi. Ayollarda podagra tashxislanishi ortishining sababi hayot sifati yaxshilanishi hisoblanadi [31,33,34].

Giperurikemiya va Podagra rivojlanishida siydik kislotasi kontsentratsiyasining o'sishi o'rtasidagi bog'liqlik: Oziq-ovqat bilan organizmga kirib keladigan purin asoslarini qayta ishlash yoki tana hujayralarining nobud bo'lishi natijasida siydik kislota hosil bo'ladi. Bu aralashma buyrak kanalchalarida filtrlanadi va odatda siydik bilan organizmdan chiqarib tashlanadi. Agar biron bosqichda buzilishlar yuz bersa (siydik kislotasini ko'p ishlab chiqarish, uni organizmdan chiqarib tashlay olmaslik) giperurikemiya rivojlanishi uchun sharoit paydo bo'ladi. Shuni yodda tutish kerakki, «giperurikemiya» tashxislanishi podagra mavjud degani emas, chunki siydik kislotasining oshishi boshqa kasalliklar bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Biroq giperurikemiya podagrani jarayonlarning rivojlanishiga sabab bo'lishi mumkin.

Podagrada siydik kislotasi kaltsiy, natriy, kaliy va boshqa elementlar bilan reaksiyaga kirishib, kristall birikmalar yoki uratlarga aylanadi. Uratlar asosan ikki hududdagi to'qimalarda to'planadi:

- Siydik ajratish a'zolarida (buyrakdagi toshlar, siydik yo'li toshlari);

➤ Bo'g'imlar yumshoq to'qimalari, bo'g'im atrofi to'qimalarida. Ushbu to'qimalarda qon aylanishining o'ziga xos xususiyatlari tufayli uratlar u yerga tushib, cho'kindi bo'lib to'plana boshlaydi [32].

Nukleotidlarning ahamiyati: Ma'lumki, nuklein kislotalarining polimerlaridan iboratdir. Nukleotidlarning 3 tarkibiy qismi bor: (purin yoki pirimidin) asosi, pentoza va fosfat kislotasi. Purin asoslariga adenin va guanin kiradi. Pirimidin asoslari uratsil, timinva sitozindir. Mono-, di-, trifosfonukleotidlarga AMF, ADF, GMF, GDF, GTF lar kiradi. ATF organizmda energiya o'zgarishlarida muxim ro'l o'ynaydi. Adenilat kislota qoldiqlari NAD, NADF, FAD, KoAlar kofermentlar tarkibiga kiradi. Siklik AMF va GMF lar hujayra ichidagi effektor sistemalarga gormonal xamda boshqa signallarni o'tkazishda vositachi hisoblanadi. Organizmning hamma hujayralari nukleotidlarni sintezlay oladi. Nukletidlarni o'zgarishi natijasida to'qimalarda tinmay adenin va guanin hosil bo'lib turadi. Ular yana nukleotidlar sinteziga ishlatilishi mumkin. Purin va nukleotidlarning katabolizmi natijasida AMF dan gipoksantin, GMF dan ksantin hosil bo'ladi. Ularning parchalanishi natijasida siydik kislotasi (urat kislotasi) hosil bo'ladi [37,40].

Purinli nukleotidlar biosintezi. 1948 - yilda Byukenen hayvonlarga turli radioaktiv moddalarni berish orqali sintezlanayotgan purin halqasida, radioaktivlik joylashishini aniqlab, o'tmishdoshlarning tabiatini organishga muvaffaq bo'ladi. Glitsin 4,5 uglerod va 7 azot atomining o'tmishdoshidir. Formil radikali tetragidrofolat ishtirokida 2 va 8 uglerod atomlarining ham o'tmishdoshi bo'ladi. Glutamin amid guruhining azoti 3 va 9 holatlarda joylashgan azotning manbaidir. Asparagin kislotasi o'zining azot atomini 1-holatda joylashgan azotga beradi. CO₂ 6 uglerod atomining o'tmishdoshi hisoblanadi. Sintez davrida purin asoslari emas, balki birdaniga nukleotid sintezlanadi. Biosintez riboza 5 fosfat va ATFDan 5 fosforibozil-1-difosfat hosil bo'lishidan boshlanadi. Bu reaksiyani 5-fosforibozilpirofosfat-amidotransferaza katalizlaydi.

Uning 2 ta allosterik ingibirlanish qismi bo'lib, 2 guruh oxirgi mahsulotlar:

1. ATF, ADF, AMF

2. GTF, GDF, GMF

yordamida ingibirlanadi. Bir qancha reaksiyalar natijasida inozinat kislota hosil bo'ladi va undan GMF va AMF sintezlanadi. GMF ikki bosqichda sintezlanadi. Avval inozin kislota IMF de-gidrogenaza ishtirokida 2-uglerod atomi bo'yicha oksidlanib ksantin kislota (KMF) hosil bo'ladi. Keyin bu uglerod atomi GMF sintetaza ishtirokida glutamin hisobiga pereaminlanadi. Bu reaksiya uchun energiya manbai bo'lib ATF hisoblanadi. AMF inozin kislotaning AMF-sintetaza ishtirokida asparagin kislota hisobiga pereaminlanishi sababli vujudga kelgan. Reaksiya GTFning GDFgacha gidrolizlanishi natijasida hosil bo'lgan energiya hisobiga boradi. Boshqarilish 2 yonalishda amalga oshiriladi: GTF ko'payishi AMF sintezini, ATFning ko'payishi esa GMF sintezini faollashtiradi [51,52].

To'qimalarda nukleotidlarning parchalanishi natijasida erkin purin asoslari adenin va guanin hosil bo'lib turadi. Adenin-fosforiboziltransferaza va gipoksantin-guaninfosforiboziltransferaza fermentlari ishtirokida ulardan nukleotidlar qayta sintezlanishida foydalaniladi:

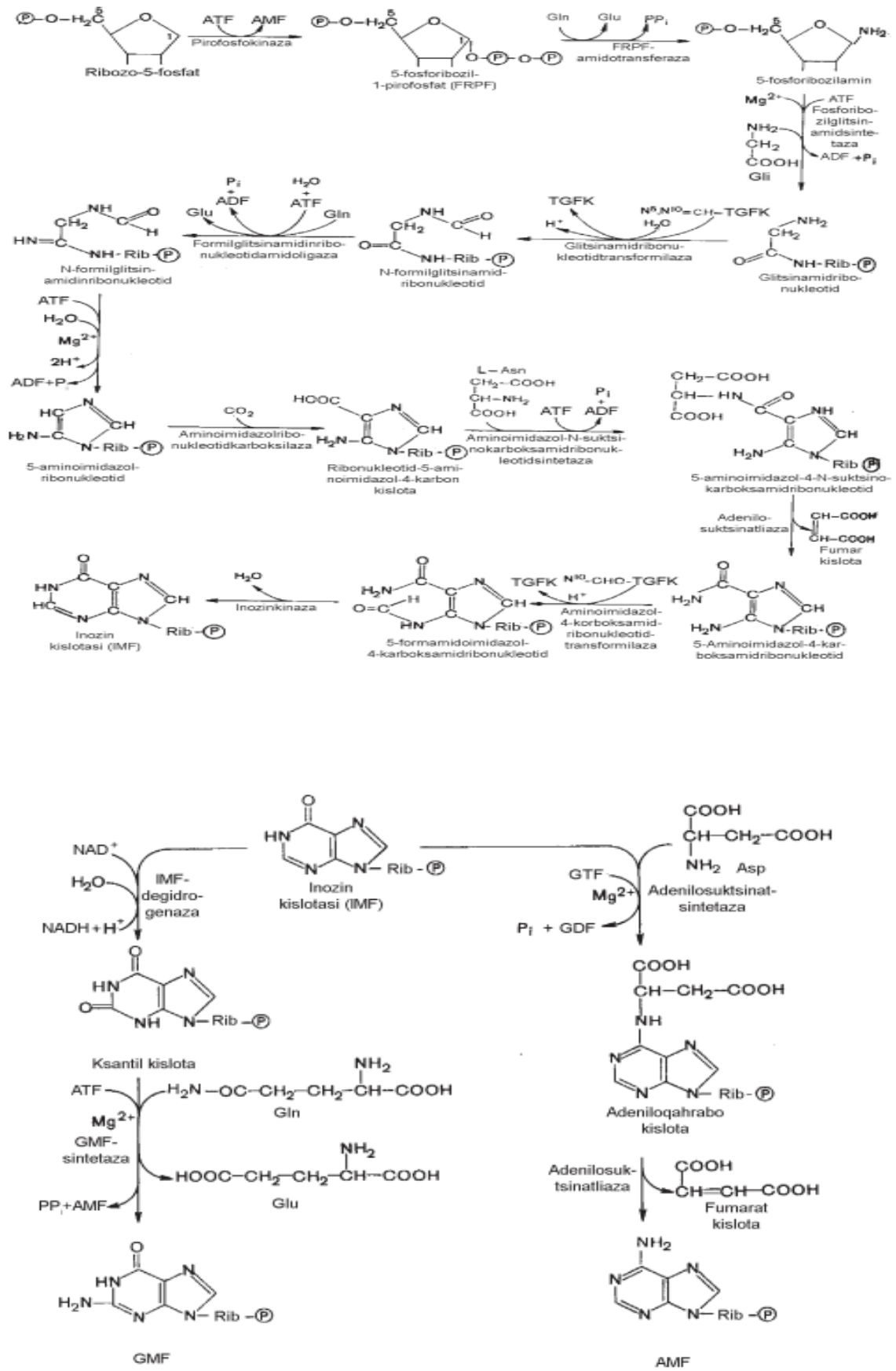


Ikkinchi ferment substrat tariqasida gipoksantindan foydalanishi mumkin:



Azotli asoslarning metabolizmga qayta qo'shilish yo'liga «qutqarish yo'li» deb ataladi.

Purinli nukleotid biosintezining idora etilishi: 5-fosforibozilamin hosil bo'lish reaksiyasi purinli nukleotid biosintezini cheklab qo'yuvchi bosqichdir. Ana shu reaksiyani katalizlaydigan ferment adelinat va guanilat kislotalar ta'sirida ingibirlanadi. Bundan tashqari shu metabolizm zanjiri uning tarmoqlanish joyida idora etib boriladi: AMF adenilosuksinat hosil bo'lish



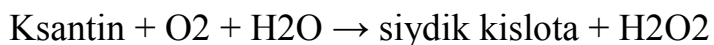
3- rasm. Purinli nukleotidlarning adenin va guanidan biologik yo‘l bilan sintezlanishi.

reaksiyasini, GMF esa ksantilat kislota hosil bo'lish reaksiyasini ingibirlaydi (3 -rasm). Idora etishning bu mexanizmi AMF va GMF sintezi tezligini zarur darajada saqlab berishni ta'minlaydi.



4- rasm Purinli nukleotidlar sintezining boshqarilishi.

Purinli nukleozidlar katabolizmi. Purinli nukleozidlar katabolizmi riboza qoldig'i hamda aminogruppani gidrolitik yo'l bilan ajratib olish reaksiyalarni o'z ichiga oladi. Gipoksantinning ksantinga va ksantining siydik kislotaga aylanishi ksantinoksidaza ta'siri ostida o'tadi; bu reaksiyalarda kislorod molekulasidan foydalaniladi. Uning bir atomi puringa, ikkinchisi esa vodorod peroksidga qo'shiladi:



Siydik kislota asosan jigarda hosil bo'ladi, purinli nukleotidlar katabolizmining asosiy mahsulotidir. Odam organizmida 1 sutkada 0,5- 1g siydik kislota hosil bo'ladi, buyraklar orqali chiqarib turiladi. Sog'lom odam qonida 3-7 mg/dl siydik kislota bo'ladi, uning konsentratsiyasining ko'payishi (giperurekemiya) podagra kasalligiga olib keladi. Siydik kislota suvda yomon eriydi, qonda oqsil vaboshqamoddalar bilan birikkan holda bo'ladi. Podagra kasalligida mayda bog'imlarda takrorlanuvchi o'tkir yalliglanish kuzatiladi (podagra krizlari). Ko'pincha kasallik oyoq bosh barmog'ining birinchi bog'imini yallig'lanishidan boshlanadi. Kriz vaqtida bemor ogriq kuchli

bo'lganligidan, hatto choyshab tegib ketishiga chiday olmay qoladi. Kasallik xuruji soatlab davom etadi vabir necha oydan keyin yana takrorlanadi. Kriz davrida siydik kislotaning mononatriyli tuzi kristallari bog'imda to'planadi. Urat kristallarini leykotsitlar fagositlaydi. Kristallar ta'sirida lizosoma membranalari yemiriladi. Ajralib chiqqan lizosoma fermentlari hujayralarni yemirib tashlaydi. Hujayra parchalanishining mahsulotlari esa yalliglanishga sabab bo'ladi.

Uratlarning to'planib ko'payib borishi natijasida podagra tugunlari (tofuslar) paydo bo'ladi. Ular ko'pincha mayda bog'inlar, paylar, tog'ay terida to'planadi. Tofus ustidagi teriatrofiyaga uchrab yemiriladi va uratlardan tashkil topgan kukun to'kilib turadi. Bog'implarda tugunlar paydo bo'lishi ularning shaklini o'zgartirib, funksiyasini izdan chiqaradi. Buyrak to'qimalarida uratlar to'planib qolishi buyrak yetishmovchiligiga podagraning ko'p uchraydigan asoratiga olib keladi. Uratlardan buyrak toshlari ham hosil bo'lishi mumkin. Podagra keng tarqalgan kasallikdir: turli mamlakatlarda katta yoshli aholining 0,3 dan 1,7 % gacha bo'lgan qismi ushbu xastalik bilan og'riydi. Erkaklar orasida bu kasallik ayollarga qaraganda 20 baravar ko'proq uchraydi.

Giperurikemiya asosan irsiy bo'ladi. Giperurikemiyaning og'ir xili Lesh-Nixan sindromi X-xromosoma bilan tutashgan retsessiv belgi sifatida nasldan-naslga o'tib boradi (o'g'il farzandlarda namoyon bo'ladi). Bunday bolalarda serebral falajlar ham kuzatiladi, aql - idroki o'zgargan bo'ladi, ular o'zlariga jarohat yetkazadilar, lab, barmoqlarini tishlab qonatadilar. Bu kasallik «qutqarish yo'li» da qatnashuvchi gipoksantin-guanin-fosforiboziltransferaza fermentining normadagiga nisbatan bir necha ming baravar kamroq bo'lishi bilan bog'liqdir. Shuning uchun gipoksantin va guanin nukleotidlar sinteziga sarflanmasdan urat kislotaga aylanadi va giperurikemiyaga olib keladi.



5- rasm Nihan sindromida purinli nukleotidlar metabolizmining bloklanishi.

Podagrani davolashda allopurinoldan foydalaniladi, u gipoksantinning strukturali analogidir. U ksantinoksidazaning raqobatli ingibitori bo‘lib, kuniga 0,2-0,8 gr miqdorda qabul qilinsa, siydik kislotaning qondagi miqdori normal raqamlargachapasayadi. Gipoksantin miqdori esa ortadi, lekin siydikda siydik kislotaga qaraganda on baravar yaxshi eriydi va organizmdan oson chiqariladi. Umuman olganda ikkilamchi giperukemiya va podagra kam uchraydi. Qon va buyraklarning ba’zi kasalliklarida, qorg’oshindan zaharlanishda, ba’zi dori moddalarni ichish tufayli boshlanadi. Ikkilamchi giperurikemiyalarga odatda siydik kislotani chiqarib tashlashning izdan chiqishi yoki purinli nukleotidlar metabolizmi fermentlarining tashqi omillar ta’sirida zararlanishi sabab bo‘ladi [53,54].

Giperurikemiya va Podagranirivojlantiruvchi omil sifatida purin nukleotidlarini sintezini oshishi. Siydik kislota paydo bo‘lishiga olib keladigan purin asoslarining parchalanishi odatda barqaror tezlik bilan kechadi, tezlikni ferment miqdori belgilaydi. Turli sabablarga ko‘ra organizmdagi purin miqdorining ko‘payishi kuzatilsa, sintez tezligi oshadi va qonda siydik kislotasi miqdori baland bo‘lib ketadi.

Bu jarayon vaqtincha va qayta tiklanuvchi tabiatga ega bo‘lishi yoki surunkali kasalliklar, ovqatlanish ratsionining barqaror emasligi tufayli uzoq davom etishi mumkin. Nuklein asoslar sintezining kuchayishiga sitostatiklarni

uzoq vaqt qabul qilish, kimyoterapiya, gemoliz usuli, jarrohlikning ayrim turlari ham sababchi bo'ladi [44].

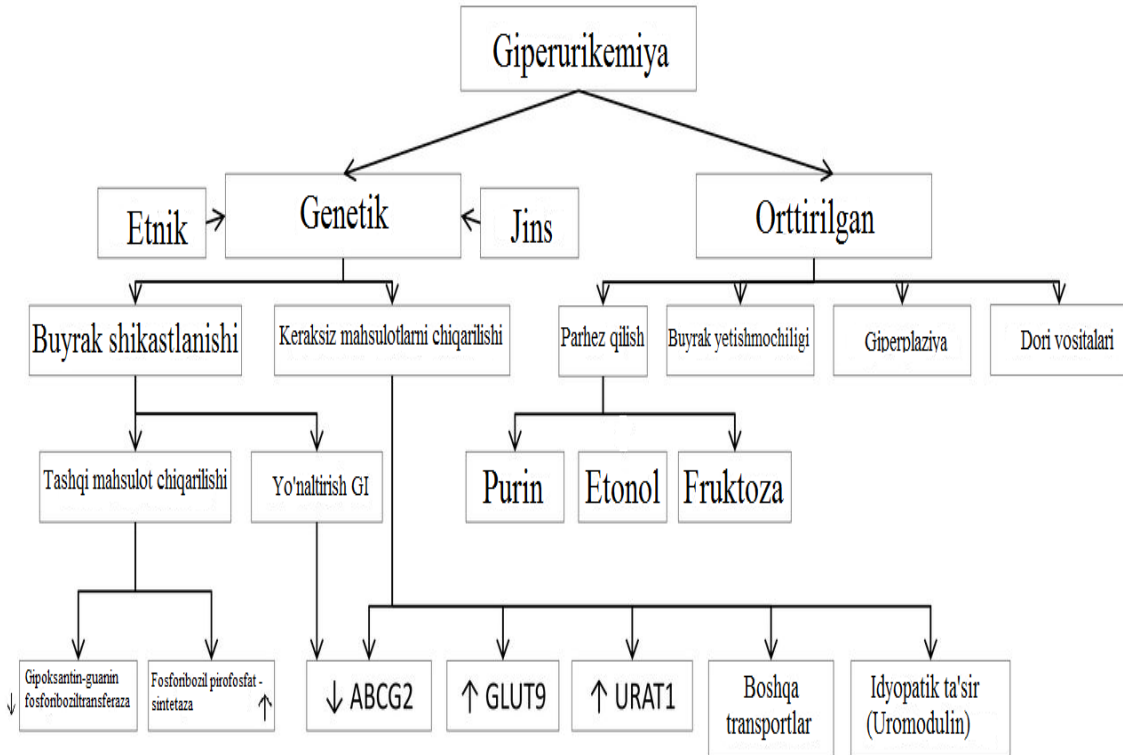
Siydik kislotasining organizmdan chiqarilish tezligi: Podagra ikkilamchi kasallik sifatida buyrak faoliyati buzilishi fonida rivojlanadi. Buyrak naychalarida qayta ishlash va filtrlashdan keyin odatda siydik kislotasi tanadan siydik bilan birga chiqib ketadi. Surunkali buyrak kasalliklarida purin asoslari parchalanish jarayonida paydo bo'lgan mahsulotlarini chiqarib tashlash funksiyasi buzilishi mumkin, bu esa qonda siydik kislotasi miqdorining oshishiga sabab bo'ladi. Siydik kislotaning chiqib ketishiga to'sqinlik qiluvchi asosiy omillar- yallig'lanish yoki biriktiruvchi to'qimalarning o'sishi natijasida buyrak kanalchalarining qisman yoki to'liq yopilib qolishidir [39].

Purinlarni ortiqcha iste'mol qilish. O'z-o'zidan puringa boy oziq-ovqatlarni ortiqcha iste'mol qilish podagra rivojlanishiga sabab bo'lmaydi, bu vaziyat purinlarni qayta ishlash funksiyasi yoki uning mahsulotlarini chiqarib yuborish jarayoni buzilganda kasallik rivojlanishi uchun optimal sharoit yaratadi. Maxsus parhez podagrani davolashning bir qismi va uning rivojlanishi yoki kuchayishini oldini olish chorasi sifatida qaraladi, ayniqsa genetik moyillik yoki boshqa xavf omillari mavjud bo'lganda [35].

1.4. Giperurikemiya kasalligini yuzaga kelishida nasliy omillar.

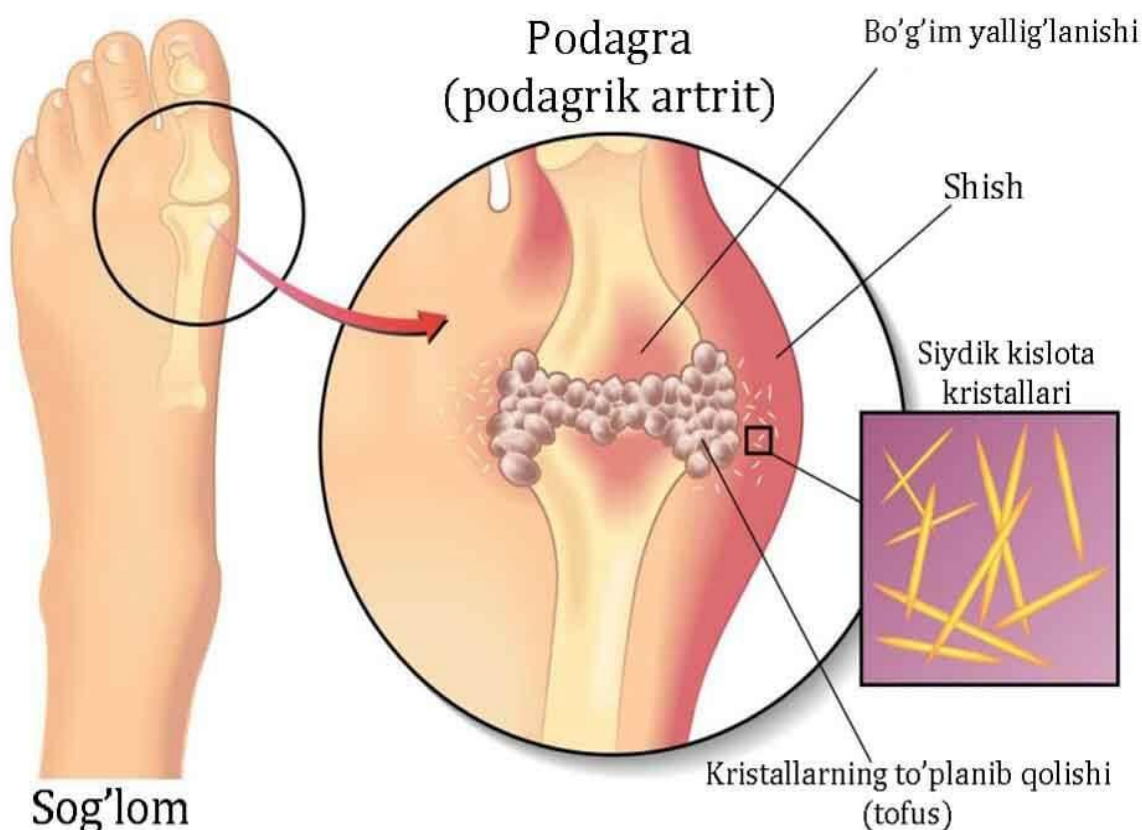
Purinlarni qayta ishlashni ta'minlovchi fermentlar, oqsillar guruhi insonda ba'zi genlar borligi tufayli sintez qilinadi. Fermentopatiyada organizm sintez jarayonini ta'minlash, turli birikmalarni qayta ishlash uchun fermentlarni kerakli miqdorda ishlab chiqara olmaydi. Purinlarni qayta ishlash va siydik kislotani tanadan chiqarib tashlashni boshqaradigan maxsus oqsil yetishmaganda, qonda zaharli birikmalar konsentratsiyasi oshadi, buning natijasida giperurikemiya va podagra rivojlanishiga olib keladi. Ushbu patologiya nasl surib, ota-onadan bolalarga o'tadi. Podagraning turtki omili hisoblanadigan ferment yetishmovchiligi umumiy genetik metabolik sindromga kiradi, u ortiqcha

vazn, qandli diabet, gipertoniya, giperlipedemiya ham sabab bo'ladi. Giperurikemiya kasalligini yuzaga chiqishida bir necha faktorlar mavjud bo'lib, ular quyidagicha keltirilgan [41].



6- rasm Giperurikemiyaning kelib chiqishi.

Giperurikemiya va Podagrani alomatlari, rivojlanish bosqichlari va kasallik shakllari. Podagra kasalligining aniq klinik ko'rinishi, sezilarli belgilar va navbatma-navbat keladigan rivojlanish bosqichlari bilan tavsiflanadi. Biroq, ba'zi hollarda alomatlar yetarlicha aniq emas yoki boshqa kasalliklar belgilari ortida yashiringan bo'ladi.



7- rasm. Podagrik artrit holatlar.

To'g'ri tashxisni faqat mutaxassis qo'yishi mumkin va podagraning birinchi alomatlari namoyon bo'la boshlagach unga murojat qilish lozim. Davolash olib borilmasa, oziq-ovqatlarda cheklovlar bo'lmasa, tashxis kechiktirilsa og'riq xurujlari tez-tez bo'lib turadi, yallig'lanish ortadi, bo'g'imlar deformatsiyalanadi, siydiktosh kasalliklari rivojlanishi, organizmning tizimli shikastlanishlari, sog'liqning yomonlashuvi, bemorning nogiron bo'lib qolishi uchun sharoit yaraladi.

Giperurikemiya va Podagraning bosqichlari quyidagi ko'rsatkichlarga qarab ajratiladi:

- Kasallikning ma'lum bosqichlariga xos bo'lgan klinik tasviri;
- Qonda siydik kislotasi darajasi;
- Qattiq uratlar, kristalli birikmalar mavjudligi.

Ushbu ma'lumotlar asosida Giperurikemiya va Podagraning uch bosqichdan farqlanadi:

1. Boshlang'ich premorbid bosqich - giperurikemiya bilan tavsiflanadi, qonning biokimyoviy tahlili natijasida aniqlanadi. Bo'g'imlar va siydik chiqarish tizimi shikastlanishi belgilari kuzatilmaydi, lekin nomaxsus belgilari bo'lishi mumkin: vazn olishga moyillik, ovqat hazm qilish tizimidagi buzilishlar (tez-tez qabziyat, defakatsiyadagi qiyinchiliklar), terining qichishi va boshqalar;
2. Intermittilovchi yoki oraliq bosqich- bo'g'im atrofidagi to'qimalarda tuz kristallarining paydo bo'lishi, kam hollarda buyrak to'qimalarida ham. Bu bosqich og'riq boshlanishi, bo'g'imlarning o'tkir yallig'lanishi, podagra xurujlari bilan xarakterlanadi. O'tkir og'riq o'zidan-o'zi yo'qoladi va remissiya (oraliq yaxshilanish davri) boshlanadi, xurujlar 3-7 kun davom etadi. Podagra xurujlari boshlanishiga suvsizlanish, alkogolli ichimliklar ichish, noto'g'ri ovqatlanish, och qolish, sovqotish, o'tkir yuqumli kasalliklar, jarrohlik aralashuvi kabilar turtki bo'lishi mumkin;
3. Podagraning surunkali bosqichi –xurujlar va remissiya davrlarining almashinuvi bilan kuzatiladi. Bu bosqich interval tofuslar shakllanishi va kichik tuz kristallari birikishi bilan tavsiflanadi. Kasallikga bo'lgan beparvolikka qarab tofuslar hajmi sezilarli darajada bo'lishi mumkin, og'riq berishi mumkin. Bu bosqich shuningdek shikastlangan bo'g'im sohasidagi terining qizarishi, bo'g'im harakatchanligining buzilishi, gipertermiya va mahalliy to'qimalardagi yallig'lanishni ham o'z ichiga oladi. Podagraning surunkali bosqichida ko'pincha siydiktosh kasalligi ham rivojlanadi [36,43].

Erkaklardagi podagra xususiyatlari:

Ayollarga nisbatan podagra erkaklarda ko'proq uchrashi ikki omil bilan tushuntiriladi:

- Kasallikning qisman nasli surishi, u X xromosoma orqali nasldan-naslga uzatiladi, erkaklarda esa ushbu xromosoma bitta (XY) bo'lganligi tufayli boshqa variantlarning mavjud emasligi;
- Erkaklar uchun odatiy bo'lgan noto'g'ri ovqatlanish odatlari va spirtli ichimlik iste'moli.

Erkaklardagi podagraning o'ziga xos xususiyati ushbu jins vakillarining shifokor huzuriga podagraning o'tkir xurujlari davrida yoki kasallik tashqi belgilari paydo bo'la boshlagach, (bo'g'implarning deformatsiyasi va tofuslar shakllangach) borishidir.

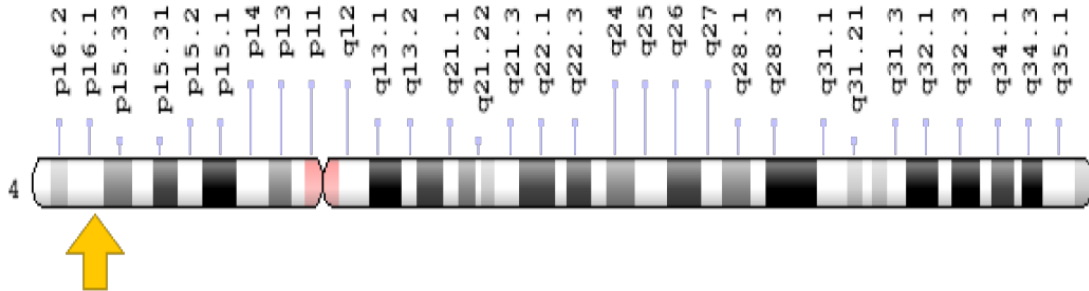
Ayollarda podagraning xususiyatlari: Ayollarda yumshoq to'qimalarda siydik kislotasi darajasining oshishi va uratlarning tuz kristallari to'planib qolishi bilan kechadigan jarayonlar klimiks davriga xosdir. Ushbu davrda podagra xavfi sezilarli darajada ko'payadi, ayniqsa irsiy moyillik mavjud bo'lsa, shuning uchun ayollardagi podagra ko'pincha 50-55 yoshlik davrda tashxis qilinadi. Shu bilan birga, ayollarning genetik moyilligi erkak jinsidan farqli o'laroq faqat ehtimolli bo'ladi. Purin birikmalarining metabolizmi uchun zarur bo'lgan fermentlarni ishlab chiqarish uchun ma'sul bo'lgan gen X xromosomada joylashgan bo'lib, bunday xromosomalar ayollarda ikkita bo'ladi (XX). Shuning uchun, agar xromosomadagi bir genga zarar yetkazilgan bo'lsa, uning funktsiyasini boshqa xromosomadagi genning intensiv faoliyati bilan qoplanadi. Agar ikkala gen xam zararlangan bo'lsa, ayollarda podagra rivojlanish xavfi erkaklardagi bilan bir xil bo'ladi (deyarli 100%), kasallik boshlanish yoshi ham sezilarli darajada kamayadi.

Bolalarda podagraning xususiyatlari: Organizmda siydik kislota darajasini oshishi - giperurikemiya bolalik davrida birlamchi holat yoki kasallik fonidagi ikkilamchi disfunktsiya hisbolanadi va bu irsiyat tufayli emas. Bolalarda podagra hujayralarning faol nobud bo'lishi oqibatida yuzaga keladi, bu esa o'z navbatida ko'p miqdorda purin ishlab chiqarilishiga olib keladi. Hujayralarning ko'p nobud bo'lishi suvsizlanganda, och qolganda, buyrak yetishmovchiligi yoki buyraklarning boshqa patologiyasida, turli- xildagi o'simtalarning mavjudligida yuz berishi mumkin. Shuningdek, bolalikdagi podagra etiologiyasida to'liq yoki qisman gipoksantin-guanin-fosforibozil-transferaza yetishmovchiligi va fosforibozil-pirofosfat-sintetazaning o'ta faolligi natijasida ham yuzaga kelishi mumkin [42,45].

1.5. Giperurikemiya kasalligida GLUT9 genini polimorfizm bilan assotsatsiyasi

GLUT 9 gening vazifasi: GLUT9 geni glyukozani transport qiluvchi oqsilni ishlab chiqarishda javobgar gen hisoblanadi. Ushbu oqsil asosan buyraklarda, ayniqsa proksimal tubulalar bilan bog'liq bo'lgan strukturalarda topiladi. Ushbu tuzilmalar qonga kerakli ozuqa, suv va boshqa materiallarni qaytarib olishda va keraksiz moddalarni siydikka chiqarib tashlashda yordam beradi. Proksimal tubulalar orqali GLUT9 oqsillari moddalar bilan siydik kislotani olib o'tishga yordam beradi. Siydik kislotasi organizmdagi ba'zi bir oddiy kimyoviy reaksiyalar natijasida hosil bo'ladi. Qon oqimida antioksidant bo'lib, erkin radikallar deb atalmaydigan noaniq molekulalarning zararli ta'siridan hujayralarni himoya qiladi. Ammo, organizmda juda ko'p miqdordagi siydik kislotasi, toksik hisoblanib, shuning uchun ortiqcha siydik kislotasi organizmdan chiqarib yuboriladi. GLUT9 oqsili yordamida siydik kislotasini (yoki urat deb ataladigan ushbu moddani) qon oqimiga qaytaradi yoki organizmning ehtiyojiga qarab siydikka chiqarib yuborishi mumkin. Buyraklar orqali filtrlangan ko'p miqdorda siydik kislotasi qon oqimiga qaytariladi, taxminan 10 % siydikka chiqariladi. GLUT9 oqsili shuningdek, glukoza qayta hosil bo'lishi va chiqarib yuborilishida asosiy ro'l o'ynaydi [46].

GLUT 9 gening xromosomada joylashuvi. Sitogenetik joy xaritasi: 4p16.1, ya'ni 16.1 pozitsiyasida xromosoma 4 ning qisqa (p) qo'lidir. Molekulyar joylashuvi: 4 xromosoma bo'yicha 4,07,125 dan 10,040,248 tayanch juftliklar (Homo sapiens Annotation Release 109, GRCh38.p12) (NCBI).



8- rasm. GLUT 9 gening sitogenetik joy xaritasi.

Ushbu gening boshqa nomlari:

- Glucose transporter type 9
- GLUT-9
- GLUTX
- Human glucose transporter-like protein-9
- Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 9
- UAQTL2
- urate voltage-driven efflux transporter 1

Buyrak giperurikemiyasida genetika o'zgarishlar. Buyrak giperurikemiyasida GLUT9 geni bilan bog'liq 13 mutatsiya aniqlangan. Bu holat qondagi siydik kislotasining kamaytirilishiga olib keladi. Buyrak giperurikemiya ko'p hollarda sog'liqqa hech qanday muammo tug'dirmaydi, ammo jismoniy mashqlar, buyrak toshlari yoki siydik ichidagi qon (gematriya) dan keyin og'riq va ko'ngil aynishi mumkin. Buyrak giperurikemiyaga olib keladigan mutatsiyalarning ko'pchiligi GLUT9 oqsilidagi quruvchi bloklarni (aminokislotalar) o'rnini bosadi va oqsil siydik kislotasini qaytarib olish uchun oqsilni keskin kamaytiradi yoki yo'q qiladi. Natijada, siydik bilan siydik kislotasining ortiqcha miqdori yo'qoladi. Siydik kislotasi miqdoridagi ushbu o'zgarishlar buyrak giperurkemiya belgilari va alomatlariga qanday olib kelishi

aniq bo'lmasada, siydik kislotasining antioksidant xususiyatlarining siydikda suspenziya qilish uchun buyraklar orqali chiqariladigan siydik kislotasi miqdorini oshirish bilan birga bu holatning xarakteristik xususiyatlariga yordam beradi.

Buyrak giperurikemiyasi bu urat (siydik kislotasi) reabsorbtsiyasi buzilishidan va keyinchalik siydik kislotasining miqdorini pasayish darajasi oqibatida, buyrak yetishmovchiligi va nefrolitiyaz kabi jiddiy asoratlar bilan ajralib turadigan kasallikdir. Avvalgi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, buyrak giperurikemiyasini keltirib chiqarishga URAT1 genidagi mutatsiyasi sabab bo'lgan. Shu bilan birga, URAT1 geni mutatsiyasi natijasida buyrak giperurikemiyasi bo'lmagan bemorlarda, boshqa GLUT9 gen mutatsiyasi bilan bog'liq bo'lishi mumkin, ya'ni URAT1 va GLUT9 genlar o'rtasida umumiy assotsiatsiya borligini hozirgi tadqiqotlar ko'rsatmoqda. Katta hajmdagi ma'lumotlar bazasi bilan solishtirish natijasida biz, GLUT9 geniga bog'liq ikkita funktsiyaga ega geterozigota mutatsiyasini aniqladik, bu esa yuqorida qayt etib o'tilgan glukoza transporti oqsillari buzilishlaridir. Ikkala mutatsiya ham ijobiy natijalar bo'lib, ulardan biri muhim bo'lgan membran topologiyasi determinanti deb hisoblanadi. Tadqiqot natijasiga ko'ra, mutatsiyaga uchragan GLUT9 oqsilining isoformalari sezilarli darajada kamayganligi sababli, siydikning ajralishiga ta'sir ko'rsatmoqda. Ya'ni, GLUT9 genidagi mutatsiya buyrak giperurikemiyasida siydik reaksiyasini kamaytirishi bilan izohlanadi.

Ushbu tadqiqotlar natijasida, odamlarda GLUT9 genini o'rganish qonda siydik kislotasi darajasini tartibga solish, podagra va ayrim yurak-qon tomir (kardiovaskulyar) kasalliklarini oldini olish uchun istiqbolli terapevtik maqsad bo'lishi mumkin. Buyrakda uratning reabsorbtsiyasi va undan keyingi bosqichda qonda uratning miqdorini pastligi bilan buyrak giperurikemiyasi xarakterlanadi va umumiy irsiy kasallik hisoblanadi. Ayniqsa, bu o'tkir buyrak yetishmovchiligi va nefrolitiyaziyada kuzatiladi. Avval aytib o'tkanimizdek, buyrak giperurikemiyasiga sabab bo'luvchi gen URAT1 ya'ni (SLC22A12) deb ham ataladi. Biroq, URAT1 geni mutatsiyasi natijasida buyrak giperurikemiyasi

bo'lmagan bemor buyragida yana bir muhim urat tashuvchi oqsil mavjudligini anglatadi. Yaqinda o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatmoqdaki, genom keng assotsiatsiyalashgannukleotid polimorfizmlari (SNPs) bilan bog'liq (GLUT9) oqsilini kodlanishi natijasida urat konsentrasiyalari pasayishib ketishi kuzatildi. Umuman olganda, inson qonida urat miqdori boshqa sutemizuvchilardan ya'ni (sichqon va boshqa jonzot) larnikidan ko'pdir, chunki insonlarda uratni degradatsiyalovchi fermenti bo'lgan jigar urikazalari mavjud emas. Shu sababli, insonlarda GLUT9 geni tomonidan uratning tartibga solishning fiziologik ahamiyatini tadqiq qilish maqsadli sichqonlarda buni o'rganish maqsadga muvofiq emas, chunki ular faol urikazani ekspluatatsiya qilishmaydi. Shunga ko'ra, inson salomatligini tekshirishda haqiqiy ma'lumotlar bazasidan foydalangan holda GLUT9 oqsilini yetishmovchiligini bemorlarda genetik jihatdan tekshirish va aniqlashga qaror qildik.

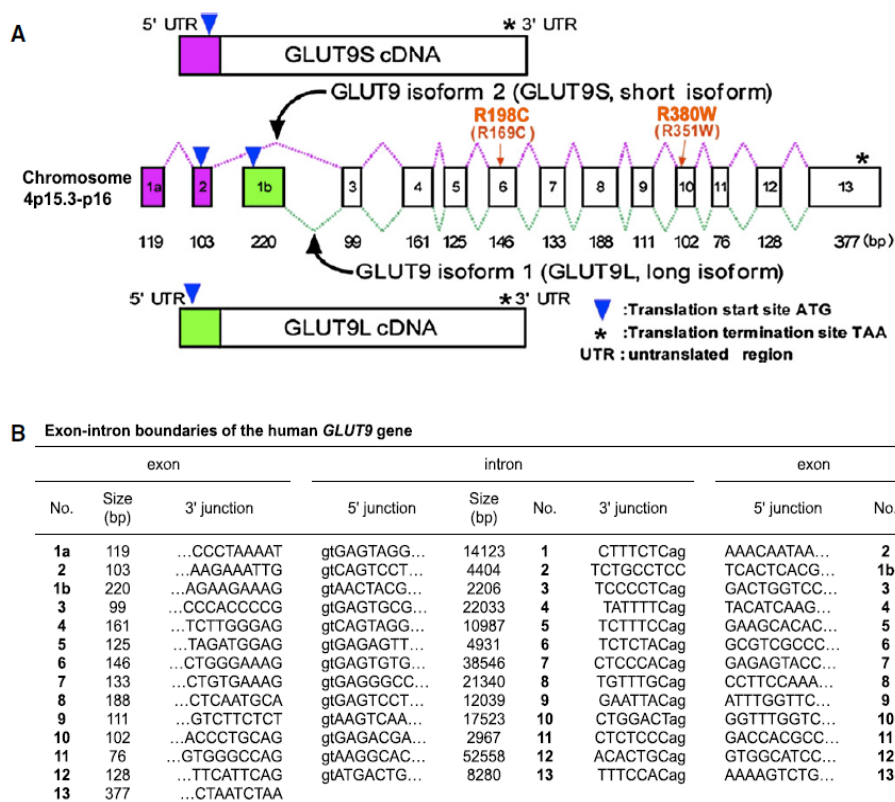


Figure 2. Genomic Structure of the Human GLUT9 Gene

9- rasm. Odam genomidagi GLUT9 gening tuzilishi.

(A) - GLUT9 gen va cDNA ning tuzilishi. Inson GLUT9 genida 14 ekzon (1 kodlamaydigan va 13 kodlaydigan) mavjud va u yerda joylashgan xromosoma 4p15.3-p16. GLUT9 genining muqobil biriktirilishi ikki asosiy transkripsiyada bo'ladi: GLUT9 isoform 1 (uzun izoform, GLUT9L) va izoform 2 (qisqa izoform, GLUT9S).

(B) - GLUT9 genining ekson-intron chegaralari.

GLUT9 geni bilan bog'liq boshqa kasalliklar. Ba'zi tadqiqotlar GLUT9 genidagi turli mutatsiya o'zgarishlarini ko'rsatmoqda, bulardan siydik kislotasi kristallari natijasida paydo bo'luvchi artritning shakli bo'lgan Podagra kasalligidir. Ushbu holatlar siydik kislotasini chiqarib yuboradigan GLUT9 oqsillarini zaiflashtiradi. Natijada, ko'p miqdorda siydik kislotasi qon oqimiga qaytariladi va u organizmda siydik kislotasi paydo bo'lishiga olib keladi. Bu ortiqcha siydik kislotasi ko'pincha tananing bo'g'imlarida kristallar shaklida to'planadi va og'riqli artritga olib keladi. Biroq, boshqa tadqiqotlar GLUT9 geni mutatsiyasida podagra kasalligidan boshqa kasallik bilan assotsiatsiyani topmadilar. Podagra kasalligida GLUT9 genining ro'li noaniq bo'lsada, bu murakkab buzilish xavfini aniqlashda turmush tarzi, genetik va ekologik omillarning kombinatsiyasidan foydalanish muhimligi ma'lum [47,48].

I bob bo'yicha xulosalar.

Ushbu bobda Giperurikemiya kasalligi molekulyar-genetik darajada yoritilgan bo'lib, kasallikning kelib chiqish sabablari, turlari, alomatlarini, tashxisi va profilaktikasi bayon qilingan. Ushbu kasallikning kelib chiqishiga sabab bo'luvchi GLUT9 genining qaysi xromosomani lokusida joylashganligi va uning vazifalari haqida keltirib o'tilgan. Bu geni chuqur o'rganish natijasida turli patologiyalarni oldini olishda xususan, giperurikemiya va uning natijasida kelib chiquvchi Podagra kasalligini erta aniqlash va davolashda muxim o'rinni egallashi asoslangan. Yana shuni ta'kidlab o'tish kerakki, giperurikemiyaga kasalligini chalinishda faqat genetik mutatsiya sabab bo'lib qolmagan boshqa

faktorlarning o'рни ham mavjudligi, bularga ekologik va boshqa omillarni keltirish mumkin.

II. BOB. ILMIY TADQIQOTDA QO‘LLANILGAN MATERIAL VA METODLAR.

Tadqiqot obyektimiz Giperurikemiya kasalligiga gumon qilingan 121 ta bemorlarva 50 ta sog‘lom odamlarningvenoz qonidagi DNK na‘munalari hisoblandi. GLUT9 geni va uning rs734553 G/T polimorfizmi.

Venoz qon na‘munalari Samarqand Tibbiyot instituti Urologiya kafedrasida yig‘ildi va Fanlar Akademiyasi Biorganik kimyo instituti Farmakogenomika (avalgi Genomika) laboratoriyasida DNK ajratildi GLUT9 genini PZR-amplifikatsiya qilindi, Restriksion reaksiyalar o‘tkazildi.

2.1. Kerakli reaktivlar va eritmalar tayorlash.

Reaktivlar:Natriy sitrat 3,8 %, Diatom to‘plami (Rossiya Sintol), K sorb-100 (Isogen Rossiya), agaroz, bromfenol-ko‘ki, etidium bromid, buferli sistema TBE, Master- Mix reagentining tayyor aralashmasi (ishlab chiqaruvchi TAKARA, Yaponiya), PCR core (Isogen Rossiya), Nuclease Free Water, 76% li va 96% li etil spirti, dH₂O, biogel (filtr), bisakrilamid, akrilamid, 10 x TBE, PSA.

2.1.1. Tadqiqot uchun kerakli jihozlar

1. PSR- Amplifikator Applied Biosystems 9700 (AQSh)
2. Transillyuminator Wise Doc (Korea)
3. Sentrifuga Eppendorf 5417C
- 4.Vorteks Genie Scicutific Industries
5. Elektroforez pribori (Stratagen)
6. Eppendorf probirkalari
7. Har - xil o‘lchamdagi mikropipetkalar
8. Termostat (Tersik)
9. Elektron tarozi

2.2. DNK ajratish metodikasi

DNK ajratishning bir qancha turi mavjud bo'lib, biz tadqiqot davomida DiatomTM usuli orqali DNK ajratish metodidan foydalandik.

2.2. DiatomTM usulida DNK ajratish

DNK ni ajratishda DiatomTM DNA Prep 200 quruq reagentlar to'plamidan foydalandik. DNKni ajratishdan avval tuzli buferning ishchi eritmasidan foydalandik. Tuzli buferni tayyorlash uchun, 10 karrali tuzli buferdan 10 ml solamiz. So'ng o'lchamli silindrga o'tkazib, 100 ml gacha bidistillangan suv qo'shdik va 96% li etil spirtidan silindrning 300 ml ko'rsatkichigacha quydik. So'ng yaxshilab aralashtirdik. Tayyor ishchi eritmani - Tuzli buferni 40C xaroratda, germetik yopiq holatda saqladik. 1,5 ml xajmli probirkaga o'rganilayotgan na'munadan 200 mkl qo'shdik, uni ustiga esa 800 mkl lizis reagentidan qo'shdik va probirkalarni 5-10 marta aralashtirdik. Lizis reagenti DNK dan tashqari boshqa barcha xujayraviy strukturalarni parchalaydi. So'ng probirkadagi aralashmani 5-7 min davomida, 65°C xaroratda termostatga qo'ydik. Termostatdan olingandan so'ng, probirkalarni 5000 ob/min sentrifugada 30-sek davomida sentrafuga qildik. Bu jarayonda reagentlar yordamida hujayra devorlari buziladi va probirkadagi aralashma cho'kma xamda supernatantga ajraldi. So'ng tiniq supernatantni toza probirkaga quyib oldik va unga 20 mkl NucleosSTM sorbenti qo'shdik. NucleosSTM sorbenti DNK ni o'ziga biriktiradi. Aralashma vorteks yordamida gomogen xolatga keltirildi. Bu probirkani 10 min davomida qo'lda aralashtirdik. So'ng probirkalarni 5000 ob/min, 30-sek ga sentrifugaga qo'ydik. Sentrifugadan olingan probirkalardagi supernatantni extiyotlik bilan to'kib tashladik. So'ng cho'kmaga 400 mkl lizis reagentidan qo'shdik va vorteks yordamida aralashmani gomogen xolatga keltirdik. Probirkaga 1 ml tuzli buferni ishchi eritmasidan qo'shdik. So'ng probirkani 5-10 martta qo'lda aralashtirdik va 10 sek, 5000 ob/min da sentrifuga qildik. Sentrifugadan olingan probirkalardagi supernatantni extiyotlik bilan to'kib tashladik. Keyin probirkaga 1ml tuzli eritma qo'shdik, uni vorteksda

aralastirdik. So'ng probirka 10 sek, 5000 ob/min ga sentrifugaga qo'ydik. Yana extiyotlik bilan supernatantni to'kib tashladik. So'ngra, bu ish, ya'ni cho'kmani tuzli bufer bilan yuvilishi 3 marta amalga oshirildi. So'ng supernatantdan xoli bo'lgan cho'kmani 65°C xaroratda 3 min ga termostatga quritishga qo'ydik. Termostatdan olingan probirkaga 100-200 mkl EkstraGen™ qo'shdik.

EkstraGen Ye™ ion almashuvchilar aralashmasini suspenziyasi bo'lib, DNK ni o'ziga biriktirib oladi. So'ng aralashmani vorteksda 5-10 sek davomida, ya'ni gomogen suspenziya xosil bo'lguncha aralastirdik. So'ng termostatga, 65°C xaroratda, 4-5 min ga qo'ydik. Probirkadagi aralashmani, sentrifugaga qo'yishdan avval, yana bir marta vorteksda suspenziya xolatiga keltirdik. So'ng 10 000 ob/min da 1 min ga sentrifugaga qo'ydik. Probirkadagi supernatant toza probirkaga quyib olindi va uni - 20°C xaroratda sovutgichda saqladik.

2.3. Agarozali gel elektroforez qo'yish.

Agaroza gelidagi elektroforez – standart metod bo'lib, DNK fragmentlarini tozalash, aniqlash va ajratishda foydalaniladi. DNK fragmentini ajratib olganimizni aniqlash uchun agaroza gelida elektroforez qo'ydik. Agaroza gelidagi elektroforezda TBE bufer sistemasi ishlatiladi. Bufer 121 g Tris, 55 g Bor kislota, 7,55 EDTA moddalaridan tashkil topib, ular ozgina (500 ml) distillangan suv bilan magnitli aralastirgich yordamida aralastiriladi va 1 l ko'rsatkichgacha distillangan suv qo'shiladi. Gellarni turli konsentratsiyalarini ishlatgan holda o'lchami bilan farqlanadigan DNK fragmentlarini katta to'plamini ajratish mumkin.

Zonali elektroforezni olib borishda agar geli tashuvchi muhit hisoblanadi. 0,8% li agaroza gelida DNK erkin elektroforezdagi kabi harakatlanadi. Agaroza geli quyidagicha tayyorlanadi: 1 gramm agaroza 100 ml 0,5 % li TBE ni 200 ml li toza kolbaga solib, mikroto'lqinli pechga solib eritiladi. Agaroza toza erigandan so'ng, etidium bromiddan 7 mkl solinadi (1mg/ml) va sekin- asta aralastiriladi. So'ng biroz hona xaroratiga

**Chiziqli DNK molekulalarini turli agaroza konsentratsiyalarida
ajralishi.**

Geldagi agoroza miqdori, %	Chiziqli DNK molekulalarini samarali ajratish metodikasi.
0,3	60-5
0,6	20-1
0,7	10-0,8
0,9	7-0,5
1,2	6-0,4
1,5	4-0,2
2,0	3-0,1

qo'yiladi. Avval tayyorlab qo'yilgan farez tagliglariga agaroza gelini quyiladi. Gelda o'yiqchalarni hosil qilish uchun taroqcha qo'yiladi. Agaroza geli hona temperaturasida 30 minutlardan keyin qotadi (polimerlanadi). Sekin asta taroqcha olinib, o'yiqchalarga tekshirilayotgan PZR mahsulotini solishimiz mumkin. Agaroza qatlamining tininqlgi DNK fraksiyalarini yaxshi bo'yashni va fotometrik uslub aniqlashni osonlashtiradi.

2.4. PZR – amplifikatsiya reaksiyasini o'tkazish.

Polimeraza zanjir reaksiyasi uslubi tibbiyot diagnostikasida muhim o'rin tutadi. Bir qancha kasalliklarga aniq tashxis qo'yish uchun metoddan foydalanish oxirgi yillarda keng miqyosda yo'lga qo'yilmoqda. Jumladan, gen mutatsiyalarini, xromosoma kasalliklarini aniqlashda polimeraza zanjiri reaksiyasidan foydalanish samarali natija bermoqda. Metod sun'iy sharoitda (in vitro) ferment yordamida tanlangan DNK ning ma'lum bir bo'lagini ko'p marotaba ko'paytirishga asoslangan. Bunda faqatgina ma'lum bir DNK qisminigina nusxalari hosil bo'ladi. Agar tadqiq qilinayotgan na'munada DNK

fragmenti bor bo'lsagina tanlangan sharoitlarga mos kelgan holda jarayon amalga oshadi.

2.4.1. PZR uchun maxsus nabordan foydalanib PZR amplifikatsiya qilish

Polimeraza zanjir reaksiyasi uslubi uchun oddiy hollarda xromosomalarni aniqlashda quyidagi komponentlar talab etiladi:

1. DNK-matritsa – amplifikatsiyalash uchun talab qilinadigan DNK ning ma'lum bir fragmenti.
2. Praymer – kerakli DNK fragmentining qarama-qarshi joylashgan har-xil zanjir oxirlariga komplementar bo'ladi.
3. Giperurikemiyaning aniqlash uchun GLUT9 gening praymerlari tanlanadi.
4. Termotabil DNK-polimeraza – DNK ni polimerlanish reaksiyasini katalizlaydigan ferment bo'lib, PZR uchun ishlatiladigan polimeraza uzoq vaqt davomida yuqori haroratda o'zining faolligini saqlab turishi kerak, shuning uchun fermentlar termofil bakteriyalardan ajratib olinadi. Ularga - *Thermus aquaticus* termofil bakteriyasidan ajratib olinadigan Taq-polimeraza fermenti ishlatiladi.
5. Dezoksiribonukleozidtrifosfatlar-(dATP, dGTP, dCTP, dTTP).
6. Mg²⁺ ioni, DNK-polimeraza ishlashi uchun zarur bo'lgan ion hisoblanadi.
7. Bufer eritma, reaksiya sharoitini yaxshi ta'minlash uchun zarur bo'lgan pH, eritmaning ion kuchi uchun kerak, tarkibida tuz, buqa qon zardobidagi albumin bo'ladi.

Reaksiya aralashmasining bug'lanib ketmasligi uchun probirkalarga yuqori haroratda qaynovchi yog' qo'shiladi, masalan, vazelin qo'shiladi. Agar amplifikatorida iliq qopqoqlar ishlatilayotgan bo'lsa, bu maqsadga muvofiq kelmaydi. Reaksiya aralashmasining tarkibiga pirofosfatazaning qo'shilishi PZR reaksiya natijasini chiqishini ko'paytirishi ham mumkin. Bu ferment pirofosfatning gidroliz reaksiyalarini katalizlaydi, qo'shimcha mahsulot nukleotidtrifosfat o'suvchi DNK zanjiriga toki ortofosfatgacha birikadi. Pirofosfat PZR reaksiyalarini ingibirlashi ham mumkin. Polimeraza zanjir

reaksiyasi jarayoni yaxshi ketishi uchun maxsus programma tuziladi. Bu programmaning sikl va temperaturalarning praymer uchun maxsus tuzilishi ya'ni optimizatsiya qilingan bo'lishi aniqlik va sifat darajasini belgilaydi. Giperurikemiya kasalligini aniqlash uchun GLUT9 geniga tajriba davomida quyidagi programma tuzildi:

2-jadval

GLUT9 geni rs734553 polimorfizmini aniqlash uchun uchun PZR programmasi

Bosqich	Harorat, °C	Vaqt, min	Sikl
Denaturatsiya	95.0	4:00	1
	95.0	0:30	40
Renaturatsiya	58.0	0:30	
Elongatsiya	72.0	4:00	
Yakunlovchi elongatsiya	72.0	1:00	1

Amplifikatsiya tugagandan so'ng, hamma probirkalarni elektroforez xonasiga ko'chiriladi va 5-10 mkl PZR mahsuloti 2% Akrilamidli gel-elektroforez usuli bilan aniqlanadi.

2.4.2. PCR core naboridan foydalanib PZR amplifikatsiya qilish.

Polimeraza zanjir reaksiyasi uslubi uchun PCR core naboridan foydalanilganda GLUT9 geni rs734553 polimorfizmini aniqlashda quyidagi komponentlar talab etiladi:

Reaksiyao'tkazishdan oldin muzlatgichdan kerakli miqdorda diluents olinadi, kerakli sondagi probirkalarni raqamlab chiqiladi. Hamma probirkalarga 5-mkl dan praymerlar solinadi. Praymerlar konsentratsiyasi 0,1-0,5 mkm. Hamma probirkalarga tekshirilayotgan na'munadan va PZR eritmasidan 10 mkl solinadi. Probirkadagi aralashmani ataylab eritish shart emas. Master-mix probirkalariga

3-jadval**PZR core naboridan foydalangan holatda PZR mahsuloti tarkibi:**

Komponentlar	Miqdori (mkl)
Diluent	10
Primer Forward	2.5
Primer Rivers	2.5
DNK	5
Jami: 20 mkl	

5-mkl dan DNK solinadi. Probirkalarni og'zini yopgan holda PZR apparatiga qo'yiladi va tegishli amplifikatsiya programma tanlanadi. Amplifikatsiya programmalarini tanlashda otjig temperaturasini 2-3⁰C dan past harorat tanlanadi.

Amplifikatsiya tugagandan so'ng, hamma probirkalarni elektroforez xonasiga ko'chiriladi, so'ng 5-10 mkl PZR mahsuloti uchun gel-elektroforez o'tkaziladi.

2.5. Gel elektroforez o'tkazish.

Elektr zaryadiga ega bo'lgan moddalarning elektr maydonida anod yoki katod tomoniga siljishi elektroforez deb ataladi. Elektroforez turli moddalarni ajratishda muxim o'rin egallaydi. Bundan tashqari PZR mahsulotlarining tahlili uchun ham qulay metod hisoblanadi.

Elektroforetik asbobni birinchi bo'lib Tizelius tomonidan ishlab chiqilgan. Ko'pchilik biologik moddalar – aminokislotalar, peptidlar, oqsillar, nuklein kislotalar kabi molekulari ionlashuvchi guruhlar saqlaydi. Shuning uchun ular eritmada, zaryadlangan holda – kation yoki anion ko'rinishida bo'ladi. Bundan tashqari zaryad o'lchami, yaqin bo'lgan molekulalar bir biridan zaryadni massaga nisbati bo'yicha farq qiladi. Bu farqlarning barchasi ionlarning elektririk

maydon ta'sirida eritmada taqsimlanishiga asoslangan. Elektrofarez prinsipi aynan shundan tashkil topgan. Kationlarni-katodga, anionlarni-anodga harakat tezligi elektor maydoning harakatlantiruvchi kuchi nisbatiga bog'liq. Oxirgi zaryadlangan ionlarga ta'sir qilib, molekula va tashqi muhit o'rtasidagi, o'zaro ta'sir kuchi harakatlarining ishqalanish va elektrostatik kuchlar asosida sekinlashtiradi. PZR mahsulotlarini identifikatsiyasi uchun ikki xil forez uslubidan foydalandik.

“GLUT9” uchun Poliakrilamidli gel elektroforez o'tkazish.

Hozirgi vaqtda biologik va tibbiy tadqiqotlarda maxsus apparat poliakrilamidli gel-elektroforez ko`proq ishlatilmoqda. Fraktsiyalarga bo'lingan moddalarning foregrammasi, bromfenol ko`ki yoki amidoshvarts 10 V eritmasida 20-30 daqiqa ushlanadi va miqdori ular bo`yalgan bo`yoqning quyugligiga qarab aniqlanadi, ya'ni har-xil xromosomani bo`yoq bilan bog'langan ko`rsatkichi shu xromosomaning miqdoriga to`g`ri proporsionaldir. Tajribada 12 % SDS Poliakrilamidli gel-elektroforez o'tkazildi. Bio-rad (California USA) mini gel-elektroforez asbobidan foydalanildi. 2 %li Poliakrilamidli gel tayyorlash uchun quyidagi miqdordagi moddalar aralashtiriladi:

4-jadval

Poliakrilamidli gel tarkibi:

H2O	24 ml
Acrylamide/Bis-acrylamide (30%/0.8% w/v)	12 ml
10XTBE	4 mkl
PSA	300 mkl
TEMED	50µl

Gel to'planib qotganligiga ishonch hosil qilinadi va gel ichida "cho'ntakcha" hosil qilingandan so'ng taroqcha olinadi va Elektroforez asbobi uchun tayyorlangan buffer bilan to'ldiriladi. So'ng ehtiyotkorlik bilan na'munalari cho'ntakchalarga kiritiladi. Unutmang: 1-cho'ntakchaga marker qo'yiladi, bundan tashqari tajriba xatoligini tekshirish maqsadida kontrol uchun GU kasalligiga gumon qilinayotkan bemorlarning DNK nazoratidan namuna qo'yiladi. Katod va anod simlar ulanadi. Elektroforez uchun hamma narsa tayyor bo'lgandan so'ng elektr tarmog'iga ulanadi.

PAG elektroforez keng qo'llaniladigan usul hisoblanadi. Tashuvchi muxit sifatida akrilamid vametilenbisakrilamid sopolimerlari qo'llaniladi. Akrilamidning to'g'ri keladigan konsentratsiyasini tanlab kerakli o'lchovdagi g'ovakli gelni hosil qilish mumkin. Elektroforez tugaganidan so'ng, amplikonlar transilyuminator oynasida ultraviolet nurlarida ko'riladi, "Mikrat 300" plyonkasiga yoki kompyuter bilan bog'langan holda gel suratga olinadi. Birinchi navbatda nazorat na'munalari baholanadi. Elektroforetik yo'lakchada, musbat nazoratga muvofiq, to'q sariq yo'l bo'lishi kerak. Uning elektroforetik harakatchanligi amplikon uzunligi qo'llanmasiga mos bo'lishi kerak. Chiziqni yoritilish intensivligi na'munada o'rganilayotgan DNK ni miqdoriga mos bo'ladi va bu PZR o'tkazilishini baholashga imkon beradi. Agarda na'munadagi chiziqni yorqinligi juda kuchsiz bo'lsa, bunday na'munani qayta tekshirish kerak.

Amplifikatsiya mahsulotlari deteksiyasini elektroforetik metodi eng oddiy bajariladigan metoddir. Shunga qaramay, uning bir qancha kamchiliklari mavjud, ularga elektroforez natijalarini operator tomonidan baholanishning sub'ektivligi, past ishlab chiqarilish, jarayonni avtomatlashtirish imkoniyatini bo'lmasligi, har bir PZR mahsulotni miqdoriy baholashni qiyinchiligi kiradi. Eng xavfli esa, PZR davomida nospetsifik mahsulotlarni hosil bo'lishidir. Bu mahsulotlar ham deteksiyalanayotgan fragmentlarni o'lchamiga o'xshash bo'ladi. Bunday holda tadqiqotchi xatoliklarga yo'l qo'yishi mumkin.

2.6. Restriksion fragmentlarning uzunlik polimorfizmini aniqlash analizini o‘tkazish.

PZR mahsulotini restriksiyaga qo‘yishdan maqsad, odamning va barcha eukariotlarning somatik hujayra yadrosida xromosoma diploid holatda bo‘ladi. Odamlarda gomologik xromosomalarning bittasi onadan, ikkinchisi otadan o‘tgan bo‘lib, har ikki xromosomalar tarkibidagi genlarning nukleotidlar ketma-ketligi farqlanishi mumkin. Agar ushbu allel genlarni PZR- amplifikator yordamida ko‘paytirib uni restriksiyaga qo‘ymasdan sekvens (nukleotidlar ketma-ketligini aniqlaydigan) qiladigan bo‘lsak, genlarni nukleotidlar ketma-ketligi aniq chiqmaydi. Shu sababli, eukariotlarning irsiyatini genotiplashda PZR mahsulotini restriksion endonukleaza fermentlari bilan ishlov beriladi, so‘ngra genotiplanadi va sekvens (nukleotidlar ketma - ketligi aniqlanadi) qilinadi. Restriksion fragmentlarni uzunlik polimorfizmi – Restriction fragment length polymorphism (RFLP) – bu restriksion endonukleaza yordamida DNK molekulasini qirqish va keyingi analizda qirqilgan fragmentlarni gel-elektroforez yo‘li bilan o‘lchamlariga qarab tahlil qilish, genom DNK ni bo‘laklarga bo‘lib, sekvens qilish yo‘lidir. To‘g‘ridan to‘g‘ri sekvens qilinganda har-xil na‘munalarda natijalar xilma-xil bo‘ladi. RFLP yordamida bir qancha DNK ning har xil nukleotidlar ketma-ketligini identifikatsiyalash mumkin, qaysiki DNK fragmenti restriksiya saytidan qirqilsa.

Buning natijasida DNK nukleotidlar ketma-ketligi aniqlikda sekvenirlanadi va RFLP birinchilardan bo‘lib ishlatila boshlandi. Hozirgi paytda bu fragment arzon bo‘lganligi uchun keng miqyoda tarqalgan. Turli-xil RFLP tashxisi genomni xaritalashda, genlarni lokalizatsiyalashda, genetik kasalliklarga javobgarligini, kasallik havfini aniqlashda, genetik nusxa olish va qarindoshlikni aniqlashda asosiy usul hisoblanadi. Restriksion analiz (Restriction fragment length polymorphism - RFLP) - bu genom DNKsini endonukleaza fermenti yordamida kesish va hosil bo‘lgan fragmentlarni o‘lchamini gel-elektroforez usulida taxlil qilish uslubidir. Bu analizda turli na‘munalardan har-xil

o'lchamdagi bo'laklar hosil bo'ladi, va restriksion analiz yordamida restriksion saytda joylashgan DNK ning nukleotidlar ketma-ketligi orasidagi farqlarni aniqlash mumkin. DNK sekvenirlash texnologiyasi DNK nukleotidlar ketma-ketligini aniq o'qigani kabi, restriksion analiz DNK nukleotidlar ketma-ketligini aniqlashda eng birinchi va arzon usuldir. Restriksion analiz genom taxlilida, genetik kasalliklarga sababchi genlarning joylashuvini, kasallik xavfini aniqlashda, genetik izlarni olishda va qondoshlikni aniqlashda foydalaniladi.

PZR- amplifikatsiya qilingan GLUT9 genini GG, GT, TT allellarini aniqlash uchun MspI restriktaza fermenti bilan ishlov berildi. Dastlab har bir epindorf probirkalariga H_2O – 8,4ml, B-buffer -1,5 ml, MspI – 0,1 ml fermentini solib ustiga PZR mahsulotidan 5 ml solinadi. So'ng restriksiyaga probirkalarni Termostatga $+37^{\circ}C$ ga 16 soatga qo'ydik. Restriksiya mahsulotini ko'rish uchun 1%li agarozali gelga qo'ydik va uni 120 V (volt) tokga 1-1,5 soat mobaynida ulandi. So'ng translyuminator Wise Doc (Korea) da rasmga oldik. B - buffer tarkibi –50 mM Tris HCl (pH 7.5), 10 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, 0,02% Triton X-100, 0,1mg/ml BSA.

MspI fermenti PZR mahsulotini qaychi singari yopishqoq uch hosil qilmasdan kesib tashlaydi, MspI fermentining kesish sayti quyidagicha:

5'...GATCCC^GGAAAGCACAAT...3'

3'... GATCCCT^GAAAGCACAATA...5'

Olingan natijalar asosida GLUT9 rs734553 G/T polimorfizmi bo'yicha genotiplandi.

2.7. Statistika taxlil

Giperurikemiya tashxisi qo'yilgan 121 ta bemorlar va 50 ta sog'lom odamlarning GLUT9 rs734553 G/T polimorfizmini Pirson xi-kvadrat kriteriyasi bo'yicha statistik tahlil qilindi. (medstatistic.ru/calculators/calchit.html)

Значения результативного признака:

Giperurikemiya

Sog'lom

Ввести данные

Факторный признак	Результативный признак		Сумма
	Giperurikemiya	Sog'lom	
GG	2	37	39
GT	49	12	61
TT	70	1	71
Всего	121	50	171

Рассчитать

Число степеней свободы равно 2

Значение критерия χ^2 составляет 110.475

Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p=0.01$ составляет 9.21

Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости $p<0.01$

Уровень значимости $p<0,001$

10 - rasm. Pirson xi-kvadrat kriteriyasi bo'yicha statistik tahlil natijasi.

Statistik natijasiga ko'ra, ahamiyatlilik darajasi $p<0,001$ deb aniqlandi.

II bob bo'yicha xulosalar.

Mazkur bobda tadqiqotlar davomida foydalanilgan reagentlar, asbob-uskunalar, hamda qo'llanilgan metodlarning tavsifi, bajarilishi batafsil yoritilgan. Tadqiqot davomida 4 ta metodlardan foydalanilganligi bayon etilgan. Tadqiqot obyekti qilib Giperurikemiya tashxisi qo'yilgan 121 ta bemorlar, 50 ta sog'lom odamlarning venoz qonidagi DNK na'munalari ishlatildi. O'rganilgan tadqiqot metodlari va materiallari tadqiqot ishining mazmunan va mohiyatan hamda amaliy yoritilishiga to'liq imkon berdi.

III BOB. OLINGAN NATIJALAR VA ULARNING TAHLILI

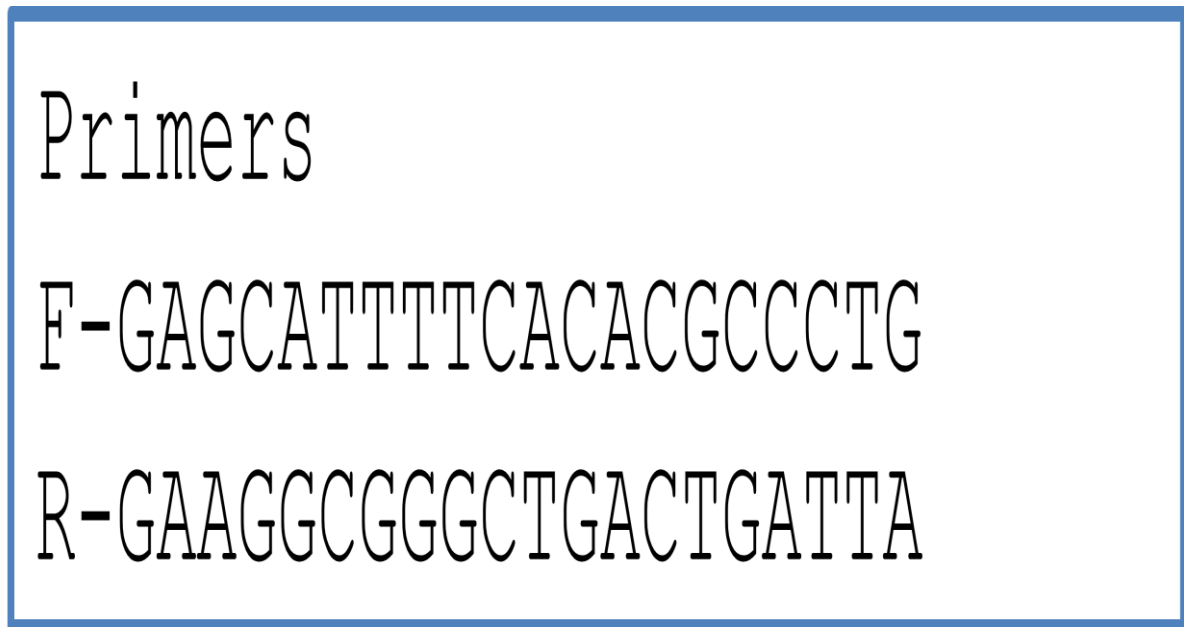
3.1. Giperurikemiya kasalligida GLUT9 gening PZR –amplifikatsiya natijasi

Bemor vasog'lom odamlarning buyrakdagi shumliyanskiy-baum kapsulasining epitelial hujaylaridan emas, balki qonning leykosit formalaridan tekshirilishiga sabab, ularning genotipi bir-xil bo'ladi. Shu sababli biz qonning leykosit formalaridan DNK ajratib GLUT9 rs734553 G/T polimorfizmlarini o'rgandik. PZR metodikasining turli ko'rinishlari mavjud bo'lib ulardan eng optimalini tanlab olish juda ham muhim hisoblanadi. Bunda avvalo praymerlarning molekulyar tarkibini bilish lozim. Tadqiqot uchun GLUT9 geniga

Forward praymer - 5'-GAGCATTTTCACACGCCCTG-3'

Revers praymer - 5'-GAAGGCGGGCTGACTGATTA-3'

nukleotidlar ketma ketligi tanlab olindi.



11-rasm. Primerlarning ketma-ketlikdagi tuzilishi.

Aynan ushbu praymerlarni tanlashimizning sababi GLUT9 genini rs734553 G/T polimorfizmiga yaqin bo'lgan bitta spetsifik joyga o'tira oladi. GLUT9 genini ma'lum bir fragmentini amplifikatsiya reaksiyasini o'tkazish uchun PCR core – Izogen naboridan foydalanildi.

PCRCore-izogen
10 mkl - Diluent
2,5 mkl - primer F
2,5 mkl- primer R
5 mkl - DNK

12-rasm. PCR core – Izogen nabori.

Bunda PZR ning umumiy optimizatsiya qonunlaridan foydalanib, reaksiya temperaturasi va vaqtlar qo'yib ko'rib eng optimal vaqt, reaksiya temperaturasi va sikllar tanlab olindi.

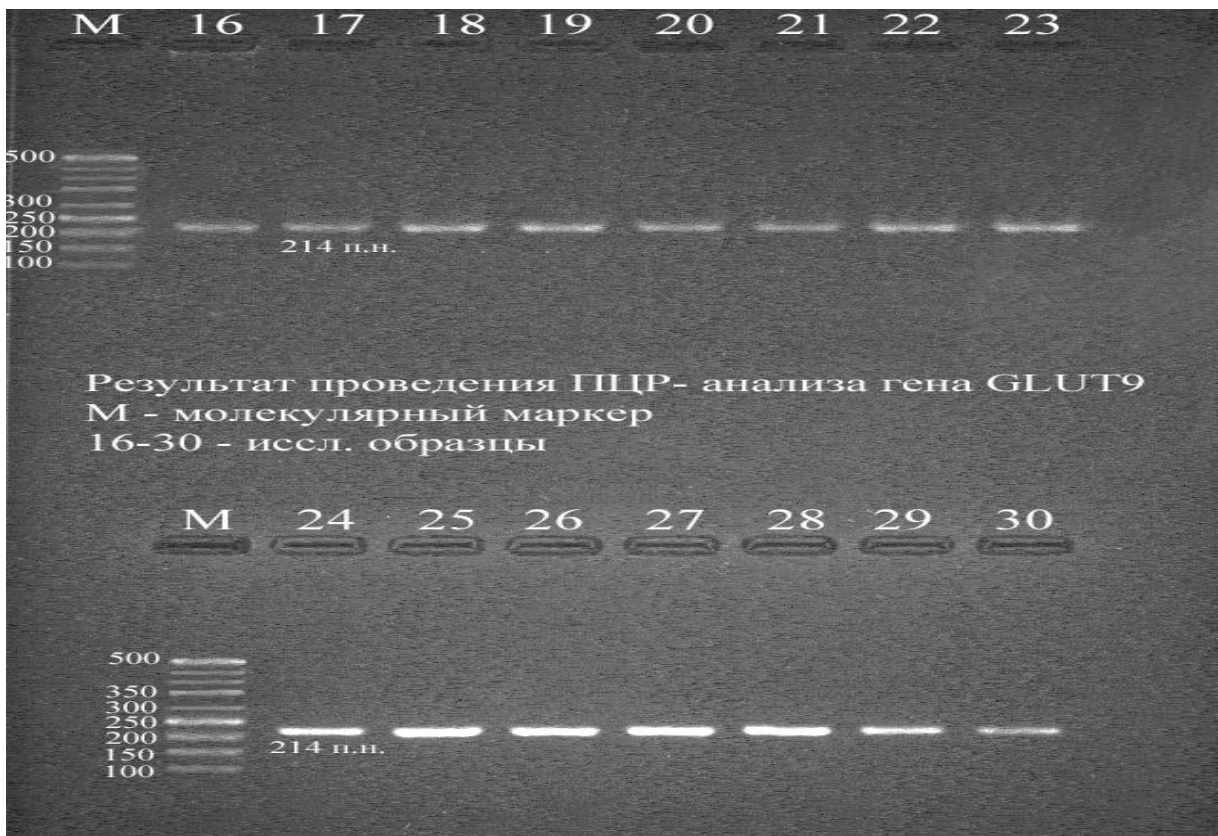
GLUT9 gening ushbu fragmentini PZR-amplifikatsiya qilish uchun PZR-Core naboridan foydalangan holda praymerlarni DNK zanjiriga birikish harorati 58°C optimal harorat deb, tanlab olindi va GLUT9 rs734553 G/T polimorfizmini aniqlash uchun MspI qirquvchi ferment tanlab olindi.

Praymerlarning renaturatsiya temperaturalari Oligokalkulyator (www.bio.bsu.bu) onlayn dasturi yordamida tanlandi va nazariy jihatdan primer Blast dasturidan olindi.

5-jadval

**GLUT9 genini rs734553 G/T polimorfizmibo'yicha PZR amplifikatsiyasi
ko'rsatilgan jadval**

Bosqich	Harorat, °C	Vaqt, min	Sikl
Denaturatsiya	95.0	4:00	1
	95.0	0:30	40
Renaturatsiya	58.0	0:30	
Elongatsiya	72.0	4:00	
Yakunlovchi elongatsiya	72.0	1:00	1



13-rasm. GLUT9 gening PZR amplifikatsiyasi natijasi.

Giperurikemiya kasalligiga tashxis qo'yilgan 121 ta be'mor va 50 ta sog'lom odamlarning GLUT9 geni 14 ekzondagi rs734553 polimorfizmiga yaqin bo'lgan 214 - juft nukleotidlar ketma-ketliklari PZR - amplifikatsiya qilindi. Bunga ko'ra, bemor va sog'lom odamlarda bir - xil nukleotid soniga ega ekanligi aniqlandi. Barcha na'munalarda GLUT9 gening PZR- amplifikatsiya mahsuloti 2% Agarozali gel-elektroforezda mavjud ekanligi aniqlandi.

3.2. Giperurikemiya kasalligida GLUT9 genini restriksiya reaksiyasining natijasi

PZR amplikonlarni **MspI** fermenti yodamida ishlov berildi. GLUT9 rs734553 uchastkasida G (guanin) – (norma) nukleotidi joylashsa MspI fermenti PZR mahsulotini qirqadi. Chunki ushbu ferment **CCGG** nukleotidlarini taniydi va **CC** nukleotid o'rtasidan qirqadi.

GLUT9 rs 734553 G/T polimorfizmi G- norma holatda MspI fermenti qirqadi.

Glut9 rs 734553

Glut9 G



MspI C↑CGG

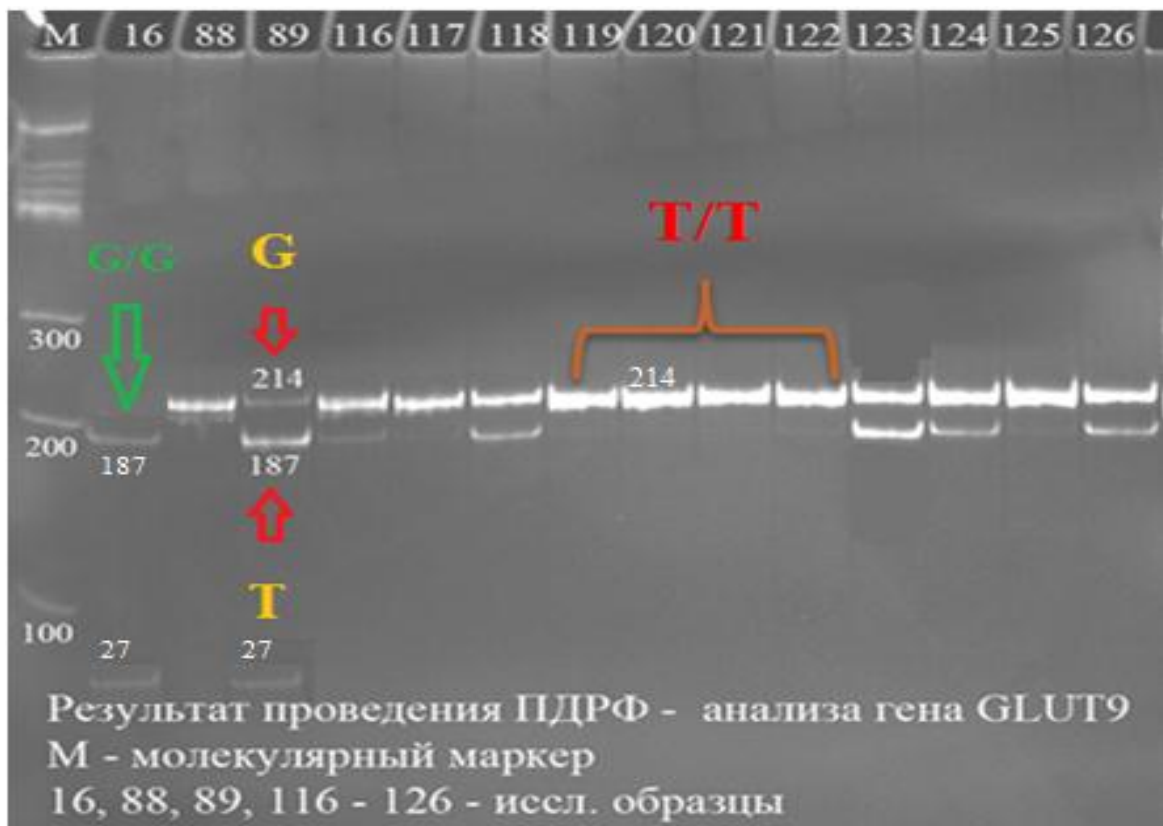
GAAGGCGGGCTGACTGATTA **GATCCCGG** AAAGCACAATAATCAGATCATGG
 GGTGCACTTTTGGACACAGATTTCAATGCTCAGTGCTCTGATCTTTCTTCCTC
 CCACAGGGAAAGGTGGCTATTGTGCTGGCTCCTGCGGACAGTCCATTCCAG
 ACACAGCAGGCAGCATCCCTAAAACATGGCTCCGCCCT **CAGGGCGTGTGA**
AAATGCTC

Glut9 T rs 734553

GAAGGCGGGCTGACTGATTA GATCCCG **G**AAAGCACAATAATCAGATCATGG
 GGTGCACTTTTGGACACAGATTTCAATGCTCAGTGCTCTGATCTTTCTTCCTC
 CCACAGGGAAAGGTGGCTATTGTGCTGGCTCCTGCGGACAGTCCATTCCAG
 ACACAGCAGGCAGCATCCCTAAAACATGGCTCCGCCCT **CAGGGCGTGTGA**
AAATGCTC

14- rasm. GLUT9 rs 734553 G/T polimorfizmi holatida MspI fermentining kesish sxemasi.

MspI- fermentidan foydalanib 37°C ga 16 soat davomida termostatga qo'yildi. Olingan restriksiya mahsuloti natijasini 8 % Poliakrilamidli Gel-elektroforezga qo'yildi (**11- rasm**).



15- rasm. GLUT9 geni bo'yicha Restriksiya reaksiyasi natijasi.

Natijada **GG** – genotip 187 juft nukleotid, + 27 juft nukleotid., **TT** – 214 juft nukleotid., **GT** – 214 juft nukleotid, + 187 juft nukleotid, + 27 juft nukleotid amplikon fragmentlar hosil bo’ldi.

3.3. Giperurikemiya kasalligida GLUT9 genini polimorfizmi bilan assotsiyatsiyasining statistik taxlil natijalari

Giperurikemiya kasalligi bilan gumon qilinayotgan 121 ta bemor va 50 sog’lom (nazorat) odamlarda GLUT9 rs734553 G/T polimorfizmi bo’yicha genotiplandi.

6-jadval.

GLUT9 rs734553 G/T polimorfizmi bo’yicha genotiplandi.

Genotip	GU Kasallarda- 121 ta	Sog’lom (nazorat)- 50 ta
GG	2 ta (1,5%)	37 ta (74%)
GT	49 ta (40,5%)	12 ta (24%)
TT	70 ta (58%)	1 ta (2%)

Bunga ko’ra GLUT9 rs734553 G/T polimorfizmini genotiplash uchun quyidagi jadvaldan foydalanildi:

7-jadval.

Giperurikemiya

№	GLUT9	Genotip
1	mutatsiya	TT
2	mutatsiya	TT
3	norma	GG
4	mutatsiya	TT
5	mutatsiya	TT

6	mutatsiya	TT
7	mutatsiya	TT
8	getero	GT
9	mutatsiya	TT
10	getero	GT
11	mutatsiya	TT
12	mutatsiya	TT
13	mutatsiya	TT
14	getero	TG
15	mutatsiya	TT
16	getero	GT
17	getero	GT
18	getero	GT
19	mutatsiya	TT
20	getero	GT
21	mutatsiya	TT
22	mutatsiya	TT
23	mutatsiya	TT
24	mutatsiya	TT
25	getero	GT
26	getero	GT
27	getero	GT
28	mutatsiya	TT
29	mutatsiya	TT
30	getero	GT
31	getero	GT
32	mutatsiya	TT
33	mutatsiya	TT
34	mutatsiya	TT

35	mutatsiya	TT
36	mutatsiya	TT
37	mutatsiya	TT
38	getero	GT
39	mutatsiya	TT
40	mutatsiya	TT
41	getero	GT
42	mutatsiya	TT
43	mutatsiya	TT
44	mutatsiya	TT
45	getero	GT
46	getero	GT
47	mutatsiya	TT
48	mutatsiya	TT
49	mutatsiya	TT
50	getero	GT
51	mutatsiya	TT
52	mutatsiya	TT
53	mutatsiya	TT
54	mutatsiya	TT
55	mutatsiya	TT
56	mutatsiya	TT
57	getero	GT
58	mutatsiya	TT
59	getero	TG
60	mutatsiya	TT
61	getero	GT
62	mutatsiya	TT
63	mutatsiya	TT

64	mutatsiya	TT
65	mutatsiya	TT
66	mutatsiya	TT
67	getero	GT
68	getero	GT
69	mutatsiya	TT
70	mutatsiya	TT
71	getero	GT
72	mutatsiya	TT
73	getero	GT
74	getero	GT
75	mutatsiya	TT
76	mutatsiya	TT
77	mutatsiya	TT
78	getero	GT
79	mutatsiya	TT
80	getero	TG
81	mutatsiya	TT
82	getero	GT
83	getero	GT
84	mutatsiya	TT
85	getero	GT
86	getero	GT
87	mutatsiya	TT
88	getero	GT
89	getero	GT
90	getero	GT
91	getero	GT
92	getero	GT

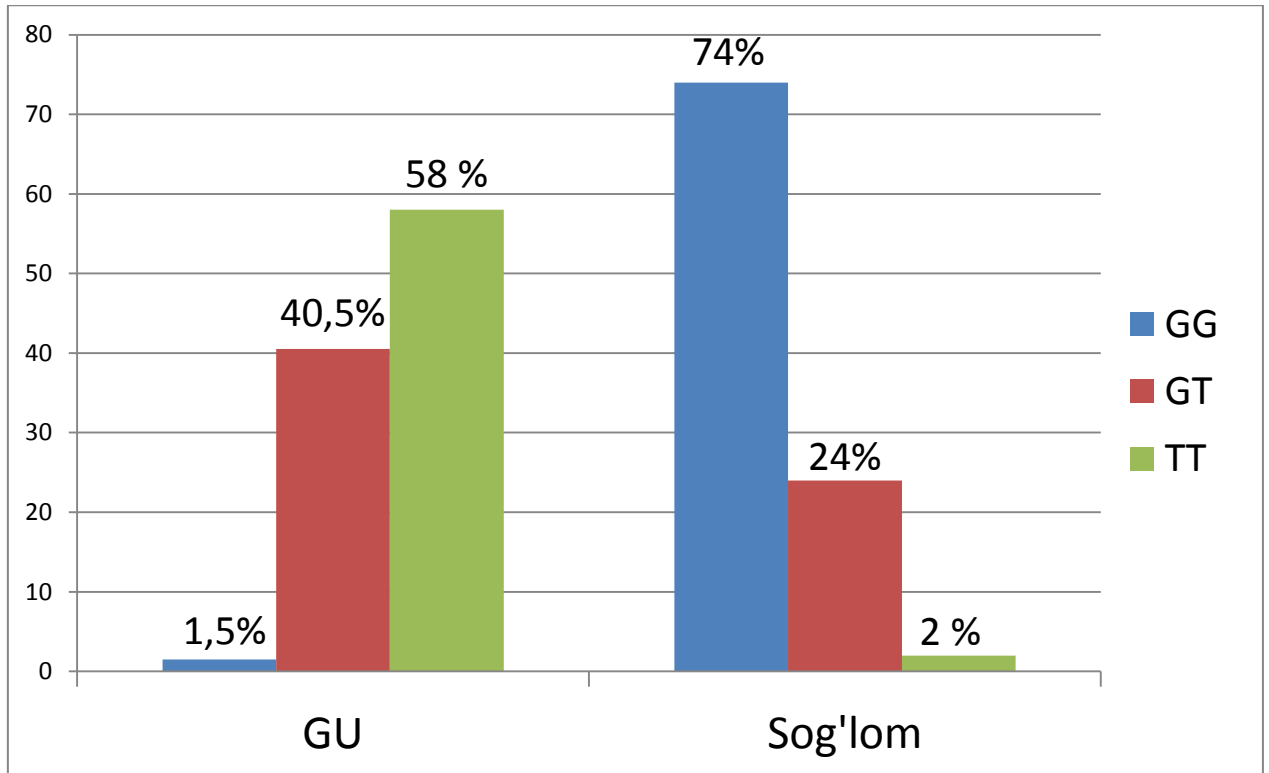
93	norma	GG
94	getero	GT
95	mutatsiya	TT
96	getero	GT
97	mutatsiya	TT
98	getero	GT
99	mutatsiya	TT
100	getero	GT
101	getero	GT
102	mutatsiya	TT
103	mutatsiya	TT
104	getero	GT
105	getero	GT
106	getero	GT
107	mutatsiya	TT
108	mutatsiya	TT
109	mutatsiya	TT
110	mutatsiya	TT
111	getero	GT
112	mutatsiya	TT
113	getero	GT
114	mutatsiya	TT
115	mutatsiya	TT
116	mutatsiya	TT
117	mutatsiya	TT
118	getero	GT
119	getero	GT
120	mutatsiya	TT
121	getero	GT

8-jadval.

Sog'lom

№	GLUT9	Genotip
1	norma	GG
2	norma	GG
3	norma	GG
4	norma	GG
5	norma	GG
6	norma	GG
7	norma	GG
8	norma	GG
9	norma	GG
10	norma	GG
11	norma	GG
12	norma	GG
13	norma	GG
14	norma	GG
15	norma	GG
16	getero	GT
17	getero	GT
18	getero	GT
19	norma	GG
20	norma	GG
21	norma	GG
22	norma	GG
23	norma	GG
24	norma	GG
25	norma	GG

26	norma	GG
27	norma	GG
28	norma	GG
29	getero	GT
30	getero	GT
31	getero	GT
32	getero	GT
33	getero	GT
34	mutatsiya	TT
35	norma	GG
36	norma	GG
37	norma	GG
38	norma	GG
39	getero	GT
40	getero	GT
41	getero	GT
42	getero	GT
43	norma	GG
44	norma	GG
45	norma	GG
46	norma	GG
47	norma	GG
48	norma	GG
49	norma	GG
50	norma	GG



1-diagramma. GU kasalligida GLUT9 rs734553 polimorfizmi bo'yicha tekshirilgan kasallarning uchrash foizi.

Ushbu diagrammada natijalar foiz miqdorda ifodalangan bo'lib, bunga ko'ra 121 ta bemor deb gumon qilingan insonlarda o'tkazilgan natijalarga ko'ra GU kasalligida yuqoridagi polimorfizm bo'yicha GG-genotip 2ta (1,5%), GT- 49 ta (40,5%), TT- 70 ta (58%) bemorlarda aniqlandi. O'z navbatida 50 ta sog'lom (nazorat) odamlarda ushbu polimorfizm bo'yicha GG-genotip 37 ta (84%), GT- 12 ta (14%), TT- 1 ta (2%) ni tashkil qildi. Ularning statistik tahlili Pirson xi-kvadrat kriteriyasi bo'yicha $p < 0,001$ ni tashkil qildi.

AMALIY TAVSIYALAR

Tadqiqot natijalaridan diagnostika markazlari va tibbiyot xodimlari uchun Giperurikemiya kasalligida GLUT9 gening rs734553 G/T polimorfizmi molekulyar-genetik marker geni bo'lib hizmat qiladi. Shu bilan birga GLUT9 rs734553 G/T polimorfizmini o'rganish qonda siydik kislotasi darajasini

tartibga solish, podagra va ayrim yurak-qon tomir (kardiovaskulyar) kasalliklarini oldini olishda yordam beradi. Ushbu kasalliklarni zamonaviy diagnostik test sistemalariga GLUT9 rs734553 G/T polimorfizmlarini kiritish maqsadli bo'ladi.

XULOSALAR

1. O'z RFA Biorganik kimyo institutida „Farmakogenomika” laboratoriyasida Giperurikemiyaga chalingan bemorlarning DNK ba'zasi yaratildi.
2. Giperurikemiya bemorlarida GLUT9 genini PZR-amplifikatsiya qilindi.
3. O'zbekistonda ilk bor GLUT9 geni rs734553 polimorfizmi RFUP (restriksion fragment uzunlik polimorfizmi) usulida aniqlandi va rs734553 G/T polimorfizmi bo'yicha genotiplandi.
4. Olingan natijalarga ko'ra, GU bemorlarida GLUT9 rs734553 G/T polimorfizmi bilan assotsiyasi aniqlandi. Unga ko'ra, GU kasallarida uchrash chastotasi: GT- 49 ta (40,5%); TT- 70 ta (58%); GG- 2 ta (1,5%) ni tashkil qilib, sog'lom odamlarga nisbatan yuqoriligi ma'lum bo'ldi. Bu esa TT- genotip GU kasalligi bilan yuqori assosiyatsiyada ekanligini bildiradi ($p < 0,001$).
5. GU kasalligini genetik tashxislashda GLUT9 rs734553 G/T polimorfizmini aniqlashni genetik-test paneliga kiritish maqsadga muvofiq bo'ladi.

Nashr qilingan ishlar ro'yhati.

1. **Soliyev R.R.**, Muhammadjonova G.M., GIPERURIKEMIYA KASALLIGI BILAN NOMZOD GENNING POLIMORFIZM O'RTASIDAGI ASSOTSATSIYASI" «BIOLOGIYANING DOLZARB MUAMMOLARI» mavzusidagi Respublika ilmiy-amaliy anjumani materiallari to'plami 17-may 2018yil.

2. **Солиев Р.Р.**, Якубов М.Д., Орумбаева С.А., Турдикулова Ш.У.
„РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ДИАГНОСТИКУМА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СИФИЛИСА" VI МІЖНАРОДНА КОНФЕРЕНЦІЯ «ОСІННІ НАУКОВІ ЧИТАННЯ» (м. Київ | 31 жовтня 2017 р.).

© Центр наукових публікацій.

3. Бабаева Д.Т., Хакимова Н.Р., Тилакова З.Н., Худёрова Ф.Х., **Солиев Р.Р.**
«САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЕ СОЕДИНЕНИЕ ОПРЕДЕЛЯЮЩЕЕ ПАТОГЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ХЛОПЧАТНИКА» ФИЗИК-КИМЁВИЙ БИОЛОГИЯ ВА ЭНДОКРИНОЛОГИЯНИНГ ДОЛЗАРБ МУАММОЛАРИ mavzusidagi ilmiy-amaliy anjumani materiallari 11- noyabr 2016-yil.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. (<http://dolgojit.net/giperurikemiia.php>).
2. Егоров И.В., Цурко В.В. Поражения почек при подагре. (Терапевтический архив. – 2012. – Том 84. – N1. – С. 65–68).
3. (М.С. Елисеев, И.С.Денисов, В. Г. Барскова Оценка выживаемости больных подагрой. Терапевтический архив – 2012. – Том 84. – N5. – С. 45–50).
4. (М.С. Елисеев Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры. Научно-практическая ревматология– 2014. – №52 (2). – С. 141–146).
5. (Кудаева Ф.М., Барскова В.Г, Гордеев А.В. Современные представления о факторах, обуславливающих поражение почек при подагре. Терапевтический архив – 2005. – №5. – С. 90–95).
6. (Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры – научно-обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология – 2004. – №1. – С. 5–).
7. (Новикова М.С., Шилов Е.М., Борисов В.В. Гиперфилтрация ранний признак развития хронической болезни почек у мужчин с метаболическим синдромом. Терапевтический архив – 2010. – №4. – С. 52–55).
8. (Сагинова Е.А., Галлямов М.Г., Северова М.М., Суркова О.А., Фомин В.В., Ермаков Н.В., Родина А.В., Мухин Н.А. Роль лептина, адипонектина и маркеров инсулинорезистентности в развитии ранних стадий хронической болезни почек и атеросклероза сонных артерий у больных с ожирением. Терапевтический архив – 2011. – №6. – С. 47–52).
9. (Щербак А.В., Козловская Л.В., Бобкова И.Н. и др. Гиперурикемия и проблема хронической болезни почек. Терапевтический архив – 2013. – №6. – С. 100–104).
10. (Krishnan E. Chronic kidney disease and the risk for incident gout among middle men // Arthritis Rheum. 2013 Dec; 65 (12): 3271-8).

11. (Ounissy M., Gargueh T., Mahfoudhi M. et al. Nephrolithiasis-induced end stage renal disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010;3:21-6).
12. (Подагра /В. Г. Барскова //Перу —Полуприцеп—М. : Большая российская энциклопедия,2014 —С. 524 —(Большая российская энциклопедия: [в 35 т.] / гл. ред. Ю.С.Осипов ; 2004—2017, т. 26). — ISBN 978-5-85270-363-7).
13. Champion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am. J. Med.*, 1987, 82, 421-6.
14. Richette P., Bardin T. Gout // *Lancet*. — January 2010. — Vol. 375, № 9711. — P. 318—328. — DOI:10.1016/S0140-6736 (09)60883-7. — PMID 19692116.
- Foydalanilgan maqolalar ro'yhati.**
15. The Internet Classics Archive Aphorisms by Hippocrates. MIT.
16. A. Cornelius Celsus. *On Medicine*. University of Chicago.
17. Зилва Дж.Ф., Пэннелл П. Р. Клиническая химия в диагностике ил8чении. — М.: Медицина, 1988. — 528 с. — ISBN 5-225-00220-X.
18. Насонова В., Барскова В. Болезнь изобилия // *Наука и жизнь*. 2004. — № 7.
19. Garrod A. B. *The nature and treatment of gout and rheumatic gout*. — London: Walton and Maberly, 1859.
20. Keitel W. The High Priest of gout – Sir Alfred Baring Garrod (1819–1907) // *Z Rheumatol*. —2009. —Vol. 68, № 10. —P. 851—856. — DOI:10.1007/s00393-009-0541-4. — PMID 19937040.
21. Storey G. D. Alfred Baring Garrod (1819–1907) // *Rheumatology (Oxford)*. —2001. —Vol. 40, №10. —P. 1189—1190. — DOI:10.1093/rheumatology/40.10.1189. - PMID 11600751.
22. McCarthy D. J., Hollander J. L. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. // *Annals of Internal Medicine*. — 1961. — Vol. 54. — P. 452.
23. *The Disease Of Kings* - Forbes.com. Forbes.

24. Засельский В., Лалаянц И. Природа гениальности // Огонёк. — 1996. — № 27. — С. 4.
25. Лалаянц И. Мочевая кислота бьёт в голову. Шишки гениальности следовало бы искать не на голове, а на ногах // Вокруг света. — 2008.
26. Под ред. С.Л. Насонова. Клинические рекомендации. Ревматология. — ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 112 - 119. — 288 с. — ISBN 978-5-9704-0698-4.
27. Барскова, В.Г. & Насонова, В.А. (2002), Подагра и синдром инсулино резистентности.
28. Pillinger M.H., Rosenthal,P., Abeles,A.M. Hyperuricemia and gout:new insights into pathogenesis and treatment//Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases—2007. —Vol. 65, №3—P. 215–221. —PMID17922673. (Архивировано 16 декабря 2008 года).
29. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры – научно-обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология–2004.–№1.– С. 5–7).
30. М.С.Елисеев Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры. Научно-практическая ревматология–2014.–№52(2).–С. 141–146).
31. М.С.Елисеев, И.С.Денисов, В.Г.Барскова Оценка выживаемости больных подагрой. Терапевтический архив – 2012. – Том 84. – №5. – С. 45–50).
32. Бильченко А.В. (2009) Гиперурикемия как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Здоров'я України, 10/46–48.
33. Братусь В.В., Талаева Т.В., Шумаков В.А. (2009) Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты. Четверта хвиля, Київ, 413 с.
34. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. (2008) Практические навыки в ревматологии: Учеб. пособие. МОРИОН, Киев, 255 с.
35. Насонова В.А., Барскова В.Г. (2004) Лекции для практикующих врачей, Москва, 2004. Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство».

36. Becker M.A., Schumacher H.R.Jr., Wortmann R.L. et al. (2005) Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N. Engl. J. Med.*, 353(23): 2450–2461.
37. Cutolo M. (2012) Chronobiology and the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 24: 312–318.
38. Dinarello C.A. (2005) Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J. Exp. Med.*, 201(9): 1355–1359.
39. Edwards N.L. (2009) Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout. *Rheumatology (Oxford)*. 48(Suppl. 2): ii15–ii19.
40. Hamburger M., Baraf H.S., Adamson T.C. 3rd et al. (2011) recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Phys. Sportsmed.*, 39(4): 98–123.
41. Kekalainen P., Sarlund H., Laakso M. (2000) Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance. *Metabolism*, 49(10): 1247–1254.
42. Krishnan E., Pandya B.J., Chung L. et al. (2011) Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis—data from a prospective observational cohort study. *Arthritis Res. Ther.*, 13(2): R66.
43. Lottmann K., Chen X., Schadlich P.K. (2012) Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 14(2): 195–203.
44. Martinon F., Mayor A., Tschopp J. (2009) The inflammasomes: guardians of the body. *Ann. Rev. Immunol.*, 27: 229–265.
45. Pacifico L., Cantisani V., Anania C. et al. (2009) Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur. J. Endocrinol.*, 160(1): 45–52.
46. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, Witkowska K, Charchar FJ, Doblado M, Evans S, Eyheramendy S, Onipinla A, Howard P, Shaw-Hawkins S, Dobson RJ, Wallace C, Newhouse SJ, Brown M, Connell JM, Dominiczak A, Farrall M, Lathrop GM, Samani NJ, Kumari M, Marmot M, Brunner E, Chambers J, Elliott

P, Kooner J, Laan M, Org E, Veldre G, Viigimaa M, Cappuccio FP, Ji C, Iacone R, Strazzullo P, Moley KH, Cheeseman C. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med.* 2008 Oct 7;5(10):e197. doi: 10.1371/journal.pmed.0050197.

47. Hollis-Moffatt JE, Xu X, Dalbeth N, Merriman ME, Topless R, Waddell C, Gow PJ, Harrison AA, Highton J, Jones PB, Stamp LK, Merriman TR. Role of the urate transporter SLC2A9 gene insusceptibility to gout in New Zealand Maori, Pacific Island, and Caucasian case-control samplesets. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov; 60(11):3485-92. doi: 10.1002/art.24938.

Citation on PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19877038>

48. Kaito H, Ishimori S, Nozu K, Shima Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Molecular background of urate transporter genes in patients with exercise-induced acute kidney injury. *Am J Nephrol.* 2013;38 (4):316-20. doi: 10.1159/000355430. Epub 2013 Oct 4. *Citation on PubMed:* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24107611>

49. Варсанова С.Г., Юров Ю.Б., Соловьев И.В. Картирование генов и молекулярная диагностика наследственных болезней. *Медицинская генетика (экспериментальная информация)* 1989; 11: 1-16.

50. Edelman J, Hering S, Michael M et al (2001) 16 X-chromosome STR loci frequency data from a German population. *Forensic Sci Int* 124:215–218.

51. А.Я. Nikolayev. *Biologik kimiyo.* Toshkent. Ibn Sino nomidagi nashriyot. 1991.

52. Р. Марри и др. *Биохимия человека.* Т. 1. Москва <<Мир>> 2000 й.

53. Т.Т.Березов, Б. Коровкин. *Биологическая химия.* Москва <<Медицина>> 2004 й.

54. А.Я. Николаев *Биологическая химия.* Москва. 2004 й.

Foydalanilgan web saytlar ro'yhati.

55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22079/>

56. <http://www.jove.com/video/3998/polymerase-chain-reaction-basic-protocol-plus-troubleshooting>

57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20147122>

58. <http://www.neb.com/tools-and-resources/usage-guidelines/guidelines-for-pcr-optimization-with-taq-dna-polymerase>

59. http://homepage.univie.ac.at/nikos.pinotsis/webPP/genetoprotein/clo_pcr_strategy/optimizing_PCR.html

60. www.bio.bsu.bu