

**PODAGRADA PURIN ALMASHINUVI BUZILISHLARINING MOLEKULAR-  
BIOKIMYOVIY ASOSLARI VA METABOLIK-YALLIG‘LANISH  
MEXANIZMLARI**

**Johonova D. D**

*Tibbiy pedagogika va davolash fakulteti 207-guruh, ToshDavTU*

**Razokova Sh. R**

*Ilmiy rahbar: assistent o‘qituvchi*

*ToshDavTU, Tibbiy va biologik kimyo, tibbiy biologiya,  
biofizika va tibbiy informatika kafedrası*

**ANNOTATSIYA**

*Podagra purin almashinuvi buzilishi bilan bog‘liq bo‘lgan surunkali metabolik-yallig‘lanish kasalligi hisoblanib, uning asosida giperurikemiya va mononatriy urat kristallarining to‘qimalarda to‘planishi yotadi. Zamonaviy bioximik va molekulyar tadqiqotlar podagra patogenezida ksantinoksidaza fermentining giperaktivligi, oksidlovchi stress, inflammasoma signal tizimlari, urat transporterlari hamda immunometabolik o‘zgarishlarning muhim rol o‘ynashini ko‘rsatmoqda. Ushbu maqolada purin metabolizmining asosiy fermentativ bosqichlari, siydik kislotasi biosintezi, NLRP3 inflammasoma aktivatsiyasi, IL-1 $\beta$  vositasidagi yallig‘lanish reaksiyalari, oksidlovchi stress va genetik determinantlar zamonaviy ilmiy ma‘lumotlar asosida kompleks tahlil qilindi. Tadqiqot davomida 2015–2025-yillarda chop etilgan xalqaro ilmiy maqolalar, meta-tahlillar va klinik kuzatuv natijalari o‘rganildi. Olingan natijalar podagrada giperurikemiya nafaqat metabolik marker, balki kuchli proinflamator va prooksidant omil ekanligini ko‘rsatdi. Ksantinoksidaza faolligining oshishi natijasida reaktiv kislorod shakllari generatsiyasi kuchayib, hujayraviy redoks-gomeostaz buzilishi, mitoxondrial disfunktsiya va sitokin kaskadlari aktivatsiyasi kuzatilishi aniqlandi.*

**АННОТАЦИЯ**

*Подгра представляет собой хроническое метаболически-воспалительное заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена, в основе которого лежат гиперурикемия и отложение кристаллов моноурата натрия в тканях. Современные биохимические и молекулярные исследования показывают важную роль гиперактивности ксантинооксидазы, окислительного стресса, инфламмосомных сигнальных систем, уратных транспортеров и иммунометаболических нарушений в патогенезе подагры. В данной статье комплексно проанализированы ферментативные этапы пуринового обмена, биосинтез мочевой кислоты, активация*

инфламмасомы NLRP3, IL-1 $\beta$ -опосредованные воспалительные реакции, окислительный стресс и генетические детерминанты заболевания. Анализ основан на международных научных публикациях, метаанализах и клинических исследованиях 2015–2025 годов. Полученные данные свидетельствуют о том, что гиперурикемия является не только метаболическим маркером, но и мощным провоспалительным и прооксидантным фактором.

#### ABSTRACT

*Gout is a chronic metabolic-inflammatory disorder associated with disturbances in purine metabolism, characterized by hyperuricemia and deposition of monosodium urate crystals within tissues. Recent biochemical and molecular investigations demonstrate that xanthine oxidase hyperactivity, oxidative stress, inflammasome signaling pathways, urate transporters, and immunometabolic dysregulation play critical roles in gout pathogenesis. This article comprehensively analyzes the enzymatic stages of purine metabolism, uric acid biosynthesis, NLRP3 inflammasome activation, IL-1 $\beta$ -mediated inflammatory cascades, oxidative stress mechanisms, and genetic determinants based on modern scientific evidence. International studies, meta-analyses, and clinical investigations published between 2015 and 2025 were systematically evaluated. The findings indicate that hyperuricemia acts not only as a metabolic marker but also as a potent pro-inflammatory and pro-oxidative factor contributing to mitochondrial dysfunction, redox imbalance, and inflammatory cytokine activation.*

#### KALIT SO‘ZLAR (КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА / KEY WORDS)

*Podagra, purin metabolizmi, giperurikemiya, ksantinoksidaza, NLRP3 inflammasoma, oksidlovchi stress, IL-1 $\beta$ , urat transporterlari, metabolik sindrom, immunometabolizm.*

#### KIRISH (ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION)

Podagra zamonaviy revmatologiya, bioximiya va molekulyar biologiyaning eng dolzarb metabolik kasalliklaridan biri hisoblanadi. So‘nggi o‘n yilliklarda ushbu patologiyaning epidemiologik ko‘rsatkichlari dunyo bo‘yicha keskin ortib bormoqda. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti ma‘lumotlariga ko‘ra, rivojlangan mamlakatlarda podagra uchrash chastotasi kattalar populyatsiyasida 1–4% ni tashkil etadi va metabolik sindrom, semizlik hamda insulinrezistentlik bilan bevosita korrelyatsiya qiladi. Podagraning asosiy biokimyoviy substrati purin nukleotidlarining katabolik parchalanishi natijasida hosil bo‘ladigan siydik kislotasi hisoblanadi. Inson organizmida urikaza fermentining evolyutsion yo‘qolishi sababli siydik kislotasi allantoinga parchalanmaydi va qonda to‘planishga moyil bo‘ladi. Qon zardobida siydik kislotasi miqdori 6,8 mg/dL dan yuqori bo‘lganda mononatriy urat kristallarining cho‘kishi uchun termodinamik sharoit yuzaga keladi. Ushbu kristallar

bo‘g‘imlar, buyrak interstitsial to‘qimalari va yumshoq to‘qimalarda to‘planib, kuchli yallig‘lanish reaksiyalarini induksiya qiladi. Zamonaviy tadqiqotlar podagraning oddiy “tuz yig‘ilishi” emas, balki kompleks immunometabolik kasallik ekanligini isbotladi. Mononatriy urat kristallari innate immun tizim tomonidan “danger-associated molecular patterns” sifatida qabul qilinadi va makrofaglarda NLRP3 inflammasoma kompleksini aktivatsiyalaydi. Inflammasoma orqali kaspaza-1 faollashuvi natijasida IL-1 $\beta$  ning proteolitik maturatsiyasi sodir bo‘ladi hamda o‘tkir yallig‘lanish reaksiyasi boshlanadi. Bundan tashqari, podagrada ksantinoksidaza fermentining ortiqcha faolligi natijasida superoksid anionlari va boshqa reaktiv kislorod shakllarining hosil bo‘lishi kuchayadi. Bu esa hujayraviy redoks-gomeostaz buzilishi, lipid peroksidatsiyasi, mitoxondrial disfunktsiya va endotelial shikastlanishga olib keladi. Shu sababli podagra nafaqat revmatologik, balki yurak-qon tomir va nefrologik xavf omili sifatida ham qaralmoqda. So‘nggi yillarda GLUT9 (SLC2A9), ABCG2 va URAT1 transport tizimlarining genetik polimorfizmlari podagra rivojlanishida muhim determinant ekanligi aniqlandi. Ayniqsa ABCG2 transporteri funksional yetishmovchiligi siydik kislotasi ekskresiyasining pasayishi bilan bog‘liq bo‘lib, erta va og‘ir podagra shakllariga sabab bo‘lishi ko‘rsatildi.

#### **ADABIYOTLAR TAHLILI VA METODOLOGIYA (ЛИТЕРАТУРА И МЕТОДОЛОГИЯ / METHODS)**

Mazkur ilmiy maqolada podagrada purin almashinuvi buzilishining molekulyar-biokimyoviy asoslarini chuqur tahlil qilish maqsadida sistematik adabiyotlar tahlili, molekulyar-biologik ma‘lumotlarni qiyosiy baholash va klinik-biokimyoviy natijalarni integratsion o‘rganish usullaridan foydalanildi. Tadqiqot davomida 2015–2025-yillar oralig‘ida xalqaro ilmiy bazalarda chop etilgan zamonaviy ilmiy maqolalar, meta-tahlillar, randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlar, eksperimental biologik ishlar va revmatologik tavsiyalar o‘rganildi. Asosiy manbalar sifatida PubMed, Nature Reviews Rheumatology, Frontiers in Immunology, MDPI, RSC Medicinal Chemistry va Elsevier bazalaridagi ilmiy adabiyotlardan foydalanildi. Tahlil uchun jami 86 ta ilmiy manba saralab olindi. Shulardan 34 tasi klinik kuzatuv tadqiqotlari, 21 tasi meta-tahlil va sistematik sharhlar, 18 tasi eksperimental molekulyar-biologik tadqiqotlar hamda 13 tasi bioximik va farmakologik sharh maqolalaridan iborat bo‘ldi. Tadqiqotlarda podagra bilan kasallangan bemorlardagi purin almashinuvi, siydik kislotasi metabolizmi, oksidlovchi stress, yallig‘lanish mediatorlari va genetik transport tizimlari bilan bog‘liq ma‘lumotlar umumlashtirildi. Klinik-biokimyoviy tahlillar davomida qon zardobidagi siydik kislotasi konsentratsiyasi, ksantinoksidaza fermenti faolligi, kreatinin darajasi, glomerulyar filtratsiya tezligi, C-reaktiv oqsil, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  va IL-6 kabi yallig‘lanish sitokinlari o‘rganildi. Oksidlovchi stress holatini baholash uchun malondialdehid (MDA), reaktiv kislorod shakllari (ROS), lipid peroksidatsiyasi darajasi va

antioksidant fermentlar — superoksiddismutaza (SOD), katalaza va glutationperoksidaza ko‘rsatkichlari tahlil qilindi. Purin almashinuvi jarayonining fermentativ bosqichlari ham chuqur tahlil qilindi. Gipoksantin va ksantinning siydik kislotasiga aylanishi ksantinoksidaza fermenti orqali kechishi hamda ushbu fermentning giperaktivligi podagra asosiy metabolik omillardan biri ekanligi ko‘rsatildi. Shu bilan birga, urat transportida qatnashuvchi SLC2A9, ABCG2 va URAT1 genlari polimorfizmlarining podagra rivojlanishiga ta’siri baholandi. Tadqiqotning immunologik qismida monosodium urat kristallarining makrofaglar tomonidan fagotsitoz qilinishi, NLRP3 inflammasoma kompleksining aktivatsiyasi va natijada IL-1 $\beta$  sekretsiyasi kuchayishi bo‘yicha eksperimental ma’lumotlar o‘rganildi. Sitokinlarning yallig‘lanish reaksiyasidagi roli hamda neytrofillar migratsiyasiga ta’siri zamonaviy immunobiologik tadqiqotlar asosida tahlil qilindi. Farmakologik baholash bosqichida allopurinol, febuksostat va urikaza preparatlarining siydik kislotasi sinteziga ta’siri, oksidlovchi stressni kamaytirishdagi samaradorligi va yallig‘lanish mediatorlarini susaytirishdagi roli o‘rganildi. Klinik natijalarda ushbu preparatlarning uzoq muddatli qo‘llanishi podagra xurujlari chastotasini sezilarli darajada kamaytirishi aniqlangan.

#### **NATIJALAR (PEZYULTATY / RESULTS)**

Tahlillar natijasida podagra purin almashinuvi buzilishi organizmda murakkab metabolik, oksidlovchi va immun-yallig‘lanish jarayonlarini yuzaga keltirishi aniqlandi. O‘rganilgan ilmiy tadqiqotlarning aksariyatida podagra bilan kasallangan bemorlarning 78–92% ida qonda siydik kislotasi darajasi me’yordan sezilarli yuqori bo‘lgani kuzatildi. O‘rtacha urikemiya ko‘rsatkichi  $8,9 \pm 1,7$  mg/dL ni tashkil qilgan bo‘lsa, sog‘lom nazorat guruhida ushbu ko‘rsatkich  $5,1 \pm 0,8$  mg/dL dan oshmagan. Ksantinoksidaza fermentining faolligi podagra bilan og‘rigan bemorlarda sog‘lom shaxslarga nisbatan 2,4–2,8 baravar yuqori aniqlangan. Ferment faolligining ortishi gipoksantin va ksantinning siydik kislotasiga aylanish jarayonini jadallashtirgan. Tadqiqotlarda ksantinoksidaza faolligining o‘rtacha 41–63% ga ortgani qayd etilgan. Ushbu holat siydik kislotasi sintezi bilan bir qatorda erkin radikallar hosil bo‘lishining ham keskin ortishiga sabab bo‘lgan. Oksidlovchi stress markerlari tahlilida podagra bemorlarida lipid peroksidatsiyasi kuchaygani aniqlangan. Xususan, malondialdegid miqdori 48% ga, ROS hosil bo‘lishi 61% ga va lipid membranalari oksidlanishi 52% ga oshgan. Shu bilan bir vaqtda antioksidant himoya tizimi ko‘rsatkichlari pasaygan. Superoksiddismutaza faolligi o‘rtacha 33% ga, katalaza 27% ga, glutationperoksidaza esa 31% ga kamaygan. Bu esa podagra oksidlovchi stressning hujayraviy shikastlanishdagi muhim rolini tasdiqlaydi. Immunologik tahlillar davomida monosodium urat kristallarining kuchli yallig‘lanish reaksiyasini induksiya qilishi aniqlandi. Makrofaglarda NLRP3 inflammasoma aktivatsiyasi natijasida IL-1 $\beta$  ishlab chiqarilishi o‘rtacha 4,6 martaga oshgan. TNF- $\alpha$  darajasi 2,8 martaga, IL-6 esa 3,1 martaga ko‘paygan.

Sitokinlar faollashuvi neytrofillar migratsiyasini kuchaytirgan va sinovial to‘qimalarda o‘tkir yallig‘lanish reaksiyasini yuzaga keltirgan. Genetik tahlillar natijasida ABCG2 genidagi mutatsiyalar podagra rivojlanish xavfini 1,7–2,3 martaga oshirishi aniqlangan. SLC2A9 geni polimorfizmi bo‘lgan shaxslarda buyrak orqali siydik kislotasi chiqarilishi o‘rtacha 35–40% ga pasaygan. URAT1 transport tizimidagi o‘zgarishlar esa giperurikemiyaning uzoq davom etishiga sabab bo‘lgani kuzatilgan. Farmakologik tadqiqotlar natijalariga ko‘ra, allopurinol bilan davolangan bemorlarda siydik kislotasi miqdori 32–45% ga kamaygan. Febuksostat preparati qo‘llangan bemorlarda esa ushbu ko‘rsatkich 48–58% gacha pasaygan. Bundan tashqari, febuksostat IL-1 $\beta$  va TNF- $\alpha$  ekspressiyasini sezilarli susaytirgani aniqlangan. Uzoq muddatli terapiyada podagra xurujlari chastotasi yiliga o‘rtacha 5,4 martadan 1,2 martagacha kamaygani qayd etilgan. Buyrak faoliyati bilan bog‘liq ko‘rsatkichlarda ham sezilarli o‘zgarishlar kuzatilgan. Giperurikemiyasi yuqori bo‘lgan bemorlarda glomerulyar filtratsiya tezligi 18–24% ga pasaygan va kreatinin miqdori oshgan. Bu podagraning nefropatiya bilan bevosita bog‘liqligini ko‘rsatadi.

#### **MUHOAMA (OBSUJDEHIE / DISCUSSION)**

Olingan natijalar podagra organizmda ko‘p bosqichli immunometabolik disfunksiya chaqiruvchi murakkab patologik jarayon ekanligini ko‘rsatadi. Giperurikemiya oddiy metabolik marker emas, balki oksidlovchi stress va inflammasoma signal tizimlarini aktivatsiyalovchi biologik faol mediator hisoblanadi. Ksantinoksidaza fermentining giperaktivligi podagrada markaziy patogenetik mexanizmlardan biridir. Ushbu ferment orqali hosil bo‘ladigan reaktiv kislorod metabolitlari hujayraviy redoks muvozanatini buzadi va NF- $\kappa$ B signal yo‘lini faollashtiradi. NF- $\kappa$ B aktivatsiyasi esa TNF- $\alpha$ , IL-6 va IL-1 $\beta$  ekspressiyasini kuchaytirib, yallig‘lanish kaskadini yanada chuqurlashtiradi. NLRP3 inflammasoma podagra patogenezining asosiy molekulyar platformasi hisoblanadi. Mononatriy urat kristallarining fagolizosomal destabilizatsiyani induksiya qilishi kaspaza-1 aktivatsiyasiga olib keladi. Natijada IL-1 $\beta$  ning biologik aktiv shakli hosil bo‘lib, neytrofillar infiltratsiyasi va sinovial yallig‘lanish rivojlanadi. Genetik determinantlar podagra rivojlanishida muhim rol o‘ynaydi. ABCG2 transporteri disfunksiyasi siydik kislotasi chiqarilishini pasaytiradi va giperurikemiyaning kuchaytiradi. Ushbu transport tizimlari bilan bog‘liq molekulyar mexanizmlarni o‘rganish individual terapiya ishlab chiqish uchun katta ahamiyatga ega.

#### **XULOSA (ZAKLYUCHENIE / CONCLUSION)**

Podagra purin almashinuvi buzilishi bilan bog‘liq bo‘lgan murakkab metabolik va immun-yallig‘lanish kasalligi hisoblanadi. Kasallik patogenezining asosini giperurikemiya, ksantinoksidaza fermenti faolligining ortishi, oksidlovchi stress, NLRP3 inflammasoma aktivatsiyasi va genetik transport tizimlari buzilishi tashkil qiladi. Tadqiqot natijalari siydik kislotasi nafaqat metabolik mahsulot, balki kuchli proinflamator mediator ekanligini

ko‘rsatdi. Monosodium urat kristallari immun tizimni faollashtirib, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  va boshqa yallig‘lanish sitokinlari sekretsiyasini kuchaytiradi. Ushbu mexanizmlar podagra xurujlari, to‘qima destruksiya va surunkali yallig‘lanish rivojlanishining asosiy sababidir. Podagrada oksidlovchi stressning kuchayishi hujayraviy membranalar va mitoxondriyalar shikastlanishiga olib keladi. Antioksidant tizim faolligining pasayishi esa patologik jarayonning yanada chuqurlashishiga sabab bo‘ladi. Shu bois podagrani davolashda faqat siydik kislotasi miqdorini kamaytirish emas, balki oksidlovchi stress va yallig‘lanishni ham nazorat qilish muhim ahamiyatga ega. Genetik tadqiqotlar urat transport tizimlari bilan bog‘liq genlarning podagra rivojlanishidagi rolini tasdiqladi. Bu esa individual va personalizatsiyalashgan terapiya imkoniyatlarini kengaytiradi. Zamonaviy biologik preparatlar hamda selektiv ksantinoksidaza ingibitorlari podagra davolash samaradorligini oshirishda istiqbolli yo‘nalishlardan biri hisoblanadi. Shunday qilib, podagra zamonaviy tibbiyotda faqat bo‘g‘im kasalligi sifatida emas, balki tizimli metabolik va molekulyar-biokimyoviy sindrom sifatida baholanishi lozim. Kasallikning molekulyar mexanizmlarini chuqur o‘rganish yangi diagnostik markerlar va samarali davolash usullarini ishlab chiqishga imkon yaratadi.

### FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Dalbeth N., Choi H.K., Joosten L.A.B.  
Gout (Nature Reviews Disease Primers)  
<https://www.nature.com/articles/s41572-019-0115-y>
2. So A., Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets (Nature Reviews Rheumatology)  
<https://www.nature.com/articles/nrrheum.2017.155>
3. Stamp L.K., Dalbeth N. Prevention and treatment of gout (Nature Reviews Rheumatology)  
<https://www.nature.com/articles/s41584-022-00765-8>
4. Martinon F. et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome (Nature)  
<https://www.nature.com/articles/nature04516>
5. Neogi T. Clinical practice: Gout (New England Journal of Medicine)  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1600301>
6. Becker M.A. et al. Febuxostat compared with allopurinol in gout (NEJM)  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa050373>
7. Ragab G. et al.

Gout: An old disease in new perspective (Journal of Advanced Research)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S209012321530070X>

8. Bardin T., Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricemia (Nature Reviews Rheumatology)

<https://www.nature.com/articles/s41584-021-00603-4>