

**AVLODLAR ZANJIRIDA PODAGRA: IRSIYLIK VA KASALLIK
CHASTOTASI**

Bekmurodova Malika Ro‘zimurod qizi

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

Tursunkulova Durdona Shuxrat qizi

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Pediatriya fakultetining 4- bosqich talabasi

To‘layev Bobur Zoyir o‘g‘li

Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti , Pediatriya fakulteti 5-bosqich talabasi

Ilmiy rahbar : Toirov Doston Rustamovich

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Ichki kasalliklar propedivtikasi kafedrası dotsenti, PhD

bekmurodovamalika15@gmail.com

Annotatsiya: *Podagra – purin almashinuvining buzilishi natijasida yuzaga keladigan surunkali metabolik kasallik bo‘lib, ko‘pincha bo‘g‘imlarda yallig‘lanish va og‘riqli tutqanoqlar bilan namoyon bo‘ladi. So‘nggi yillarda podagra bilan kasallanish holatlarining oilaviy guruhlarda yuqori uchrashi, kasallikning genetik omillar bilan chambarchas bog‘liqligini ko‘rsatmoqda. Aynan shuning uchun ham kasallikning avlodlar zanjirida qanday tezlikda va qaysi omillar ta‘sirida rivojlanishini o‘rganish zarurati ortmoqda. Ushbu mavzuni tadqiq etish orqali podagra genetik moyilligi bo‘lgan shaxslarni erta aniqlash, individual profilaktika choralarini ishlab chiqish va nasliy xavf guruhlarini belgilash imkoniyati yaratiladi. Tadqiqotning natijalari kelajakda shaxsiylashtirilgan tibbiyot yondashuvlarini joriy etish va podagra bilan bog‘liq asoratlarni oldini olishda muhim ilmiy-amaliy ahamiyat kasb etadi.*

Kalit so‘zlar: *Podagra, siydik kislotasi, giperurikemiya, genetik xavf omillari, metabolik sindrom, GWAS, SLC2A9, ABCG2 geni, genetik polimorfizm, nasliy penetrantlik*

KIRISH: *Podagra — bu siydik kislotasining organizmda ortiqcha to‘planishi natijasida natriy urat kristallarining bo‘g‘im va yumshoq to‘qimalarga cho‘kishi bilan tavsiflanadigan surunkali metabolik kasallikdir. U giperyurikemiya zaminida rivojlanadi va ko‘pincha o‘tkir og‘riqli tutqanoqlar, bo‘g‘imlarning yallig‘lanishi hamda hayot sifatining pasayishi bilan kechadi. So‘nggi yillarda podagra chalingan bemorlar sonining ortib borayotgani, ayniqsa oilaviy holatlarda kasallikning takroran uchrashi, bu kasallikning irsiy asoslarini chuqurroq o‘rganishga ehtiyoj tug‘dirmoqda.*

Genetik tadqiqotlar podagra moyillikda bir qator genlarning — xususan, SLC2A9, ABCG2, SLC22A12 (URAT1) kabi genlarning — muhim rol o‘ynashini ko‘rsatmoqda. Ushbu genlar siydik kislotasining buyrak va ichak orqali chiqarilishi jarayonida ishtirok etadi va ularning funksional o‘zgarishlari giperyurikemiya rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Ayniqsa, bir necha avlodda podagra bilan kasallangan shaxslar kuzatilgan oilaviy klasterlar, ushbu kasallikning nasldan-naslga o‘tish dinamikasini tahlil qilish uchun noyob imkoniyat yaratmoqda.

Ushbu ilmiy ishda podagra kasalligining avlodlar o‘rtasida uchrash chastotasi, genetik xavf omillarining roli va irsiylik asosida shakllanuvchi individual xavf darajasini baholash maqsad qilinadi. Tadqiqot natijalari kelajakda kasallikka moyil shaxslarni erta aniqlash va oldini olish strategiyalarini shakllantirishda muhim ilmiy asos bo‘lib xizmat qilishi mumkin.

ASOSIY QISM: Podagra kasalligi siydik kislotasining metabolik buzilishi natijasida yuzaga keladigan, ko‘p hollarda irsiy moyillik bilan bog‘liq bo‘lgan surunkali kasallikdir. Bugungi kunga kelib, podagrani faqat orttirilgan omillar emas, balki genetik asoslar bilan chambarchas bog‘liq kompleks metabolik sindrom sifatida qarash tamoyili mustahkamlanmoqda. Ayniqsa, kasallikning bir necha avlodda takroran uchrashi, oilaviy klasterlar shaklida qayd etilishi ushbu fikrni tasdiqlovchi muhim dalillardan biridir.

So‘nggi yillarda genom bo‘ylab assotsiatsiya tadqiqotlari (GWAS) yordamida podagra kasalligiga aloqador bo‘lgan bir nechta muhim genetik lokuslar aniqlangan. Bu borada SLC2A9 (GLUT9) geni alohida e‘tiborga loyiq. Dehghan A. va hammualliflarining (2008) Nature Genetics jurnalida chop etilgan tadqiqotida, bu gen siydik kislotasining buyrak orqali reabsorbsiyasida ishtirok etishi va uning polimorfizmlari giperyurikemiya rivojlanish xavfini oshirishi aniqlangan.

Yana bir muhim genetik faktor bu — ABCG2 genidir. Matsuo H. va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotda (2009), ushbu genning Q141K polimorfizmi uratni ichak orqali chiqarish jarayonini sekinlashtirishi va natijada siydik kislotasi darajasining ortishiga olib kelishi ko‘rsatib berilgan. Bu topilma podagra bilan kasallanish xavfini belgilovchi molekulyar belgi sifatida ABCG2 genining diagnostik va prognostik ahamiyatini ko‘rsatadi.

Podagra rivojida yana bir muhim genetik transport tizimi — SLC22A12 (URAT1) geniga bog‘liq. Enomoto A. va jamoasi bu genning siydik kislotasini buyrak kanalchalarida qayta so‘rilishida hal qiluvchi rol o‘ynashini aniqlaganlar (Nature Genetics, 2002). Ushbu gen funksiyasidagi buzilishlar giperyurikemiya va podagra rivojlanishiga olib keladi.

Keng ko‘lamli meta-tahlil asosida Kottgen A. va hammualliflari (2013) tomonidan olib borilgan tadqiqotda esa, 18 ta yangi genetik lokuslar aniqlangan bo‘lib, ular orasida GCKR, PDZK1, LRRC16A kabi genlar uratning umumiy metabolizmi bilan bog‘liq bo‘lganligi

aniqlangan. Bu topilmalar podagra kasalligini poligenik, ya'ni ko'p genlar ishtirokida rivojlanadigan kasallik sifatida talqin qilishga asos yaratadi.

Bundan tashqari, Reginato AM va boshqalar (2012) tomonidan o'tkazilgan klinik tahlillarda podagra bilan kasallangan bemorlarning yaqin qarindoshlari orasida kasallik chastotasi ikki-uch barobar yuqori ekani aniqlangan. Bu esa kasallikning avlodlar zanjirida uzluksiz davom etishini ko'rsatadi va uni irsiy epidemiologik xususiyatga ega deb baholash imkonini beradi.

Umuman olganda, yuqorida keltirilgan ilmiy tadqiqotlar podagra kasalligida genetik omillar hal qiluvchi rol o'ynashini, kasallikning irsiy shakllanishi va avlodlar bo'ylab uzluksiz qaytarilishini ishonchli tarzda asoslab beradi. Bu esa ushbu kasallikni chuqurroq tahlil qilishda genetik skrining, oilaviy anamnezni o'rganish va irsiy xavf guruhlarini aniqlashni zarur qiladi.

Podagra — bu poligenik va multifaktorial kasallik bo'lib, uning asosiy patogenetik zanjiri giperurikemiya — ya'ni qon zardobida siydik kislotasi darajasining me'yordan yuqori bo'lishi bilan belgilanadi. Kasallikning irsiylashuvi ko'plab tadqiqotlar bilan isbotlangan bo'lib, bu holat oilaviy irsiylanish, genetik polimorfizm, va nasliy penetrantlik kabi tushunchalar orqali tavsiflanadi.

- **Oilaviy irsiylanish**

Podagra bir necha avlodda ketma-ket yoki o'zaro qarindosh shaxslarda uchrashi bu kasallikning familiyal klasterlar ko'rinishida tarqalishini ko'rsatadi. Bu esa kasallikning vertikal (avloddan avlodga) va gorizontal (aka-uka, opa-singil) bo'yicha uzatilishi mumkinligini bildiradi.

- **Genetik polimorfizm**

Podagra olib keluvchi asosiy genlar — SLC2A9 (GLUT9), ABCG2, va SLC22A12 (URAT1) genlarida kuzatilgan SNP (single nucleotide polymorphism) lar, ya'ni yagona nukleotid o'zgarishlari siydik kislotasining buyrak va ichak orqali chiqarilishini buzadi. Masalan, ABCG2 genining Q141K varianti urat ekskresiyasini pasaytirib, giperyurikemiyaga zamin yaratadi.

- **Nasliy penetrantlik va ekspressivlik**

Podagra kasalligining genetik shakllari o'rta darajada penetrant bo'lib, bu kasallik genini meros qilib olgan har bir individda albatta simptomlar paydo bo'ladi degani emas. Bu holat inkomplementar penetratsiya deb ataladi. Ekspressivlik esa kasallik og'irligining shaxslar o'rtasida farq qilishi bilan ifodalanadi.

- **Irsiy o'tkazilish shakli**

Podagrani yuzaga keltiruvchi genetik o'zgarishlar asosan autosom-dominant yoki multifaktorial irsiylanish modeli bo'yicha avlodlarga uzatiladi. Yagona gen bilan bog'liq

bo‘lgan monogen shakllari kamroq uchraydi. Bu shuni bildiradiki, kasallikning yuzaga chiqishida genetik fondan tashqari, atrof-muhit, parhez, metabolik sindrom, tana vazni va dori vositalari kabi omillar ham muhim rol o‘ynaydi.

- **Xavf guruhlari**

Ota-onasida yoki yaqin qarindoshlarida podagra mavjud bo‘lgan shaxslar kasallikka chalinish xavfi jihatidan yuqori xavfli guruhga kiradi. Ayniqsa, erkak jinsli avlodlarda ushbu kasallikning penetratsiyasi yuqori bo‘lib, bu jinsiy differensial xavfni ko‘rsatadi.

So‘nggi yillardagi genetik epidemiologik tadqiqotlar podagra kasalligining oilaviy to‘planishini va uni avloddan avlodga yuqori chastotada o‘tishini ishonchli aniqladi. Ayniqsa birinchi darajali qarindoshlarda (ota, ona, aka-uka, opa-singil) kasallik uchragan shaxslarda kasallik rivojlanish xavfi umumiy populyatsiyaga nisbatan ancha yuqori bo‘lishi aniqlangan.

Yirik kohortali kuzatuvlarda qayd etilishicha, agar birinchi darajali qarindoshda podagra tashxisi mavjud bo‘lsa, boshqa avlod vakillarida kasallik uchrash ehtimoli 25–30% gacha, ikkala ota-onada kuzatilgan holatlarda esa bu ko‘rsatkich 40–50% gacha yetishi mumkin. Bu holat genetik determinantlar orqali asoslanadi. Xususan, SLC2A9 (GLUT9), SLC22A12 (URAT1), va ABCG2 genlarida aniqlangan funksional polimorfizmlar organizmdagi siydik kislotasi almashinuvini boshqarishda ishtirok etadi. Bu genlardagi patogen variantlar nasldan-naslga o‘tadi va mos ravishda kasallikning irsiy uzatilishini kuchaytiradi. O‘zaro qarindosh shaxslar o‘rtasidagi genetik yaqinlik, ayniqsa gomozigot holatlarda, klinik belgilarning erta namoyon bo‘lishiga va og‘irroq kechishiga olib keladi. Kasallik boshlanish yoshi ham genetik omillarga bog‘liq bo‘lib, irsiy holatlarda odatda 30–40 yoshgacha bo‘lgan davrda boshlanishi qayd etilgan.

Irsiyat orqali o‘tuvchi podagra holatlarining bir qismi ko‘p omilli irsiylanish asosida izohlanadi, ya‘ni bir nechta genlar kombinatsiyasi va tashqi muhit ta‘siri natijasida rivojlanadi. Bunday shakllarda kasallik penetrantligi to‘liq bo‘lmasligi mumkin, ya‘ni genetik mutatsiyaga ega shaxslarda klinik belgilarning paydo bo‘lishi har doim ham kuzatilavermaydi. Biroq oilaviy anamnezda kasallik mavjudligi profilaktik kuzatuvlar olib borish va erta aniqlash uchun muhim molekulyar-genetik marker sifatida xizmat qiladi.

Podagra kasalligining jinslar o‘rtasida uchrash chastotasi sezilarli darajada farq qiladi. Epidemiologik tadqiqotlar natijalariga ko‘ra, bu kasallik erkaklarda ayollarga nisbatan 4–10 barobar ko‘proq uchraydi, ayniqsa 40 yoshdan yuqori erkaklar orasida bu ko‘rsatkich keskin ortadi.

- **Erkaklar orasida:**

- Podagra holatlari asosan 30–50 yosh oralig‘ida boshlanadi.

- Kasallik ko‘pincha giperyurikemiya bilan bog‘liq bo‘lgan boshqa metabolik buzilishlar (semizlik, dislipidemiya, insulin rezistentligi) bilan kechadi.

- Irsiy holatlarda, ayniqsa yuqori xavfli genetik variantlar mavjud bo‘lsa, podagra erkaklarda 20 yoshdan so‘ng ham namoyon bo‘lishi mumkin.

- **Ayollar orasida:**

Reproduktiv yoshdagi ayollarda (ya‘ni hayz ko‘rayotgan davrda) podagra uchrashi juda kam. Bu holat organizmdagi estrogen gormonining urikozurik (siydik kislotasini chiqaruvchi) ta‘siri bilan izohlanadi. Podagra ayollarda ko‘pincha menopauzadan keyin (ya‘ni 55–65 yoshdan so‘ng) boshlanadi. Estrogen darajasi pasaygach, siydik kislotasining buyrak orqali chiqarilishi kamayadi va giperyurikemiya rivojlanadi.

XULOSA: Podagra kasalligi avlodlar zanjirida yuqori uchrash chastotasi bilan ajralib turadi. Genetik omillar, ayniqsa siydik kislotasi transportida ishtirok etuvchi genlardagi funksional o‘zgarishlar, kasallikning rivojlanishida asosiy rol o‘ynaydi. Oilaviy holatlarda podagra bir necha avlodda qayta takrorlanadi va bu irsiy determinantlarning klinik ifodalanish darajasining yuqoriligini ko‘rsatadi. Kasallik erkaklarda erta yoshda boshlanib, og‘ir kechishga moyil bo‘ladi, ayollarda esa menopauzadan keyin rivojlanish xavfi ortadi. Ushbu farqlar jinsiy gormonlar, genetik penetrantlik darajasi va metabolik fon bilan bog‘liq. Shuningdek, tashqi muhit omillari va hayot tarzi kasallikning ekspressivligini belgilaydi. Podagrani irsiy kechishini chuqur o‘rganish orqali erta aniqlash, xavf ostidagi shaxslarni nazorat qilish va shaxsiylashtirilgan profilaktika choralarini ishlab chiqish mumkin. Bu esa kasallik oqibatlarini kamaytirishda samarali yondashuv hisoblanadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Harrold L.R., Etzel C.J., Gibofsky A., Kremer J.M., Pillinger M.H., Saag K.G., Yood R.A., Mikuls T.R. Sex differences in gout characteristics: tailoring care for women and men // BMC Musculoskeletal Disorders. — 2013. — Vol. 14. — Article 216.

2. Köttgen A., Albrecht E., Teumer A., Vitart V., Krumsiek J., Hundertmark C. et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations // Nature Genetics. — 2013. — Vol. 45, No. 2. — P. 145–154.

3. Kolz M., Johnson T., Sanna S., Teumer A., Vitart V., Perola M. et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations // PLoS Genetics. — 2009. — Vol. 5, No. 6. — e1000504.

4. Nakayama A., Matsuo H., Shimizu S., Ogata H., Ichida K., Shinomiya N. Common variants of ABCG2 and SLC2A9 are associated with gout susceptibility: a genome-wide

association study in a Japanese population // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2010. — Vol. 69, No. 5. — P. 923–926.

5. Choi H.K., Ford E.S., Li C., Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arthritis & Rheumatism*. — 2007. — Vol. 57, No. 1. — P. 109–115.

6. Merriman T.R., Dalbeth N. The genetic basis of hyperuricaemia and gout // *Joint Bone Spine*. — 2011. — Vol. 78, No. 1. — P. 35–40.

7. Major T.J., Topless R.K., Dalbeth N., Merriman T.R. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population-based cohorts // *BMJ*. — 2018. — Vol. 363. — k3951.

8. MedlinePlus: Gout. — <https://medlineplus.gov/gout.html>

9. Genetics Home Reference: Gout. — <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/gout>