УЎК: 616.002.78-055.2-036:575.15

ПОДАГРАЛИ АЁЛЛАРДА URAT1 (RS11231825) ГЕНИ ВА УНИНГ ПОЛИМОРФИЗМЛАРИНИНГ УЧРАШ ДАРАЖАСИ ҲАМДА КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК АҲАМИЯТИНИ БАҲОЛАШ

Ташпулатова М.М., Набиева Д.А., Алиева К.К.

ИЗУЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА URAT1 (RS11231825) У ЖЕНЩИН С ПОДАГРОЙ И ОЦЕНКА ИХ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ

Ташпулатова М.М., Набиева Д.А., Алиева К.К.

INVESTIGATION OF THE FREQUENCY OF URAT1 (RS11231825) GENE POLYMORPHISMS IN WOMEN WITH GOUT AND ASSESSMENT OF THEIR CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE

Tashpulatova M.M., Nabieva D.A., Alieva K.K.

Тошкент давлат тиббиёт университети

Цель: *оценка частоты встречаемости полиморфизмов гена URAT1 (rs11231825) у женщин с подагрой и их клинико-патогенетическое значение.* ***Материал и методы:*** *в 2021-2025 гг. в многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии наблюдались 102 женщины и 100 мужчин с подагрой. Для выявления бессимптомной гиперурикемии к исследованию были привлечены дочери и родственницы женского пола пациентов с подагрой. Всего обследованы 220 женщин, у 101 из которых была выявлена бессимптомная гиперурикемия. Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин. Генетический анализ проведён методом ПЦР с использованием реактивов фирмы «Litex» (Россия).* ***Результаты:*** *у пациентов с подагрой наиболее часто выявлялся T/A (гетерозиготный) генотип (у 45% женщин, у 50% мужчин). У 50% женщин с бессимптомной гиперурикемией обнаруживался T/T генотип. Генотип A/A в основном встречался у здоровых женщин (60%). Генотип T/T ассоциировался с высоким уровнем мочевой кислоты, увеличением числа тофусов и частоты годовых приступов, а также с тяжёлым клиническим фенотипом подагры. Генотип A/A характеризовался более низким уровнем мочевой кислоты, меньшим количеством приступов и лучшей функцией почек.* ***Выводы:*** *генотипирование может иметь важное значение для ранней диагностики подагры, прогнозирования и индивидуализации терапии.*

Ключевые слова: *подагра, URAT1, rs11231825, генетический полиморфизм, гиперурикемия.*

Objective: *To evaluate the prevalence of URAT1 (rs11231825) gene polymorphisms in women with gout and to assess their clinical and pathogenetic significance.* ***Material and methods:*** *From 2021 to 2025, 102 women and 100 men with gout were observed at the multidisciplinary clinic of Tashkent Medical Academy. To identify asymptomatic hyperuricemia, daughters and female relatives of patients with gout were also included. A total of 220 women were examined, among whom 101 cases of asymptomatic hyperuricemia were detected. The control group consisted of 20 practically healthy women. Genetic analysis was performed using PCR with reagents from "Litekh" (Russia).* ***Results:*** *The T/A (heterozygous) genotype was most common among gout patients (45% in women, 50% in men). The T/T genotype was detected in 50% of women with asymptomatic hyperuricemia. The A/A genotype was mainly observed in healthy women (60%). The T/T genotype was associated with higher serum uric acid levels, increased number of tophi and annual flares, and a more severe clinical phenotype of gout. In contrast, the A/A genotype was associated with lower uric acid levels, fewer flares, and better renal function.* ***Conclusion:*** *Genotyping may play an important role in early detection, prognosis, and the personalization of gout therapy.*

Key words: *gout, URAT1, rs11231825, genetic polymorphism, hyperuricemia.*

URAT1 (rs11231825) генининг полиморфизми аёлларда подагра ва симптомсиз гиперурикемияни шакллантирувчи асосий омиллардан бири ҳисобланади [2,8]. URAT1 (rs11231825) гени буйракларда сийдик кислотасининг реабсорбциясини назорат қилувчи сийдик кислота транспортерини кодлаб, буйрак найчаларида сийдик кислотасининг қайта сўрилиши (реабсорбция) ва унинг сийдик орқали чиқарилишига жавоб беради [4-6]. Агар гennинг сийдик кислотасини реабсорбция қилинишдаги функцияси ортиб кетса, қонда унинг даражаси ҳам ошади ва бу подаграга олиб келиши мумкин [1]. Шунинг учун бу генни тадқиқ қилиш ва унинг полиморфизмларини аниқлаш подагранинг олдини олиш ва даволашда муҳим аҳамиятга эга [3,7].

Тадқиқот мақсади

Подаграли аёлларда URAT1 (rs11231825) гени ва унинг полиморфизмларининг учраш даражаси ҳамда клиник-патогенетик аҳамиятини баҳолашдан иборат.

Материал ва усуллар

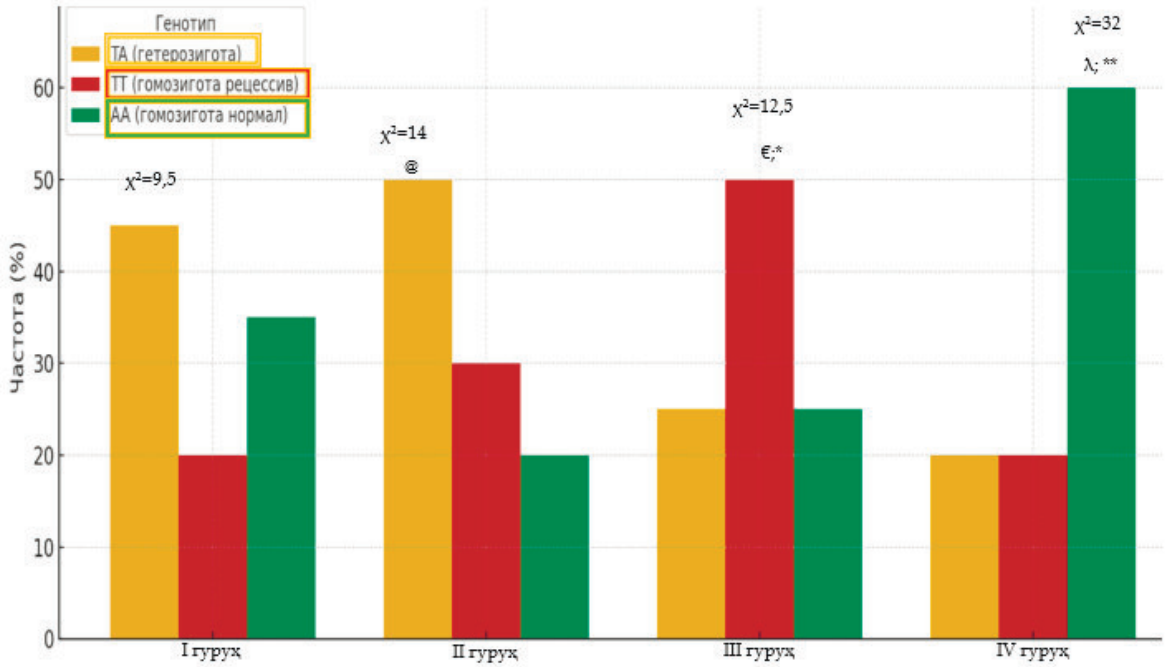
Илмий тадқиқот ишида (EULAR/ACR меъзонларига жавоб берадиган, 2015 й.) 18 ёшдан 75 ёшгача (ўртача ёши 46,5+1,4 ёш) бўлган, 2021-2025 йиллар давомида Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг артрологик интенсив амбулатор диагностик консультатив бўлимига амбулатор даволаниш учун мурожаат қилиб келган ҳамда кардиоревматология, ревматология, умумий терапия, травматология-ортопедия бўлимларида стационар даволанаётган 102 нафар аёл ҳамда 100 та эркак қатнашди. Подаграга чалинган аёллар 1 гуруҳни, эркаклар эса 2 гуруҳни ташкил қилди. Генетик полиморфизмларнинг мавжудлиги, уларнинг фенотипик ҳусусиятлари ҳамда подагра ривожланиш хавфини прогнозлаш мақсадида кузатувимиздаги подаграга чалинган эркак ва аёлларнинг қиз фарзандлари ва/ёки аёл жинсли қариндошлари ҳам илмий тадқиқот ишига кўнгилли равишда жалб қилинди ҳамда уларга текширувнинг мақсад ва вазифалари тушунтирилди. Уларда симптомсиз гиперурикемияни аниқлаш мақсадида эрталаб оч қорнига сийдик кислотасининг миқдорини аниқлаш учун қон топшириш сўралди. Текширувдан ўтган 220 та аёлдан 101 нафарида симптомсиз гиперурикемия аниқланди ва улар 3 гуруҳ таркибига киритилди. Назорат гуруҳи таркибига асосий гуруҳ беморларининг ёши билан мутаносиб бўлган, клиник, лаборатор ва инструмен-

тал текширувларда патологик ўзгаришлар аниқланмаган 20 та амалий соғлом аёллар киритилди.

Молекуляр генетик тадқиқотлар Тошкент тиббиёт академиясининг Олий таълим муассасаларияро илмий-тадқиқот лабораториясида ўтказилди. Генетик таҳлил учун веноз қон наҳорда оч қорнига стерил шароитда олинди. Периферик қондаги лейкоцитлардан ажратиб олинган ДНК тадқиқот материали бўлиб ҳизмат қилди. Генетик текширувларни амалга ошириш учун «ДНК-Экспресс Кровь» (МЧЖ НПФ «Литех», Россия) реагентлар тўпламидан фойдаланилди. Пурин алмашинуви генларининг полиморфизмларидаги асосий мутацияларни аниқлаш учун барча беморлар генотипга кўра тақсимланди: урат ташувчиларини кодловчи ва сийдик кислота реабсорбциясига таъсир этувчи URAT1(rs11231825) гени Россиянинг «Литех» номли илмий ишлаб чиқариш компанияси томонидан тақдим этилган реагентлар тўпламидан фойдаланган ҳолда полимераза занжирли реакцияси (ПЗР) усулида текширилди. ДНКнинг ПЗРси ДТ-96 ПЗР-амплификаторида (МЧЖ НПО «ДНК-Технология», Россия) амалга оширилди. 95°Сда 3 дақиқа давом этадиган дастлабки денатурация, сўнгра 95°Сда 15 сониялик интервалда амалга оширилган денатурациянинг 40та сикли, шунингдек, 63°Сда содир бўладиган 40 сонияли юмшатиш ва элонгация жараёнларидан иборат бўлган ДНК амплификацияси амалга оширилди.

Натижалар ва муҳокама

Қуйидаги 1-расмда подагра ва симптомсиз гиперурикемияли аёллар, шунингдек, подаграли эркаклар ва соғлом шахсларнинг URAT1 генидаги (rs11231825) SNP полиморфизмлари таҳлил қилинди. Олинган натижаларга кўра, T/A (гетерозигота) генотипи подаграли беморларда энг кўп учраган генотип бўлиб, подаграли аёлларда 45% ва подаграли эркакларда 50% ҳолатда аниқланган. Бу ҳолат rs11231825 полиморфизми подагра ривожланишига генетик мойиллик билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатади. T/T (гомозигота рецессив) генотипи эса симптомсиз гиперурикемияли аёлларда 50% ҳолатларда қайд этилган. Бу эса шундай беморларда URAT1 транспортери фаолиятининг камайиши, лекин ҳали клиник подагра ривожланмаган вазиятни англатади. Бунда даволашга сезувчанлик паст бўлиши эҳтимолдан холи эмас. A/A (гомозигота нормал) генотипи эса соғлом аёлларда 60% ҳолатларда аниқланган бўлиб, бу URAT1 транспортери фаолиятининг физиологик меъёрда эканлигидан далолат беради ва подаграга нисбатан генетик ҳимояни кўрсатади (1-расм).



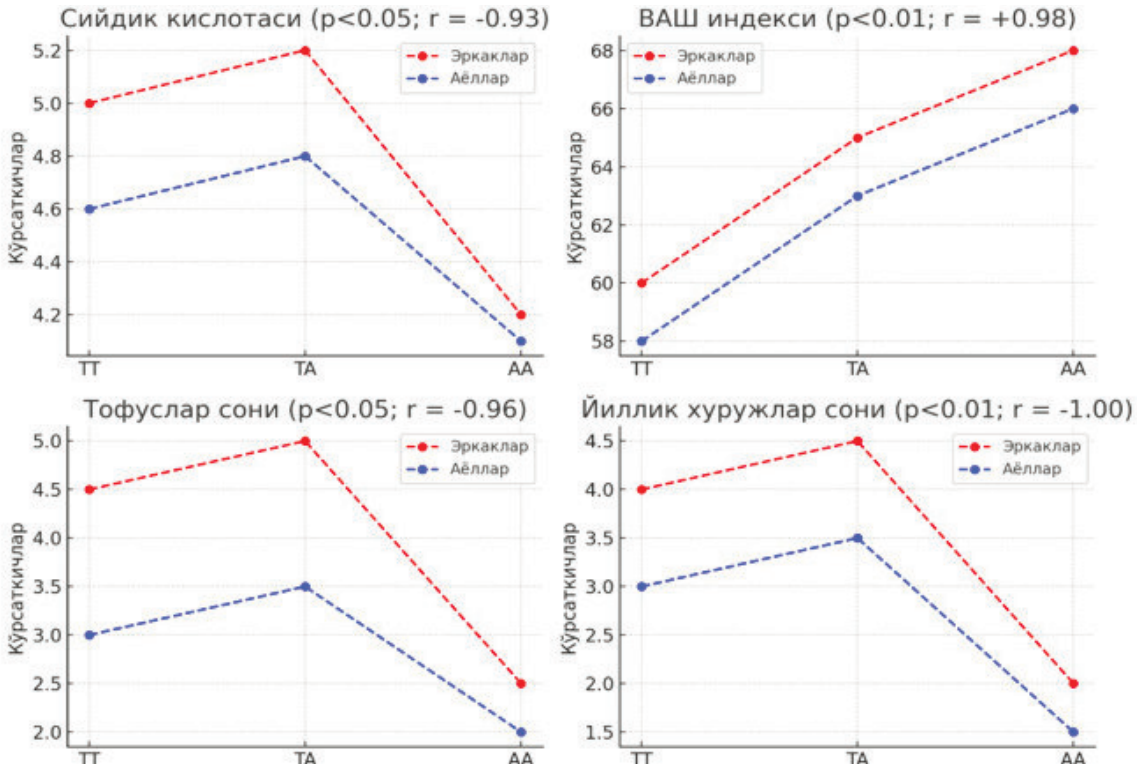
1-расм. Подаграли беморлар ва симптомсиз гиперурикемияли аёлларда URAT1 (rs11231825) ген полиморфизмининг генотипик шаклларининг учраш частотаси. Изоҳ. € – p<0,01 – 1 ва 4 гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли тафовут; * – p<0,1 – 2 гуруҳдаги кўрсаткичларга нисбатан ишончли тафовут;** – p<0,01 – 2 ва 3 гуруҳдаги кўрсаткичларга нисбатан ишончли тафовут; λ – p<0,05 – 1 гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли тафовут; @ – p<0,01 – 3 ва 4 гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли тафовут.

Ҳулоса ўрнида айтиш мумкинки, rs11231825 SNP бўйича T/A генотипининг подагра ривожланишидаги аҳамияти юқори эканлиги, T/T генотипик турининг симптомсиз гиперурикемия ҳолатларида кўп учраши, A/A генотипик шаклнинг эса асосан соғлом ҳолатларда кузатилиши таҳлил қилинди. Ушбу маълумотлар гипоуремик терапияни генотип асосида шахсийлаштириш ва эрта прогноз қила олиш имкониятини яратиб беради.

Подаграли аёллар ва эркаклар гуруҳларида URAT1 генидаги rs11231825 полиморфизмлари билан сийдик кислота даражаси, ВАШ индекси, тофуслар сони ва йиллик хуружлар сони ўртасидаги боғлиқлик таҳлил қилинди. Тадқиқот подагра би-

лан оғриган беморларда URAT1 гени rs11231825полиморфизмининг турли генотиплари (A/A, T/A, T/T) ва асосий фенотипик кўрсаткичлар орасидаги муносабатни аниқлашга қаратилди. Шунингдек, жинслар ўртасида ҳам қиёсий таҳлиллар ўтказилди.

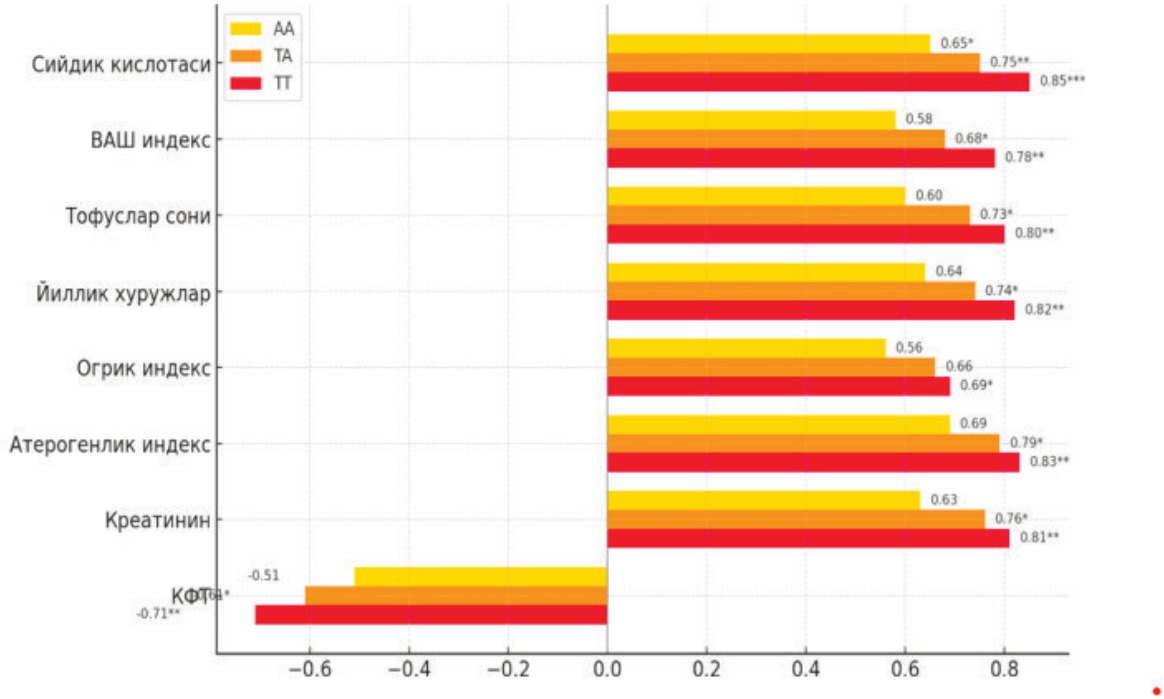
Ушбу тадқиқот натижаларига кўра, турли генотипик вариантлар (T/T, T/A, A/A) бўйича подаграли эркак ва аёл беморларда сийдик кислота даражаси, ВАШ индекси, тофуслар сони ва йиллик ҳуружлар сони ўртасида сезиларли фарқ кузатилди. A/A генотипик шаклга эга беморларда сийдик кислота концентрацияси (r=-0.93), тофуслар сони (r=-0.96) ва ҳуружлар сони (r=-1.00) кескин пасайиши аниқланди, бу эса ушбу генотипнинг енгилроқ клиник фенотип билан боғлиқ эканлигини кўрсатади. Шу билан бирга, ВАШ индексидаги юқори қиймат (r=+0.98) оғриқнинг кучлилигини кўрсатди, аммо бу кўрсаткич субъектив баҳолаш натижаси бўлиб, унинг сийдик кислотаси ва ҳуружлар билан бевосита боғлиқ эмаслигини ҳисобга олиш лозим (2-расм). Дарҳақиқат, бу ҳолат A/A генотипик шакл аниқланган беморларда подагранинг нисбатан енгил клиник кечиши, тофуслар ва йиллик ҳуружлар сонининг кам бўлиши, шунингдек гипоуремик терапияга нисбатан сезувчанликнинг ҳам юқори бўлиши мумкинлигини англатади. Ушбу генетик профил клиник амалиётда индивидуаллаштирилган терапевтик ёндашувни белгилашда муҳим аҳамиятга эга бўлиши мумкин (2-расм).



2-расм. Подаграга чалинган беморларда URAT1 (rs11231825) полиморфизмининг генетик вариантлари билан унинг. Изоҳ. p – солиштирилаётган кўрсаткичлар ўртасида статистик ишончли тафовут; r – статистик ишончли корреляцион боғлиқлик мавжуд.

Ҳулоса ўрнида шуни айтиш мумкинки, URAT1 (rs11231825) полиморфизмининг A/A генотипи подагранинг клиник белгиларини енгиллаштириши, сийдик кислота даражасини пасайтириши ва хуружлар сонини камайтиришда муҳим ўрин тутувчи прогностик биомаркер сифатида тавсифланади.

Қуйидаги 3-расмда URAT1 (rs11231825) ген полиморфизмининг T/T, T/A, A/A генотипик вариантлари билан сийдик кислота, С-реактив оқсил (СРО), атерогенлик индекси, креатинин ва коптокчалар фильтрация тезлиги (КФТ) ўртасидаги корреляцион муносабати ўрганилди. Таҳлил натижаларига кўра, T/T генотипли беморларда сийдик кислотаси даражаси, тофуслар сони, йиллик ҳуружлар, оғриқ индекси ва ВАШ индекси энг юқори бўлиб, уларда подагранинг оғир ва рецидивловчи клиник шакли кузатилган. Шу билан бирга, атерогенлик индекси ва креатинин миқдорининг юқори бўлиши юрак-қон томир ва буйраклар томонидан қўшимча юкланиш мавжудлигини кўрсатади. A/A генотипли беморларда эса мазкур кўрсаткичлар анча паст бўлиб, сийдик кислота даражаси, тофуслар ва ҳуружлар сони ҳамда оғриқ кучи сезиларли даражада камайган. Шу билан бирга, A/A генотипли беморларда КФТ (коптокча фильтрация тезлиги) кўрсаткичи бошқа солиштирилаётган генотипик шаклли беморларга қараганда юқори бўлиб, бу ҳолат уларда буйрак функцияси нисбатан яхшироқ сақланганлигидан далолат беради (r=-0.71, p<0.01).



3-расм. URAT1 (rs11231825) ген полиморфизмининг генотипик вариантлари ва лаборатор кўрсаткичлар ўртасидаги корреляция таҳлили. Изоҳ. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – солиштирилаётган кўрсаткичлар ўртасида статистик ишончли тафовут.

Бундан келиб чиқиб, T/T генотип подагранинг оғир клиник фенотипи, юрак-қон томир ва буйрак асоратлари хавфининг юқорилиги билан боғлиқ салбий прогностик кўрсаткич ҳисобланади. Аксинча, A/A генотип фонида подагра енгил кечиши, юқори КФТ ва кам рецидивлар билан характерланади. Ушбу хулосалар URAT1 (rs11231825) генотипи асосида беморларга индивидуал ёндашув ва мақсадли терапия танлаш имконини беради.

Хулоса

1. URAT1 (rs11231825) ген полиморфизми подаграли аёлларда кенг тарқалган бўлиб, T/A (гетерозигота) генотипи подагранинг ривожланиши билан яққол боғлиқ экани аниқланди. Ушбу генотип подаграли аёлларда 45% ҳолатда учраган.

2. T/T (гомозигота рецессив) генотипи симптомсиз гиперурикемияли аёлларда кўпроқ аниқланди (50%), бу эса клиник подагра ривожланишидан олдинги ҳолатнинг генетик белгиловчиси сифатида қаралиши мумкин.

3. A/A (гомозигота нормал) генотипи асосан соғлом аёлларда кузатилди (60%), бу эса URAT1 транспортери фаолиятининг меъёрда эканини ва подаграга нисбатан генетик ҳимояни англатади.

4. URAT1 (rs11231825) генотиплари билан подагранинг клиник кўрсаткичлари ўртасида кучли боғлиқлик мавжуд: T/T генотипида сийдик кислотаси даражаси, тофуслар сони, хуружлар сони ва оғриқ индекси юқори бўлган, A/A генотипида эса бу кўрсаткичлар анча паст аниқланган.

5. A/A генотипи подагранинг енгил клиник шакли, юқори гломеруляр фильтрация тезлиги (КФТ) ва паст атерогенлик индекси билан боғлиқ бўлиб, у прогностик жиҳатдан қулай биомаркер сифатида баҳоланди.

6. T/T генотипли беморларда юрак-қон томир ва буйрак асоратлари ривожланиш эҳтимоли юқори экани, бу эса ушбу генотипни салбий прогностик кўрсаткич сифатида баҳолаш имконини беради.

7. Тадқиқот натижалари URAT1 (rs11231825) генотиплари асосида подаграни эрта аниқлаш, прогноз қилиш ва индивидуал терапевтик ёндашувни шакллантиришда муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди.

Адабиётлар

1. Dalbeth N, Choi HK. Gout. Lancet. 2022;397(10287):1843-55. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00569-9

2. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A. Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels. Nature. 2002;417(6887):447-52. https://doi.org/10.1038/417447a

3. Ichida K, Matsuo H, Takada T. Urate transport dysfunction caused by common variants of URAT1 gene and its implication in gout. Curr Rheumatol Rep. 2022;24(3):75-83. https://doi.org/10.1007/s11926-022-01018-z

4. Ko YH, Lee HY, Kim SR. Association of SLC22A12 (URAT1) polymorphisms with serum uric acid levels and gout in Koreans. Rheumatol Int. 2021;41(3):537-44. https://doi.org/10.1007/s00296-020-04691-z

5. Li R, Yu W, Li C. Functional polymorphisms in urate transporters and susceptibility to hyperuricemia and gout: A meta-analysis. Gene 2020;724:144159. https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144159

6. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. Ann Rev Physiol. 2015;77:323-45. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021014-071639

7. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. J Clin Invest. 2010;120(6):1791-9. https:doi.org/10.1172/JCI42344

8. Zhang Y, Li C, Zhu X. Gender differences in the clinical presentation and genetic risk of gout: A meta-analysis. Front Endocrinol. 2023;14:1147682. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1147682

ПОДАГРАЛИ АЁЛЛАРДА URAT1 (RS11231825) ГЕНИ ВА УНИНГ ПОЛИМОРФИЗМЛАРИНИНГ УЧРАШ ДАРАЖАСИ ҲАМДА КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК АҲАМИЯТИНИ БАҲОЛАШ

Ташпулатова М.М., Набиева Д.А., Алиева К.К.

Мақсад: *подаграли аёлларда URAT1 (rs11231825) гени полиморфизмларининг учраш даражаси ва унинг клиник-патогенетик аҳамиятини баҳолаш.* ***Материал ва усуллар:*** *2021-2025 йилларда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасида 102 нафар аёл ва 100 нафар эркак подагра билан кузатилди. Симптомсиз гиперурикемияни аниқлаш мақсадида подаграли беморларнинг қиз фарзандлари ва аёл қариндошлари ҳам текширувга жалб қилинди. Жами 220 аёл кузатилди, уларнинг 101 нафарида симптомсиз гиперурикемия аниқланди. Назорат гуруҳига 20 нафар амалий соғлом аёл киритилди. Генетик таҳлиллар ПЦР усулида «Литех» (Россия) реагентлари асосида ўтказилди.* ***Натижалар:*** *подаграли беморларда T/A (гетерозигота) генотипи энг кўп учради (аёлларда 45%, эркакларда 50%). Симптомсиз гиперурикемияли аёлларда T/T генотипи 50% ҳолатда кузатилди. A/A генотипи асосан соғлом аёлларда (60%) қайд этилди. T/T генотипи юқори сийдик кислотаси даражаси, тофуслар ва йиллик ҳуружлар сонининг кўпайиши ҳамда оғир клиник фенотип билан боғлиқ эканлиги аниқланди. A/A генотип эса паст сийдик кислотаси, кам ҳуружлар ва яхшироқ буйрак функцияси билан тавсифланди.* ***Хулоса:*** *генотиплаштириш подаграни эрта аниқлаш, прогноз қилиш ва индивидуал терапияни белгилашда муҳим аҳамиятга эга.*

Калит сўзлар: *подагра, URAT1, rs11231825, генетик полиморфизм, гиперурикемия.*

Муаллифлар ҳақида маълумот

Ташпулатова Мактуба Мухамедалиевна, ТДТУ тиббиёт фанлари доктори, 1-сонли факультет ва госпитал терапия кафедраси ассистенти, ревматология, патология мутахассиси. Тел: +998994843717, e-mail: tashpulatova.m@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8745-3958

Набиева Дилдора Абдумаликовна, ТДТУ тиббиёт фанлари доктори, 1-сонли факультет ва госпитал терапия кафедраси мудири, ревматология, патология мутахассиси. Тел: +998903597515, e-mail: dil_nab@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-7879-1522

Алиева Кристина Камилджановна, ТДТУ ички касалликлар, эндокринология кафедраси ассистенти. Тел: +998977290773, e-mail: k.alieva.tma@gmail.com, https://orcid.org/0009-0000-1440-7133