UDK: 616.61-002: 577.1

SURUNKALI GLOMERULONEFRITNING ARALASH VA NEFROTIK SHAKLLARIDA ACE, TNF-α VA IL-4 GENLARINING POLIMORFIZMINI O‘RGANISH

Jumanazarov Sultanboy Baxodirovich
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Surunkali glomerulonefrit (SGN) buyrak koptokchalarining murakkab immuno-yallig‘lanish kasalligi bo‘lib, u organizmda uzoq davom etuvchi yallig‘lanish, autoimmun reaksiyalar va bir qator genetik omillar ishtirokida rivojlanadi. SGN uzoq vaqt mobaynida klinik belgilar bermasligi, faqat laborator tahlillar orqali aniqlanishi mumkinligi sababli “jim” kasalliklar sirasiga kiradi [1]. Ammo, vaqt o‘tishi bilan buyrak funksiyasining progressiv pasayishiga, natijada esa surunkali buyrak yetishmovchiligiga olib keladi. Hozirgi kunda buyrak yetishmovchiligining asosiy sababi sifatida SGN alohida e’tibor markazida turibdi.*

SGN turli klinik shakllarda namoyon bo‘lishi mumkin bo‘lib, ulardan eng ko‘p uchraydiganlari bu aralash va nefrotik shakllardir. Aralash shaklida proteinuriya va gematuriya bir vaqtda mavjud bo‘lib, yallig‘lanish komponentlari bilan birga o‘tkazilgan biopsiya tahlillari koptokchalarda diffuz o‘zgarishlar mavjudligini ko‘rsatadi. Nefrotik shaklda esa, asosiy simptomlar sifatida yuqori darajadagi proteinuriya, gipoalbuminemiya, shishlar va dislipidemiya kuzatiladi.

So‘nggi yillarda olib borilayotgan molekulyar genetika sohasidagi izlanishlar tufayli SGN patogenezida genetik omillar, xususan, ayrim genlarning polimorfizmi muhim rol o‘ynashi aniqlanmoqda [1,2]. Ayniqsa, ACE (angiotenzin o‘zgartiruvchi ferment), TNF-α (o‘sma nekrozi omili alfa) va IL-4 (interleykin-4) kabi genlar yallig‘lanish, immun javob va qon bosimining regulyatsiyasida muhim ahamiyat kasb etadi [3,4].

Kalit so‘zlar: *surunkali glomerulonefrit, surunkali buyrak kasalligi, ACE (angiotenzin o‘zgartiruvchi ferment), TNF-α (o‘sma nekrozi omili alfa) va IL-4 (interleykin-4).*

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ACE, TNF-A И IL-4 ПРИ СМЕШАННОЙ И НЕФРОТИЧЕСКОЙ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Жуманазаров Султанбой Баходирович
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Хронический гломерулонефрит (ХГН) — это сложное иммуновоспалительное заболевание клубочков почек, которое развивается в организме с длительным воспалением, аутоиммунными реакциями и участием ряда генетических факторов. ХГН относится к категории "тихих" заболеваний, поскольку не проявляет клинических симптомов в течение длительного времени и может быть диагностирован только с помощью лабораторных анализов. Однако со временем это приводит к прогрессирующему снижению функции почек, что в конечном итоге приводит к хронической почечной недостаточности. В настоящее время особое внимание уделяется ХГН как основной причине почечной недостаточности.*

ХГН может проявляться в различных клинических формах, наиболее частыми из которых являются смешанная и нефротическая формы. При смешанной форме протеинурия и гематурия присутствуют одновременно, а биопсийные анализы в сочетании с компонентами воспаления указывают на наличие диффузных изменений в клубочках. При нефротической форме основными симптомами являются высокая протеинурия, гипоальбуминемия, отеки и дислипидемия.

Благодаря исследованиям в области молекулярной генетики, проводимым в последние годы, установлено, что в патогенезе ХГН важную роль играют генетические факторы, в частности, полиморфизм некоторых генов. В частности, такие гены, как ACE (ангиотензинпревращающий фермент), TNF-α (фактор некроза опухоли альфа) и IL-4 (интерлейкин-4), играют важную роль в регуляции воспаления, иммунного ответа и кровяного давления.

Ключевые слова: *хронический гломерулонефрит, хроническая болезнь почек, ACE (ангиотензинпревращающий фермент), TNF-α (фактор некроза опухоли альфа) и IL-4 (интерлейкин-4).*

STUDY OF THE POLYMORPHISM OF ACE, TNF-A, AND IL-4 GENES IN MIXED AND NEPHROTIC FORMS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Jumanazarov Sultanboy Bakhodirovich
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Chronic glomerulonephritis (CGN) is a complex immunoinflammatory disease of the renal glomeruli, which develops in the body with prolonged inflammation, autoimmune reactions, and the participation of a number of genetic factors. Since CGN does not show clinical signs for a long time and can only be detected through laboratory tests, it belongs to the category of "silent" diseases. However, over time, it leads to a progressive decrease in kidney function, and as a result, to chronic renal failure. Currently, CGN is in the center of special attention as the main cause of renal failure.*

CGN can manifest in various clinical forms, the most common of which are mixed and nephrotic forms. In the mixed form, proteinuria and hematuria are present simultaneously, and biopsy analyses with inflammatory components indicate diffuse changes in the glomeruli. In the nephrotic form, high proteinuria, hypoalbuminemia, edema, and dyslipidemia are observed as the main symptoms.

Thanks to research in the field of molecular genetics in recent ears, it has been established that genetic factors, in particular, the polymorphism of some genes, play an important role in the pathogenesis of CGN. In particular, genes such as ACE (angiotensin-converting enzyme), TNF-α (tumor necrosis factor alpha), and IL-4 (interleukin-4) play an important role in the regulation of inflammation, immune response, and blood pressure.

Key words*: chronic glomerulonephritis, chronic kidney disease, ACE (angiotensin-converting enzyme), TNF-α (tumor necrosis factor alpha) and IL-4 (interleukin-4).*

Kirish.

Surunkali glomerulonefritda buyraklar shikastlanishini aniqlash va davolashni erta boshlash buyraklardagi qaytmas yallig‘lanishlarning xavfini kamaytiradi va buyrak faoliyatini saqlab qolish uchun muhim ahamiyatga ega. Bundan tashqari, genetik tahlil immun disregulyatsiyani aniqlab, surunkali glomerulonefritga aniq tashxis qo‘yish uchun yordam beradi. Ushbu yondashuvlarning muvaffaqiyatli kechishi SBK rivojlanishining eng yuqori xavfidagi shaxslarni aniqlash va tegishli patogenetik davoni buyurish uchun bemorlarini tanlash choralarini aniqlash usullarini talab qiladi. Kasallikning patogenezida genetik omillarning muhim rol o‘ynashi aniqlangan [1,5]. Tadqiqotlar SGN rivojlanishida HLA tizimida lokalizatsiya qilingan genlarning ishtirokini ko‘rsatdi [6]. Yevropa va Amerika populyatsiyalarida o‘tkazilgan so‘nggi genom keng ko‘lamli tadqiqotlar esa HLA bo‘lmagan genetik lokuslar va surunkali glomerulonefrit bilan bog‘liq genetik polimorfizmlar mavjudligini ko‘rsatdi [5,6].

Genetik tahlil usullarining takomillashib borayotgani hisobiga surunkali glomerulonefrit bilan kasallangan har bir bemorda SBK rivojlanish ehtimolini individual genetik xavf omillarini aniqlash orqali erishish mumkin [1]. Surunkali glomerulonefritga xos genlarning 3 tasi bevosita buyraklarning zararlanishiga sabab bo‘lib, patogenetik mexanizmlarga ta’sir qilishi mumkin. Umumiy Genom uyushmasi tadqiqotlari natijasida ko‘plab surunkali glomerulonefrit uchun xavfli genlar aniqlangan [5]. Bu genlarning ba’zilari SGN bilan ham chambarchas bog‘liq. Biroq, oldingi tadqiqotlar natijalariga ko‘ra SGN fenotipiga to‘g‘ri kelmaydi, SGN moyilligi kamroq namoyon bo‘lganligi ma’lum. SGN uchun maxsus mas’ul genlar aniqlash qaratilgan ba’zi so‘nggi tadqiqotlar natijasida SGN bilan bog‘liq, lekin umuman surunkali glomerulonefrit uchun sezuvchanligi kamroq ichki genlar aniqlanlangan. SGN bilan bog‘liq kelajakdagi genetik tadqiqotlar uchun klinik natijalar, kamchiliklar va imkoniyatlar muhokamasi hali hanuz davom etmoqda.

Surunkali glomerulonefrit bilan kasallangan bemorlarining 80-90% ida SBK kuzatiladi [7]. Davolashda so‘nggi yillarda erishilgan yutuqlarga qaramay, SBK bilan kasallangan bemorlarda o‘lim xavfi yuqoriligicha qolmoqda. Genetik omillarning ahamiyatini o‘rganish uchun Janubiy Amerikada yashovchi aralash populyatsiyalarda mahalliy amerikaliklarning Yevropa genetik ajdodlariga nisbatan genetik ta’sirini baholash bo‘yicha tadqiqotlar o‘tkazildi [8]. Bu genetikaning atrof-muhitni nazorat qilish bilan bog‘liq hissasini o‘rganishning informatsion usulidir, chunki bir xil populyasiyada va bir joyda yashovchi turli shaxslar turli xil mutanosib genetik naslga ega bo‘ladi. Ushbu tadqiqotlar genetik omillar SBK patogeneziga yordam beradi, degan fikrni qo‘llab-quvvatlaydi. Umumiy genom tadqiqotlar natijasida ko‘plab surunkali glomerulonefrit uchun xavfli genlar aniqlangan bo‘lsa-da, hozirgacha kam sonli genlar SGN klinik belgilariga mos keladi. Ko‘plab ro‘yxatga olingan genlar tadqiqotlar surunkali glomerulonefrit xavf omillari sifatida o‘rganilgan va o‘rganilmoqda. Batafsil so‘nggi tadqiqotlar bevosita SGN fenotipi o‘rganilmoqda.

Tadqiqotning maqsadi.

Tadqiqotning asosiy maqsadi surunkali glomerulonefritning aralash va nefrotik shakllarida ACE (I/D), TNF-A (G-308A) va IL-4 (C-589T) genlarining genotiplarini o‘rganish, ularning taqsimoti va klinik-biokimyoviy ko‘rsatkichlar bilan bog‘liqligini tahlil qilishdan iborat bo‘ldi.

Material va usullar.

Tadqiqot Toshkent davlat tibbiyot universiteti ko‘p tarmoqli klinikasining Nefrologiya bo‘limida olib borildi. Umumiy hisobda 80 nafar SGN tashxisi qo‘yilgan bemor ishtirok etdi. Bemorlar quyidagicha ikki guruhga ajratildi:

A guruhi — aralash shakl (n=40);

B guruhi — nefrotik shakl (n=40).

Ishtirokchilarning yoshi 18-60 oralig‘ida bo‘lib, A guruhda o‘rtacha yosh 40,6 ± 12,35 yil, B guruhda esa 41,2 ± 7,32 yilni tashkil etdi. Barcha ishtirokchilar O‘zbekistonda tug‘ilgan va o‘zaro qarindoshlik aloqalari mavjud emas.

Bemorlarga quyidagi tekshiruvlar o‘tkazildi: SMAD, umumiy siydik tahlili, biokimyoviy qon tahlillari (kreatinin, umumiy oqsil, albumin, xolesterin), 24 soatlik proteinuriya miqdori, mikroskopik gematuriya aniqlanishi, molekulyar genetik tadqiqotlar.

Bemorlarning venoz qonidan DNK standart fenol-xloroform usuli bilan ajratib olindi. Genotiplash quyidagi genlar uchun amalga oshirildi: ACE (I/D), TNF-α (G-308A), IL-4 (C-589T). Polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR) yordamida genotiplash amalga oshirildi. PZR mahsulotlari agaroz gel elektrofarezi orqali vizualizatsiya qilindi.

Olingan natijalar Microsoft Excel va SPSS 23.0 dasturlari orqali tahlil qilindi. Genotiplar chastotasi foizlarda ifodalandi. Miqdoriy ko‘rsatkichlar uchun median (Me), kvartallar oralig‘i (Q25–Q75) hisoblandi. Guruhlararo farq Mann–Uitni testi bilan baholandi, $p < 0,05$ qiymati statistik ahamiyatli deb qabul qilindi.

Natijalar tahlili:

Genotiplar taqsimoti

ACE (I/D):

A guruh: D/D — 18 (45%), I/D — 20 (50%), I/I — 2 (5%);

B guruh: D/D — 5 (12,5%), I/D — 22 (55%), I/I — 13 (32,5%).

TNF-α (G-308A):

A guruh: G/G — 10 (25%), G/A — 28 (70%), A/A — 2 (5%);

B guruh: G/G — 8 (20%), G/A — 29 (72,5%), A/A — 3 (7,5%).

IL-4 (C-589T):

A guruh: C/C — 8 (20%), C/T — 29 (72,5%), T/T — 3 (7,5%);

B guruh: C/C — 7 (17,5%), C/T — 31 (77,5%), T/T — 2 (5%).

Tadqiqot natijalari shuni ko‘rsatdiki, SGNning turli klinik shakllarida genetik polimorfizm muhim rol o‘ynaydi. ACE D/D genotipi yuqori ferment faolligi, glomerulyar gipertenziya va skleroz bilan bog‘liq bo‘lib, aralash shakl uchun xos. I/I genotipi esa past ferment faolligi va nefrotik sindrom bilan bog‘liq proteinuriya bilan kechadi.

TNF-A G/A genotipi yallig‘lanish sitokinlarining oshishi bilan bog‘liq bo‘lib, har ikkala shaklda yuqori foizda aniqlandi.

IL-4 C/T genotipi immun tizimining T-helper hujayralari faolligi oshishiga olib kelishi mumkin. Bu esa autoimmun komponentning kuchayishiga olib keladi.

Xulosalar.

1. SGN aralash shaklida ACE D/D genotipi (45%) ko‘p uchraydi, nefrotik shaklda esa I/I genotipi (32,5%) ustun.

2. TNF-α G/A genotipi har ikki shaklda yuqori foizda aniqlangan (A guruh: 70%, B guruh: 72,5%).

3. IL-4 C/T genotipi aralash shaklda 72,5%, nefrotik shaklda esa 77,5% holatda qayd etilgan.

Kelgusida ushbu genetik markerlar asosida individual terapiya va kasallik prognozini aniqlovchi biomarkerlardan foydalanish taklif etiladi. Qo‘shimcha ravishda, boshqa yallig‘lanish va immun genlarining polimorfizmlarini o‘rganish SGN patogenezini chuqurroq tushunishga imkon beradi.

ADABIYOTLAR

1. Wu, M.-Y., Chen, Y.-C., Chiu, I.-J., & Wu, M.-S. (2022). Genetic insight into primary glomerulonephritis. Nephrology, 27(8), 649–657. https://doi.org/10.1111/nep.14074

2. Couser, W. G., & Johnson, R. J. (2014). The etiology of glomerulonephritis: Roles of infection and autoimmunity. Kidney International, 86(5), 905–914.

3. Oktem, F., Sirin, A., Bilge, I., et al. (2004). ACE I/D gene polymorphism in primary nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology, 19(4), 384–389.

4. Hao, J., Wang, C., Yuan, J., et al. (2013). Association of TNF-α gene polymorphisms with renal disease susceptibility. Human Immunology, 74(9), 1120–1125.

5. Kiryluk, K., & Novak, J. (2010). The genetics and immunobiology of IgA nephropathy. Journal of Clinical Investigation, 120(12), 4201–4210.

6. Gharavi, A. G., Kiryluk, K., & Choi, M. (2011). Genome-wide association studies in glomerular disease. Nature Reviews Nephrology, 7(10), 568–578.

7. Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L., & Masson, P. (2017). Chronic kidney disease. The Lancet, 389(10075), 1238–1252.

8. Parsa, A., Kao, W. H., Xie, D., et al. (2013). APOL1 risk variants and CKD progression in multiethnic populations. New England Journal of Medicine, 369(23), 2183–2196.