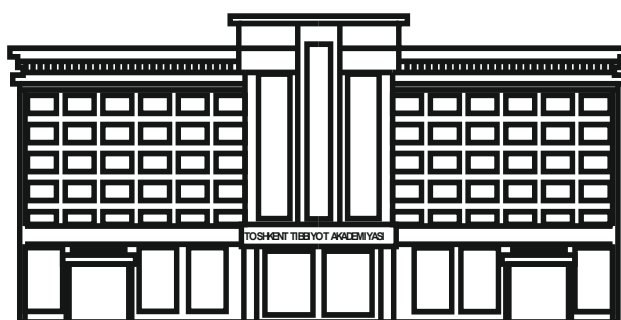


ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2022 №2

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
AХВОРОТНОМАСИ



В Е С Т Н И К
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

<i>Жўраева Ҳ.И. МЕТАБОЛИК СИНДРОМДА ОСТЕОАРТРОЗНИНГ КЛИНИК КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ</i>	<i>Juraeva Kh.I. CLINICAL FEATURES OF OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME</i>	50
<i>Zakirxodjayev Sh.Ya., Narziyev N.M., Saidrasulova G.B. REVMATOIDLI ARTRITLI BEMORLARDA GERATIT В RIVOJLANISHI VA KECHISHIDA IL-6NING O'RNИ</i>	<i>Закирхаджаев Ш.Я. Нарзиев Н.М., Саидрасулова Г.Б. РОЛЬ ИЛ-6 В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ГЕПАТИТА В У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ</i>	53
<i>Karimjanov I.A., Dinmuxammadiyeva D.R., Madaminova M.Sh., Iskanova G.X., Egamberdiyev S.B. LESION OF THE URINARY TRACT IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS</i>	<i>Каримжанов И.А., Динмуксаммадиева Д.Р., Мадаминова М.Ш., Исканова Г.Х., Эгамбердиев С.Б. ЮВЕНИЛ ИДИОПАТИК АРТРИТДА СИЙДИК АЖРАТИШ ЙЎЛИНИНГ ЗАРАРЛАНИШИ</i>	56
<i>Каримов М.Ш., Шукурова Ф.Н. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ АССОЦИИРОВАННОГО АРТРИТА ПРИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ</i>	<i>Karimov M.Sh., Shukurova F.N. ASSESSMENT OF CLINICAL FEATURES OF ASSOCIATED ARTHRITIS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS</i>	59
<i>Касимова М.Б., Ахмедова Н.А. АНКИЛОЗЛОВЧИ СПОНДИЛИТЛИ БЕМОРАЛДАРДА СКЕЛЕТДАН ТАШҚАРИ ЗАРАРЛАНИШЛАРНИ БАҲОЛАШ</i>	<i>Kasimova M.B., Akhmedova N.A. ASSESSMENT OF EXTRA-ARTICULAR MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS</i>	67
<i>Мавлонов Н.Х., Турсунова Д.Э. СОСТОЯНИЕ КОМОРБИДНОСТИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ</i>	<i>Mavlonov N.Kh., Tursunova D.E. STATE OF COMORBIDITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	70
<i>Мансурова Н.Н., Матчанов С.Х., Абдураззакова Д.С., Алиева К.К., Далжанова З.М., Ергалиева М.М. КОМБИНИРЛАНГАН БАЗИС ДАВОНИНГ РЕВМАТОИД АРТРИТ КЛИНИК-ЛАБОРАТОР КЎРСАТКИЧЛАРИГА ТАЪСИРИ</i>	<i>Mansurova N.N., Matchanov S.X., Abdurazzakova D.S., Aliyeva K.K., Daljanova Z.M., Yergaliyeva M.M. EFFECT OF COMBINED BASIC TREATMENT ON CLINICAL-LABORATORY FEATURES OF RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	72
<i>Маруфханов Х.М., Сибиркина М.В., Азимова М.М., Эшмурзаева А.А., Гимадуддинова А.Р. РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ПОВЫШЕННОЙ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ У РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ</i>	<i>Marufhanov H.M., Sibirkina M.V., Azimova M.M., Eshmurzaeva A.A., Gimadutdinova A.R. DEVELOPMENT OF THE SYNDROME OF INCREASED EPITHELIAL PERMEABILITY IN RHEUMATOLOGICAL PATIENTS</i>	75
<i>Матчанов С.Х., Абдураззакова Д.С. РЕВМАТОИД АРТРИТ КАСАЛЛИГИДА БУЙРАК ЗАРАРЛАНИШИ</i>	<i>Matchanov S.X., Abdurazzakova D.S. KIDNEY DAMAGE IN RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	81
<i>Mirakhmedova X.T., Saidrasulova G.B. ANKILOZLOVCHI SPONDILOARTRIT KASALLIGIDA PATOGENETIK GENLARNING ANAMIYATI</i>	<i>Mirakhmedova Kh.T., Saidrasulova G.B. THE ROLE OF PATHOGENETIC GENES IN ANKYLOSING SPONDYLOARTHRITIS</i>	85
<i>Мирахмедова Х.Т., Абдуллаев У.С., Рахматов А.Б. ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ</i>	<i>Mirahmedova H.T., Abdullaev U.S., Raxmatov A.B. MAIN CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS OF THE COURSE OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN PSORIATIC ARTHRITIS</i>	88
<i>Мирахмедова Х.Т., Солиева Н.А., Хамраев Х.Х., Мухсимова Н.Р. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ФОРМ МЕТОТРЕКСАТА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ</i>	<i>Mirakhmedova H.T., Solieva N.A., Khamraev H.H., Mukhsimova N.R. EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PARENTERAL FORMS OF METHOTREXATE IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS</i>	91
<i>Мирахмедова Х.Т., Мухсимова Н.Р., Саидрасулова Г.Б. ПСОРИАТИК АРТРТРИТНИ ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ АСПЕКТЛАРИ</i>	<i>Mirakhmedova Kh.T., Mukhsimova N.R., Saidrasulova G.B. MODERN ASPECTS OF TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS</i>	95
<i>Мирахмедова Х.Т., Дадабаева Н.А., Рамазанова Н.А. МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ФОНИДА ОСТЕОАРТРИТНИНГ КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ</i>	<i>Mirakhmedova Kh.T., Dadabayeva N.A., Ramazanova N.A. CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF ARTHRITIS UNDER THE BACKGROUND OF THE METABOLIC SYNDROME</i>	98

ANKILOZLOVCHI SPONDILOARTRIT KASALLIGIDA PATOGENETIK GENLARNING AHAMIYATI

Mirakhmedova X.T., Saidrasulova G.B.

РОЛЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ГЕНОВ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ

Мирахмедова Х.Т., Саидрасулова Г.Б.

THE ROLE OF PATHOGENETIC GENES IN ANKYLOSING SPONDYLOARTHRITIS

Mirakhmedova Kh.T., Saidrasulova G.B.

Toshkent tibbiyot akademiyasi

Анкилозирующий спондилоартрит является наиболее распространённой формой артрита позвоночника. Этиологические факторы заболевания до сих пор неизвестны, существуют разные и даже противоречивые взгляды на патогенетические механизмы заболевания. В настоящее время широко изучается влияние генов на патогенез заболеваний. Он связан с двумя генами, участвующими в процесс и презентации антигена иммунной системой, HLA-B27 и ERAP1 (аминопептидаза 1 эндоплазматического ретикулума), которые синергетически действуют при АС. Ген HLA-B27 выявляется примерно у 93% пациентов с диагнозом, в то время как ген ERAP1 выявляется только у HLA-B27-положительных пациентов. В данной статье рассматривается роли генов HLA-B27 и ERAP1 в патогенезе заболевания.

Ключовые слова: анкилозирующий спондилоартрит; HLA-B27; ERAP1;

Ankylosing spondyloarthritis is the most common form of spinal arthritis. The aetiological factors of the disease are still unknown, there are different and even conflicting views about the pathogenetic mechanisms of the disease. Currently, the influence of genes on the pathogenesis of diseases is being widely studied. It is associated with two genes involved in antigen processing and presentation to the immune system, HLA-B27 and ERAP1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1), which act synergistically in AS. The HLA-B27 gene is detected in approximately 93% of diagnosed patients, while the ERAP1 gene is only detected in HLA-B27 positive patients. This article will discuss the role of the HLA-B27 and ERAP1 genes in the pathogenesis of the disease.

Key words: ankylosing spondyloarthritis; HLA-B27; ERAP1;

Kirish. Spondiloartropatiyalar soyabon termin bo'lib, o'z tarkibida bir nechta artropatiyalarni tutadi. Ushbu guruhning ko'p uchraydigan artropatiyasidan biri bu-ankilozlovchi spondiloartrit (AS) hisoblanadi. AS surunkali, immun yallig'lanishli kasallik bo'lib, ko'pincha sakroileal bitishma va umurtqa pog'onasini shikastlaydi. ASning klinik namoyon bo'lishida periferik bo'g'imlar, hamda entezlar ham yallig'lanish jarayonidan chetda qolmaydi. Bundan tashqari, AS bilan oldingi uveit, psoriasis va surunkali ichak yallig'lanish kasalligi kabilarning bir vaqtda namoyon bo'lishi, ichki a'zo va to'qimalarning yallig'lanish jarayoniga qo'shilishi, oqibatda yurak qon-tomir yoki o'pka asoratlari xavfining ortishi bilan kuzatiladi. Surunkali yallig'lanish jarayoni pay, boylam va hattoki bo'g'im kapsulasigacha yetib boradi, natijada bo'g'im strukturasi o'zgartirib yangi suyaklanish va ankiloz paydo qiladi. ASda bog'implardagi struktur o'zgarishlarning rivojlanishini 3 ta patologik fazaga bo'lish mumkin: (1) yallig'lanish, (2) suyak eroziyasi va (3) yangi suyaklanish jarayonlari. ASning erta bosqichlarida, yallig'lanish jarayoni kuchli bo'lganligi sababli, bo'g'implarda, sakroileal bitishmada, umurtqa pog'onasi va entezlarda og'riq intensivligi kuchli bo'ladi. Bemorlarning umurtqa pog'onasida sindesmotit va ankiloz paydo bo'lishi, natijada, erta nogironlikka olib kelishi, AS rivojlanishidagi eng og'ir oqibat sanaladi.

Bugungi kunda, ASning patogenezi va etiologik omillari haqida olimlarning fikr va tasavvurlari turlichaligini ko'rishimiz mumkin. AS poligen kasallik bo'lib, 100 dan ortiq genlar kasallikka ta'sir qilishi haqida ko'plab ma'lumotlar keltirilgan. ASga patogenetik MNC (major histocompatibility complex) va MNC bo'lmagan qatorga kiru-

vchi genlar ta'sir qiladi. MNC qatoriga kiruvchi, AS bilan kuchli uzviy bog'liqligi isbotlangan gen bu-HLA-B27 genidir. MNC bo'lmagan qatorga kiruvchi genlar esa interleukin (IL)-23/IL-17 o'qi, IL-23R, IL-12B, tirozinaza 2, IL-6R, IL-27, hamda bir qancha aminopeptidaza genlari hisoblanadigan endoplazmatik retikulum aminopeptidaza (ERAP) 1 va 2, leysil va sistinil aminopeptidaza (LNPEP) va piromitsin sezgir aminopeptidaza (NPEPPS) genlaridir [1]. Ushbu genlardan, HLA-B27 geni musbat AS bemorlarida ERAP1 va HLA-B27 genlari o'rtasida kuchli bog'liqlik borligi aniqlangan. Biroq, keyinchalik ASning paydo bo'lishi va rivojlanishida antigeni qayta ishlash va immun tizimga namoyon qilish asosiy omil bo'lishi mumkinligi ta'kidlangan.

MNC molekulasining ahamiyati. MNC molekulasining I va II sinfi bo'lib, I sinfi immun reaksiyalarning boshlanishi va tarqalishida juda muhim ahamiyatga ega. CD8+ T hujayralari hujayra ichi patogenlari, o'sma, allo-genlar va autoimmun nishon hujayralarni tanib olishida MNC molekulasining I sinfi asosiy rol o'lnaydi. I sinf 3 ta kovalent bog'larisiz alohida bog'langan polipeptidlar: MNC kodlaydigan multipolimorf og'ir zanjirlar (insonlarda HLA-A, HLA-B va HLA-C, sichqonlarda H2-K, H2-D va H2-L), β 2-microglobulin yengil zanjiri (β 2m) va 8-10 tagacha qoldiqan iborat oligopeptiddan iborat. Turg'un MNC molekularining hujayra yuzasiga eksport qilishidan oldin endoplazmatik retikulum (ER)ga yig'ilishi zarur qadamdir. Erkin og'ir zanjir sintezlanib, glikozilirlanganidan so'ng shaperon (kalretikulin va topozin)lar yordamida β 2m va uzunligi mos keluvchi peptidlar bog'lanishiga mos holda konformatsiyalanadi. Hosil bo'layotgan MNC molekulasining I sinfi odat-

da, antigen peptidlar bilan bog'lanadi va hujayra yuzasiga T-limfotsitlarning T-hujayra retseptor (TCR)lariga uni prezentatsiya qilish uchun transport qilinadi. β 2mning bo'lmashligi, ERda ERga bog'liq og'ir zanjirning noto'g'ri buralishiga va degradatsiyasi yuzaga kelishiga sabab bo'ladi. Biroq, HLA-B27 noto'g'ri tartibda o'rinishga va dimer yoki multimerlar hosil qilishga moyil hisoblanadi.

Ankilozlovchi spondiloartrit patogenezidagi HLA-B27ning o'rni. ASda antigenni qayta ishlash va uni immun hujayralariga prezentatsiya qilish bir nechta ketma-ketlikdan iborat jarayon hisoblanadi. Dastlab, ko'pchilik oqsillar sitoplazmada murakkab proteazmalar yordamida tarkibida 25 tagacha aminokislota tutuvchi generatsiyalanuvchi peptid fragmentlariga parchalanadi. Ushbu antigen peptidlar, ularning N-oxiri, 8-16 qoldiqli peptidlarni afzal ko'radigan transporterlar yordamida ERga transport qilinadi. Keyinchalik, uzunroq peptidlar ERda joylashgan ERAP1 yordamida antigeni prezentatsiya qilishi uchun kerak bo'lgan uzunlikkacha parchalanadi. ERAP1 peptidlarni HLA-B27 bilan bog'lanishiga optimal hisoblangan 8 yoki 9 ta qoldiqli oligopeptidlargacha samarali tarzda parchalaydi. Oligopeptidlar ya'ni MNC-peptid komplekslari yetilgan epitopga aylanish uchun Goldji apparatiga kiradi [2]. Genetik tadqiqot natijalariga ko'ra, AS bilan NPEPPS, LNPEP va ERAP2 kabi aminopeptidaza genlari o'rtasida uzviy bog'liqlik borligi aniqlangan. NPEPPS oqsili sitoplazmada joylashadi va antigen peptidlarining proteosomalar yordamida parchalanishidan toki ERga transport qilinishigacha bo'lgan barcha jarayonlarda ishtirok etadi. LNPEP va ERAP2 ER aminopeptidazalari oilasiga kiradi va ERAP1ga xos gomologik ketma-ketlikka egaligi qayd etilgan [5].

Antigen peptid paydo bo'lish jarayoni va uning immun hujayralaridagi retseptorlarga namoyon qilinishi turli yo'llar orqali amalga oshirilishi mumkin. Masalan, „Artritogen“ peptid gipotezasi antigen peptidlarining aminokislotalar tarkibiga bog'liq holda, tizimli noyob peptid-MNC komplekslari uchun HLA-B27 ga xos avtoimmun reaksiyani bevosita boshlashi mumkinligini ko'rsatadi. „Molekulyar mimikriya“ nazariyasiga binoan, bakteriyadan ajratib olingan peptid, HLA-B27ga javob beradigan T-hujayralarni stimullaydi va stimullangan T-hujayralar HLA-B27ga bog'langan „xususiy peptid“ yoki bevosita HLA-B27dan olingan peptidlarga javob beradi. Ilgari, o'tkazilgan tadqiqotlarda, ko'plab xususiy va begona antigen peptidlari hujayralarga sekvestrangan, lekin aynan ushbu peptidlarning qaysi biri haqiqatda autopeptid yoki o'zaro reaktiv ekanligi haqida ishonarli dallillar mavjud emas. Bundan tashqari, Taurog va boshqalar HLA-B27/Hub2m transgen kalamushlarda (CD)8+ T hujayralari differentsiatsiyasining funksional klasteri bo'lmaganida ham kasallikning namoyon bo'lishini ko'rsatib berishdi [3]. AS patogenezining HLA-B27ning peptidlarni CD8+T hujayralarga prezentatsiya qilish modeli jiddiy muammo sanaladi.

Yaqinda o'tkazilgan tadqiqotlarda Epshtein Barr virusining 3 xil 9, 11 va 13 talik aminokislotalardan iborat antigeni borligi ma'lum bo'ldi. Ushbu antigenlar HLA-B35:01 bilan juda kuchli bog'lanadi. Bundan farqli o'laroq, HLA-B35:01 geni aniqlangan shaxslarda si-

totoksik T-hujayralar (CTL)ning javobi 11 talik peptidga yo'naltirilgani aniqlangan. Aksincha, HLA-B35:03 aniqlangan shaxslarda yuqoridagi peptidlarga nisbatan CTL sezilarli javobini ko'rsatmadi; ammo, HLA-B35:08 aniqlangan shaxslar 13 talik peptidga qaratilgan CTL kuchli javobini ko'rsatdilar. Shu sababli, patogen yuqtirilganida patogen antigen peptidi tarkibi 9 ta aminokislotalardan ko'proq bo'lganda CTL javobi vujudga kelishi mumkin degan gipoteza ilgari surilmoqda. Shunday qilib, HLA-B27 patogenlarning noodatiy uzunlikdagi peptidlarini bog'lashi mumkin va bu AS patogenezida muhim ro'l o'ynaydi.

ERAP1ga bog'liq holda, ERAP1ning har qanday patologiyalarida peptidlarni qayta ishlash va prezentatsiya qilish funksiyasi buziladi yoki to'xtaydi. Natijada, peptid fragmentlarining modifikatsiyasi buzilishi oqibatda uzun yoki noodatiy peptidlarning TCRga prezentatsiya qilinishi kuzatiladi. ERAP1 fermenti yetishmaydigan sichqonlarda MNC I peptid molekula prezentatsiyasining buzilishiga va immunodominantlik yuzaga kelishiga sabab bo'lganligi ilmiy manbaalarda ko'rsatilgan. Buni ERAP1ga sezgir virus peptidlariga nisbatan immun javobning 100 barobar kuchli yuzaga kelishida ko'rish mumkin. Immun javobning susayishi yoki umuman immun javob kuzatilmashligi ERAP1ga bog'liq peptidlarga va ERAP1ga bog'liq bo'lmagan peptidlarga bog'liq. Bundan tashqari, ERAP yetishmaydigan hujayralarda ko'p sonli notuurg'un va tizimli noyob MNC-peptid komplekslari bo'lib, ular kuchli CD8+T va B hujayralar javobini keltirib chiqarishi mumkin. Antigen peptidlarining xususiyatlariga ta'sir ko'rsatadigan va ularni tanlab ERga transport qilib beruvchi qo'shimcha omil bu TAP hisoblanadi. ERAP1 funksiyasining buzilishi oqibatida uzunroq peptidlar sonining ortishi kuzatiladi, chunki TAP ERga antigen peptidlarni to'xtovsiz transport qilib beradi. Oqibatda, antigen prezentatsiya qilish boshqaruvi buziladi va ASning vujudga kelish xavfi juda yuqori bo'ladi [4].

Xulosa. Shunday qilib, ASning patogenezida turli genlarning o'z o'rni bo'lib, ushbu genlarning funksiyasi buzilishi oqibatida kasallikning yuzaga kelish xavfi oshib ketadi. Kasallik patogenezini genlar misolida va genlarning fenotipik namoyon bo'lishida o'rganish kela-jakda target terapiyaning istiqbolini oshiradi.

Adabiyotlar:

1. Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:362. doi:10.1007/s11926-013-0362-y.
2. Chen B, Li D and Xu W: Association of ankylosing spondylitis with HLAB27 and ERAP1: Pathogenic role of antigenic peptide. *Med Hypotheses* 80: 3638, 2013
3. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R, van den Brandt J and Reichardt HM: Spondylarthrit is in HLAB27/human beta2microglobulintransgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum* 60: 1977-1984, 2009.
4. Chen B, Li J, He C, et al. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (Review). *Mol Med Rep*. 2017;15(4):1943-1951. doi:10.3892/mmr.2017.6248
5. Amity R, Roberts, Louise H, Appleton et al. ERAP1 association with ankylosing spondylitis is attributable to common genotypes rather than rare haplotype combinations. *PNAS*. 558-561 | PNAS | January 17, 2017 | vol. 114 | no. 3.

ANKILOZLOVCHI SPONDILOARTRIT KASALLIGIDA PATOGENETIK GENLARNING AHAMIYATI

Mirakhmedova X.T., Saidrasulova G.B.

Ankilozlovchi spondiloartrit asosan, umurtqa pog'onasining eng ko'p uchrovchi artriti hisoblanadi. Kasallikning etiologik omillari hanzgacha noma'lum, patogenetik mexanizmlari haqida turli va hattoki bir-biriga zid fikrlar mavjud. Bugungi kunda, kasallikning patogenezi genlarning ta'siri orqali o'rganish keng tarqalmoqda. Kasallikka sinergetik ta'sir qiladigan antigenni ishlovchi va immun tizimga

namoyon (prezentatsiya) qiluvchi HLA-B27 va ERAP1 genlari bilan uzviy bog'liqlik mavjud. Tashxisi tasdiqlangan bemorlarning qariyb 93%ida HLA-B27 geni aniqlanadi, ERAP1 geni esa HLA-B27 musbat bemorlarda aniqlanadi xolos. Ushbu maqolada HLA-B27 va ERAP1 genlarining kasallik patogenezidagi roli ko'rib chiqiladi.

Kalit so'zlar: *ankilozlovchi spondiloartrit; HLA-B27; ERAP1;*