

ДИАБЕТИК НЕЙРОПАТИЯ РИВОЖЛАНИШИДА ИНСУЛИН ГЕНИ rs689 ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ АССОЦИАЦИЯЛАРИНИ ТЕКШИРИШ

**Абдурахимов С.А., Ибрагимов З. З.,
Ибрагимова Э.А., Шомансурова З.М.,
Саатов Т.С., Тоштемиров А.Э.**

Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон
Миллий Университети хузуридаги Биофизика
ва биокимё институти, Тошкент ш., Ўзбекистон,
ibb-nuu@mail.ru

Аннотация: Ушбу мақолада, диабетик нейропатия ривожланишининг инсулин ген rs689 полиморфизмининг ассоциацияларини текшириш мавзуси кўрсатилган. Диабетик нейропатиянинг асосий сабаблари, унинг инсулин ген rs689 полиморфизми билан боғлиқлиги ва унинг қўллик қилиш усули ўрганилган. Ўзбек тилидаги даноларда муаллифлар томонидан маълумотлар ўрнатилган. Такдирлар, данолар, ва ҳисоботлар ўрганилган ва асосий тезислар мунтазамлаштирилган.

Калит сўзлар: диабет, диабетик нейропатия, инсулин, ген, полиморфизм, ассоциация, **ассоциация, ривожланиш.**

Диабетик нейропатия (ДН) –қандли диабетни даволамаслик ёки кеч ташҳис қўйиш натижасида юзага келадиган асоратли ҳолат бўлиб, у нерв тизимининг сезги, ҳаракат ва вегетатив элементларининг дегенератив шикастланишидир [1].

Қандли диабет 2 турида энг кенг тарқалган ва клиник жиҳатдан аҳамиятли нейропатияларга: уремик нейропатия, периферик нейропатия ва юрак автоном нейропатияси киради. Ушбу нейропатиялар инсоннинг ҳаёт сифатига жиддий таъсир қилади ва ўлим хавфини сезиларли оширади [2].

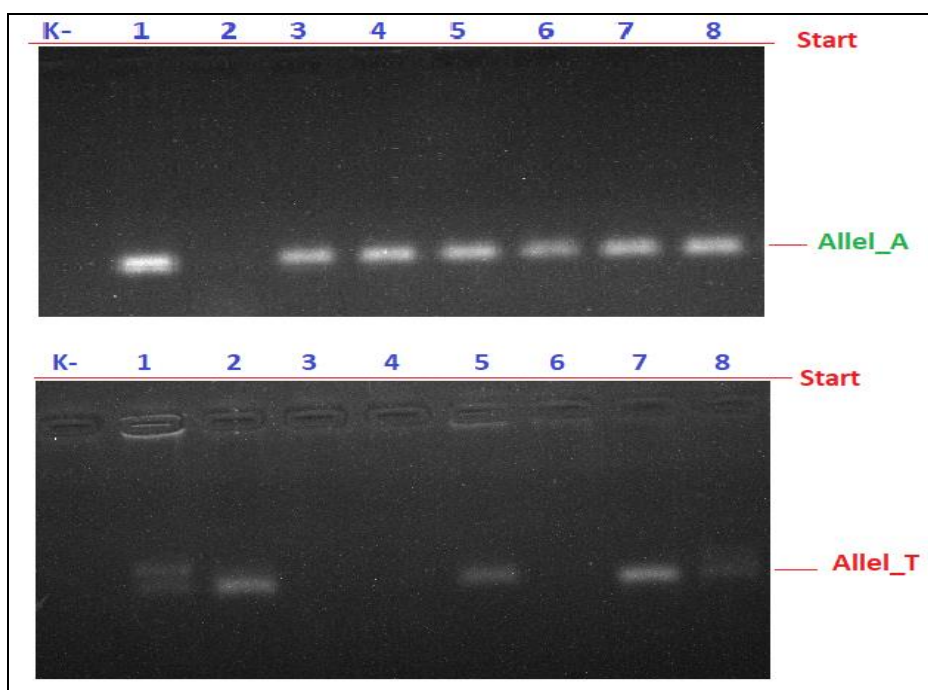
ДН - периферик нервлар функциясининг дисталдан проксималгача йўқолишига олиб келиши, жисмоний ногиронлик ва эҳтимолий оғриқларни келтириб чиқариши мумкин [3]. Бугунги кунда тадқиқот марказларида ДН патогенезида экологик ва генетик хавф омиллари иштироқи текширилмоқда.

Мисол учун, генетик ва атроф-муҳит омиллари диабетик нейропатиянинг патогенезига таъсир қилувчи турли хил метаболик ва микротомир йўллари ни нотўғри йўналтириш орқали мазкур касаллик ривожланишига сабабчи бўлиши мумкин [4]. Хусусан, бунда метаболик назорат ва гликемик ўзгарувчанликнинг роли катта аҳамиятга эга. Яқинда аниқланган бир қатор номизод генлар, жумладан AKR1B1, VEGF, MTHFR, APOE ва ACE генларининг ДН ривожланишида иштироки муҳим экани аниқланган [2]. Бундан ташқари, сўнгги тадқиқотлар инсулиннинг нерв тизимидаги глюкоза ва энергия гомеостазига қаратилган бўлиб, ушбу тадқиқотда ҳам инсулин генининг (INS) ДН ривожланиши билан боғлиқлиги текширилган. Чунки қондаги инсулин миқдорининг камайиши ва ундаги мутатсион ўзгаришлар ДН ривожланишига ҳам ўз таъсирини курсатмай қолмайди [5,6].

Ишнинг мақсади: Диабетик нейропатия ривожланишида инсулин гени rs689 полиморфизмининг ассоциацияларини текшириш.

Тадқиқот усул ва услублари. Тадқиқот объектига ўзбек миллатига мансуб Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказига мурожат қилган 33 нафар беморлар асосий гуруҳ ва 39 нафар ДН бўлмаган шахслар назорат гуруҳлари шакллантирилди. Дастлаб касаллик тарихидаги клиник ва лаборатор маълумотлар ўрганилиб, генеалогик анкета тузилди, сўнгра ушбу беморлар қон намуналаридан молекуляр тадқиқотлар ўтказиш учун ДНК ажратиб олинди. ДНК экстракцияси Россиянинг ООО “НекстБио” фирмаси “Ампли-Прайм-РИБО-преп” тўплами ёрдамида ишлаб чиқарувчилар кўрсатмасига мувофиқ ажратилди. Олинган ДНК миқдори ва сифати NanoDrop спектрофотометри ёрдамида текширилди. INS генининг rs689 полиморфизмини текшириш учун махсус праймерлар синтезланди ва аллел специфик ПЗР протоколига мувофиқ Step One «Applied Biosystems» (АҚШ) амплификатори ёрдамида текширилди. Амплификациядан сўнг натижаларни кўриш учун 2,5 % агароза гелида электрофорез ўтказилди (1-расм). Тадқиқот натижалари DoctorStat 2013, Version 1.9» дастури ёрдамида статистик ишлов берилди.

Олинган натижалар: INS гени rs689 полиморфизми бўйича назорат ва асосий гуруҳларда генотипларнинг тақсимланиши Харди-Вайнбер мувозанатига мос келди.



1-расм. Диабетик нейропатия беморларида INS гени rs689 полиморфизмининг электрофореограммаси.

Назорат гуруҳида минор Т аллели учраши 19 фоизни, асосий гуруҳда эса 24 фоизни ташкил этди. ДН ривожланишида INS гени rs689 полиморфизмининг учраши частотаси асосий ва назорат гуруҳларидаги натижалар 1 - жадвалда келтирилган.

INS гени rs689 полиморфизмининг А аллели назорат гуруҳида 83,3%, ДН гуруҳда 75,8%ни ташкил этди. Т аллели назорат гуруҳида 16,7%, ДН гуруҳда 24,2% кўрсаткичга эга бўлди. ДН эса назоратга нисбатан 1,4 марта юқори, А/А генотиби устунлик намойиш этди, унинг учраши назорат гуруҳида 69,2%, ДН гуруҳда эса 57,6%га тўғри келди. Назорат гуруҳидаги G/A гетерозигота генотипининг учраши 28,2%, ДН гуруҳда эса 36,3 % ташкил этди. ДН беморларда ушбу А/Т гетерозиготасининг учраши назорат гуруҳи кўрсаткичлардан 1,29 марта кўп учради. INS гени rs689 полиморфизмининг ДН ривожланиш хавфи орасидаги боғлиқлик

натижаларига кўра, ДН ва назорат гуруҳларида аллел ва генотиплар ўзаро таққосланганда мавжуд фарқлар аниқланди (1 - жадвал).

Жадвал 1.

INS гени rs689 полиморфизмининг аллел ва генотиплари учраш частоталари

№	Тадқиқот гуруҳлари	N	Аллелларнинг учраш частотаси				Генотипларнинг учраш частотаси					
			A		T		AA		AT		TT	
			n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
1	Диабетик нейропатия	33	50	75.8	16	24.2	19	57.6	12	36.3	2	6.1
2	Назорат гуруҳи	39	65	83.3	13	16.7	27	69.2	11	28.2	1	2.6

ДН гуруҳда минор Т аллели билан касаллик ривожланиши орасида боғлиқлик борлиги маълум бўлди, шунга кўра, Т аллел ДН гуруҳида нисбий хавф RR=1,45; 95%CI: 0,76–2,80. ташкил этди. ДН гуруҳида генотипларнинг таъсири ўргангилганда Т/Т генотип ташувчиларида касаллик ривожланиш хавфи 2,67 баробар ортади, яъни бунда нисбий хавф RR=2,67; 95%CI: 0,26–27,5. А/Т генотипларда статистик жиҳатдан аҳамиятли натижалар олинмади, бунда RR=1,34; 95%CI: 0,69–2,60; $\chi^2=0,73$; p=0,39.

Шундай қилиб, INS гени rs689 полиморфизмининг диабетик нейропатия гуруҳда Т аллели ва Т/Т генотип ассоциациялари орасида боғлиқлик мавжудлиги аниқланди. Диабетик нейропатия ривожланишини прогнозлашда Т аллели ва Т/Т генотипини генетик маркёр сифатида қўллаш мумкин.

Адабиётлар

1. V. Bansal, J. Kalita, and U.K. Misra: Diabetic neuropathy, p-95, 2005, doi: 10.1136/pgmj.2005.036137

2. I.I. Witzel, H.F. Jelinek, K. Khalaf, S. Lee, A.H. Khandoker, H. Alsafar: Identifying Common Genetic Risk Factors of Diabetic Neuropathies, 2015, doi: 10.3389/fendo.2015.00088
3. M.A. Elafros, H. Andersen, D.L. Bennett, M.G. Savelieff, V. Viswanathan, B.C. Callaghan, E.L. Feldman: Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments, 2022, doi: 10.1016/S1474-4422(22)00188-0
4. C. Politi, C. Ciccacci, C. D'Amato, G. Novelli, P. Borgiani, V. Spallone: Recent advances in exploring the genetic susceptibility to diabetic neuropathy, 2016, doi: 10.1016/j.diabres.2016.08.006
5. C.W. Grote, D.E. Wright: A Role for Insulin in Diabetic Neuropathy, 2016, doi:10.3389/fnins.2016.00581
6. Saatov T.S., Ibragimov Z.Z., Alimov T.R., Ibragimova E.A., Ishankhodjaev T.M., Karimov Kh.Ya., Boboev K.T., Shamansurova Z.M.: Study on insulin gene rs689 polymorphism by means of allele-specific polymerase chain reaction, 2022, <https://doi.org/10.5281/zenodo.7398373>