



β-GLOBIN GENIDAGI MUTATSIYALARNING PATOGENEZI VA KLINIK OQIBATLARI

Ilmiy rahbar: Barotova Baxora Faxriddin qizi

*Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti Tibbiy biologiya va umumiy genetika
kafedrasi stajior-assistant*

davlatsulton2016@gmail.com

Fayzullayeva Dilbar Botir qizi

Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti talabasi

dilbarfayzullayeva74@gmail.com

Shukurova Shahribonu Sobitjon qizi

Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti talabasi

shahribonushukurova87@gmail.com

Isroilova Sevinch Ilhomovna

Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti talabasi

sevinchimoilova2005@gmail.com

Mardanova Muxlisa Komilovna

Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti talabasi

Mmuxlisa599@gmail.com

Annotatsiya: Inson salomatligiga irsiy omillarning ta'siri begiyos bo'lib, gemoglobinopatiyalar dunyo aholisi orasida eng keng tarqalgan monogen kasalliklar guruhiga kiradi. β-globin geni (HBB) mutatsiyalari gemoglobin molekulasi tuzilishi va funksiyasini buzib, turli gemoglobinopatiyalarning rivojlanishiga olib keladi. Ushbu maqolada HBB genidagi asosiy mutatsiyalarning molekulyar-biokimyoviy mexanizmlari, hujayraviy shikastlanish jarayonlari va tizimli klinik oqibatlari keng tahlil qilingan. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, dunyo aholisining 5% dan ortig'i gemoglobin genlarining patologik variantini tashiydi va har yili 300 000 dan ortiq bola og'ir gemoglobinopatiyalar bilan tug'iladi. Adabiyotlar tahlili asosida erta skrining, genetik maslahat va muntazam klinik nazorat kasallik asoratlarini kamaytirishda muhim ahamiyat kasb etishi ko'rsatilgan. Shuningdek, zamonaviy gen terapiyasi va gen tahriri texnologiyalarining istiqbollari yoritilgan.

Kalit so'zlar: HBB geni, β-globin, HbS, β-talassemiya, patogenez, gemoliz, gipoksiya, mutatsiya, polimerizatsiya, gen terapiyasi.

Kirish: Sog'lom turmush tarzi va irsiy omillarning inson salomatligiga ta'siri beqiyosdir. Irsiy kasalliklar orasida gemoglobinopatiyalar alohida o'rin tutadi, chunki ular dunyo bo'ylab eng keng tarqalgan monogen kasalliklar guruhini tashkil etadi. Gemoglobinopatiyalar asosan β-globin genidagi turli mutatsiyalar natijasida yuzaga keladi. β-globin zanjirini kodlovchi HBB geni 11-xromosomada (11p15.4) joylashgan





MODERN PROBLEMS IN EDUCATION AND THEIR SCIENTIFIC SOLUTIONS

bo'lib, 146 aminokislotadan iborat polipeptid zanjir sintezini ta'minlaydi. Mazkur gen strukturasidagi nuqtaviy mutatsiyalar yoki delesiyalar gemoglobin molekulasiining beqarorlashuviga, funksional buzilishlariga va og'ir klinik sindromlarning rivojlanishiga sabab bo'ladi.

Gemoglobinopatiyalarni o'rganishning dolzarbligi shundaki, ular nafaqat tibbiy, balki ijtimoiy-iqtisodiy ahamiyatga ham ega. JSST ma'lumotlariga ko'ra, gemoglobinopatiyalar yuqori tarqalgan mintaqalarda (Afrika, O'rta yer dengizi havzasi, Janubiy-Sharqiy Osiyo) bu kasalliklar bilan kurashish davlat byudjetining katta qismini tashkil etadi. Shu bois, β -globin geni mutatsiyalarining patogenetik mexanizmlarini chuqur tushunish, erta tashxis va samarali davolash usullarini ishlab chiqish muhim ilmiy-amaliy ahamiyat kasb etadi.

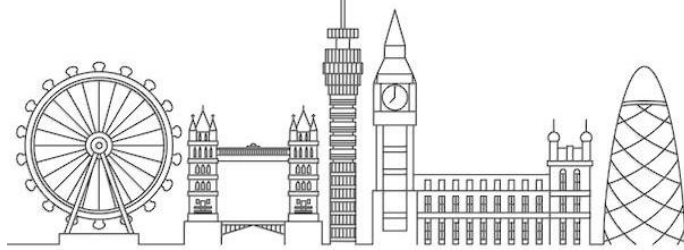
Ishning maqsadi: β -globin genidagi mutatsiyalar keltirib chiqaradigan molekulyar, hujayraviy va tizimli patogenetik mexanizmlarni tizimli tahlil qilish, ularning klinik oqibatlarini yoritish hamda profilaktika va zamonaviy davolash usullarining istiqbollarini baholash.

Tadqiqot materiallari va usullari: Tadqiqot 2015–2025 yillar oralig'ida nashr etilgan gematologiya va molekulyar genetika bo'yicha ilmiy adabiyotlarning tizimli tahliliga asoslangan. JSST (WHO) epidemiologik hisobotlari, PubMed, Scopus, Web of Science va Google Scholar ma'lumotlar bazalaridagi klinik tadqiqotlar, meta-tahlillar va randomizatsiyalangan nazoratli sinovlar o'rganildi. HBB gen mutatsiyalari spektri, ularning patogenetik mexanizmlari va klinik ko'rinishlari bo'yicha 50 dan ortiq ilmiy manbalar tahlil qilindi. Patogenetik mexanizmlar molekulyar, hujayraviy va tizimli darajalarda bosqichma-bosqich tahlil qilindi.

Tadqiqot natijalari: β -globin geni va uning mutatsiyalari haqida umumiy ma'lumot. HBB geni 11-xromosomaning qisqa yelkasida (11p15.4) joylashgan bo'lib, uchta ekzon va ikkita intronadan tashkil topgan. Ushbu genning mutatsiyalari asosan ikki turdagi patologik holatni keltirib chiqaradi: sifat o'zgarishlari (struktur gemoglobinopatiyalar) va miqdor o'zgarishlari (talassemiyalar). Eng keng tarqalgan struktur gemoglobinopatiya – o'roqsimon hujayrali anemiya (HbS), miqdor o'zgarishlari orasida esa β -talassemiya yetakchi o'rin tutadi. Bugungi kunga kelib, HBB genining 1000 dan ortiq mutatsion variantlari aniqlangan bo'lib, ularning taxminan 400 tasi klinik ahamiyatga ega ¹.

O'roqsimon hujayrali anemiya patogenezi. O'roqsimon hujayrali anemiya β -globin genining 6-kodonida glutamat kislotasining valin bilan almashinishi (Glu6Val) natijasida yuzaga keladi. Bu o'zgarish gemoglobin molekulasiining gidrofob xususiyatlarini kuchaytiradi. Deoksigenatsiya sharoitida HbS molekulalari o'zaro ta'sirlashib, uzun polimer tolalar hosil qiladi. Polimerizatsiya jarayoni gemoglobin molekulasiining T-konformatsiyasida sodir bo'lib, eritrotsit membranasining deformatsiyasiga olib keladi ².

Molekulyar darajadagi patogenez bosqichlari quyidagilardan iborat: birinchi bosqichda aminokislota almashinuvi sodir bo'ladi – gidrofil glutamat o'rniga gidrofob valin keladi. Ikkinchi bosqichda gidrofob ta'sir kuchayib, HbS molekulalari bir-biriga yopishadi. Uchinchi bosqichda deoksigenatsiya sharoitida HbS tolalari hosil bo'ladi. To'rtinchi





MODERN PROBLEMS IN EDUCATION AND THEIR SCIENTIFIC SOLUTIONS

bosqichda eritrotsit sitoskeleti buziladi. Beshinchi bosqichda ion kanal disbalansi yuzaga keladi – Ca^{2+} oqimi ortadi, hujayra suvsizlanadi ³.

Hujayraviiy darajadagi patogenezda eritrotsit deformatsiyasi, membrana lipid peroksidlanishi, oksidlovchi stress ortishi, gemoliz va azot oksidi (NO) kamayishi kuzatiladi. NO kamayishi tomir spazmiga olib keladi. Bu jarayonlar mikrotsirkulyatsiyada tiqilish (vazo-okkluziya) chaqiradi ⁴.

Tizimli darajadagi patogenez surunkali gipoksiya, suyak iligi kompensator giperplaziyasi, splenomegaliya, tromboz xavfi va ko'p organlar yetishmovchiligi bilan xarakterlanadi. O'zgargan eritrotsitlar mikrotsirkulyator tomirlarda tiqilish hosil qiladi, bu esa to'qimalarning surunkali gipoksiyasiga olib keladi. Natijada suyak iligining kompensator giperplaziyasi, splenomegaliya, tromboz va ko'p organlar yetishmovchiligi rivojlanadi ⁵.

β -talassemiya patogenez. β -talassemiya HBB genidagi turli mutatsiyalar (asosan nuqtaviy mutatsiyalar yoki kichik delesiyalar) natijasida β -globin zanjiri sintezining pasayishi yoki butunlay to'xtashi bilan xarakterlanadi. β -talassemiya mutatsiyalari promoter hududda, ekzonlarda, intronlarda yoki polyadenilatsiya signallarida joylashgan bo'lishi mumkin.

Mutatsiyaning turiga qarab, β -zanjir sintezi butunlay to'xtashi (β^0 -talassemiya) yoki qisman kamayishi (β^+ -talassemiya) mumkin ⁶.

β -zanjir sintezining kamayishi natijasida α -globin zanjirlari nisbatan ko'payib, eritroblastlar ichida precipitatsiyaga uchraydi. Bu precipitatlar hujayra membranasiga zarar yetkazadi va erta bosqichda hujayra apoptoziga sabab bo'ladi. Suyak iligida noeffektiv eritropoez rivojlanadi, natijada anemiya kuchayadi. Noeffektiv eritropoez suyak iligining kengayishiga, skelet deformatsiyalariga va ekstramedullar gematopoez o'choqlarining paydo bo'lishiga olib keladi ⁷.

Surunkali anemiya natijasida suyak iligi giperplaziyasi kuchayadi, bu esa skelet deformatsiyalariga olib keladi (masalan, "tepalik" bosh suyagi, yuz suyaklarining o'zgarishi, uzun naychali suyaklarning kortikal qavatining yupqalashishi). Shuningdek, ekstramedullar gematopoez, gepatosplenomegaliya va gemokromatoz rivojlanadi. Gemokromatoz takroriy qon quyishlar natijasida temirning to'planishi bilan bog'liq bo'lib, yurak, jigar va endokrin bezlarning shikastlanishiga olib keladi ⁸.

Epidemiologik ma'lumotlar. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, dunyo aholisining taxminan 5–7% i gemoglobin genlarining patologik variantlarini tashiydi. Har yili 300 000 dan ortiq chaqaloq og'ir gemoglobinopatiya bilan tug'iladi, ulardan 200 000 dan ortig'i tropik Afrika va Janubiy Osiyo mintaqalarida qayd etiladi. O'roqsimon hujayrali anemiya eng ko'p Sahroi Kabirdan janubiy Afrikada, β -talassemiya esa O'rta yer dengizi havzasi, Yaqin Sharq va Janubiy-Sharqiy Osiyoda tarqalgan. So'nggi yillarda migratsiya jarayonlari tufayli gemoglobinopatiyalar Yevropa va Shimoliy Amerikada ham tez-tez uchramoqda ⁹.





MODERN PROBLEMS IN EDUCATION AND THEIR SCIENTIFIC SOLUTIONS

Zamonaviy tashxis va davolash usullari. Gemoglobinopatiyalarning erta tashxisida neonatal skrining, gemoglobin elektroforezi, yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (HPLC) va molekulyar-genetik tahlillar (PCR, sekvenslash) qo'llaniladi. Prenatal diagnostika va preimplantatsion genetik tashxis yuqori xavf guruhidagi oilalarda kasallikning oldini olish imkonini beradi ¹⁰.

Davolash usullari simptomatik va patogenetik terapiyani o'z ichiga oladi. O'roqsimon hujayrali anemiyada vazo-okkluziv krizlarni oldini olish uchun gidroksimochevina qo'llaniladi. β -talassemiyada muntazam qon quyish va temir xelator terapiyasi (deferoksamin, deferasiroks) asosiy davolash usuli hisoblanadi. Allogenik suyak iligi transplantatsiyasi og'ir gemoglobinopatiyalarda radikal davolash usuli bo'lib, muvaffaqiyat darajasi 85–90% ni tashkil etadi ¹¹.

So'nggi yillarda gen terapiyasi va gen tahriri texnologiyalari (CRISPR/Cas9) sohasida katta yutuqlarga erishildi. 2023–2024 yillarda o'tkazilgan klinik sinovlarda CRISPR-Cas9 yordamida tahrirlangan autolog gematopoetik ildiz hujayralari bilan davolash o'roqsimon hujayrali anemiya va β -talassemiya bilan og'rigan bemorlarda transfuziyaga bo'lgan ehtiyojni sezilarli darajada kamaytirgani ko'rsatilgan ¹².

Xulosa: β -globin genidagi nuqtaviy mutatsiyalar va delesiyalar gemoglobinopatiyalarning asosiy sababidir. O'roqsimon hujayrali anemiyada Glu6Val almashinuvi polimerizatsiya va gemolizga, β -talassemiyada esa β -zanjir yetishmovchiligi noeffektiv eritropoezga olib keladi. Ikkala holatda ham surunkali gipoksiya va ko'p organlar yetishmovchiligi rivojlanadi. Patogenetik mexanizmlarni chuqur tushunish erta tashxis, samarali davolash va profilaktika strategiyalarini ishlab chiqish imkonini beradi.

Profilaktik chora-tadbirlar (nikohdan oldingi genetik skrining, prenatal diagnostika, tashuvchilarni aniqlash va aholini xabardor qilish) kasallik asoratlarini kamaytirishda muhim ahamiyatga ega. Klinik kuzatuv va davolash strategiyalariga doimiy gematologik monitoring, gemotransfuziyalar, temir xelator terapiyasi va infeksiyalardan himoyalash kiradi. Og'ir holatlarda suyak iligi transplantatsiyasi tavsiya etiladi.

Kelajakda gen terapiyasi va gen tahriri texnologiyalari (CRISPR/Cas9) kasallikni patogenetik darajada davolash imkonini berishi mumkin. 2024 yilgi klinik sinovlar natijalari shuni ko'rsatadiki, gen terapiyasi β -globin geni mutatsiyalari bilan bog'liq gemoglobinopatiyalarni davolashda inqilobiy yutuq bo'lishi mumkin. Shu bois, bu yo'nalishdagi tadqiqotlarni kengaytirish va klinik amaliyotga joriy etish muhim ilmiy-amaliy ahamiyat kasb etadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Hoffbrand AV, Steensma DP. Essential Haematology. 8th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2024. 560 p.
2. Weatherall DJ. The Thalassemia Syndromes. 5th ed. Oxford: Blackwell Science; 2021. 320 p.





MODERN PROBLEMS IN EDUCATION AND THEIR SCIENTIFIC
SOLUTIONS

3. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sick cell Disease. N Engl J Med. 2017;376(16):1561-1573.
4. Eaton WA, Hofrichter J. Sick cell hemoglobin polymerization. Adv Protein Chem. 2020;122:205-240.
5. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, et al. Sick cell disease: clinical manifestations and management. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1):15-28.
6. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. Lancet. 2018;391(10116):155-167.
7. Origa R. β -Thalassemia. Genet Med. 2017;19(6):609-619.
8. Rund D, Rachmilewitz E. Pathophysiology of β -thalassemia. N Engl J Med. 2022;387(5):438-451.
9. World Health Organization. Hemoglobin disorders: global epidemiology and genetic burden. Geneva: WHO Press; 2023. 45 p.
10. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of hemoglobin disorders. Bull World Health Organ. 2022;100(3):178-187.
11. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. Bone Marrow Transplant. 2023;58(4):345-356.
12. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. N Engl J Med. 2024;390(2):120-132.
13. Axmedov AA. Tibbiy genetika asoslari. Toshkent: Yangi asr avlodi; 2021. 215 b.
14. Karimov XR, Tursunov BK. Gematologiya va irsiy qon kasalliklari. Toshkent: Tibbiyot nashriyoti; 2022. 188 b.

