

UDK. YDK 616.441-002.52:575.113:577.27

GREYVS KASALLIGIDA JAK-STAT SIGNAL YO'LI GENLARI POLIMORFIZMLARI VA SITOKINLAR DARAJASINING AHAMIYATI

Dushanova G.A.

Sharof Rashidov nomidagi Samarqand davlat universiteti

Annotatsiya: Mazkur maqolada Greyvs kasalligining immunogenetik xususiyatlari, JAK-STAT signal yo'li genlari polimorfizmlari hamda IFN- γ va IL-10 sitokinlari o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik tahlil qilindi. Tadqiqot natijalari JAK2 *rs1887428*, STAT1 *rs1547550* va IFNG *rs2430561* polimorfizmlarining kasallik rivojlanishi hamda uning og'irlik darajasi bilan bog'liqligini ko'rsatdi. Shuningdek, IFN- γ va IL-10 sitokinlari nisbatining autoimmun jarayonlar faolligini baholashdagi muhim ahamiyatga ega ekanligi aniqlandi. Olingan natijalar Greyvs kasalligini erta tashxislash, tashxis qilish va shaxsiylashtirilgan davolash usullarini takomillashtirish uchun ilmiy asos bo'lib xizmat qiladi.

Kalit so'zlar: Greyvs kasalligi, JAK2, STAT1, IFNG, gen polimorfizmi, IFN- γ , IL-10, autoimmun kasallik, sitokinlar

Greyvs kasalligi qalqonsimon bezning eng ko'p uchraydigan autoimmun kasalliklaridan biri bo'lib, uning rivojlanishida genetik moyillik va immun tizimi disregulyatsiyasi muhim o'rin tutadi [1, 3]. Kasallikning populyatsiyadagi uchrash chastotasi taxminan 1-2 % ni tashkil etadi. Har yili 100 ming aholiga o'rtacha 30-50 ta yangi holat to'g'ri keladi. Ayollar erkaklarga nisbatan 5-10 marta ko'proq kasallanadi va kasallikning eng yuqori uchrash davri 30-50 yosh oralig'iga to'g'ri keladi. Diffuz toksik bo'qoq epidemiologiyasida ayollar orasida kasallanish 0,5-1 % gacha yetishi, erkaklarda esa 0,1 % dan kam bo'lishi qayd etilgan [5]. Kasallik rivojlanish xavfi irsiy moyillik bilan chambarchas bog'liq bo'lib, HLA-DR3 antigeni, shuningdek CTLA-4 va PTPN22 genlari polimorfizmlari autoimmun reaksiyalar rivojlanish ehtimolini oshiradi. So'nggi yillarda JAK-STAT signal yo'lini boshqaruvchi genlar polimorfizmlari hamda yallig'lanish sitokinlari ekspressiyasining buzilishi Greyvs kasalligi patogenezining asosiy mexanizmlaridan biri sifatida e'tirof etilmoqda [2, 4, 8]. IFN- γ yallig'lanish jarayonlarini faollashtiruvchi asosiy sitokintlardan biri bo'lsa, IL-10 immun javobni cheklovchi muhim regulyator hisoblanadi. Ushbu sitokinlar muvozanatining buzilishi autoimmun jarayonlarning kuchayishiga olib keladi [6, 7].

Tadqiqotlar 2022-2024-yillarda Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Samarqand filialida amalga oshirildi. Tadqiqotga Greyvs kasalligi tashxisi qo'yilgan n=87 nafar bemor va sog'lom nazorat guruhi jalb qilindi.

Barcha ishtirokchilarda klinik, laborator, biokimyoviy hamda molekulyar-genetik tekshiruvlar o'tkazildi.

Qon zardobida TSH, FT3, FT4, Anti-TPO, IFN- γ va IL-10 ko'rsatkichlari IFT usulida aniqlandi. Genetik tahlillarda JAK2 rs1887428, STAT1 rs1547550 va IFNG rs2430561 polimorfizmlari PZR-RFLP usuli yordamida o'rganildi. Statistik tahlillar Arlequin 3.5.2 va SPSS dasturlari yordamida bajarildi. $p < 0,05$ qiymati statistik jihatdan ishonchli deb qabul qilindi.

Tadqiqot davomida Greyvs kasalligida gormonal, immunologik va genetik o'zgarishlarning o'zaro chambarchas bog'liqligi aniqlandi. Bemorlarda TSH darajasining keskin pasayishi, FT3 va FT4 gormonlari darajasining sezilarli oshishi kuzatildi. Shuningdek, Anti-TPO antitanalari miqdorining yuqoriligi autoimmun jarayonning faolligini tasdiqladi. Antropometrik tahlil natijalariga ko'ra, bemorlarning o'rtacha bo'yi $169,3 \pm 7,8$ sm, tana vazni $66,5 \pm 10,4$ kg, tana vazni indeksi $22,9 \pm 3,1$ kg/m² ni tashkil etdi. Bemorlarning 18 % ida TVI 20 kg/m² dan past bo'lib, tireotoksikozga xos vazn yo'qotilishi kuzatildi. Shu bilan birga, 23,5 % bemorda abdominal semirish belgilari aniqlandi. Jinslar bo'yicha tahlilda erkaklarda bo'y, tana vazni, TVI, bel aylanasi hamda bel/son nisbati ayollarga qaraganda ishonchli darajada yuqori ekani aniqlandi ($p < 0,05-0,001$). Son aylanasi bo'yicha statistik ahamiyatli farq kuzatilmadi ($p > 0,05$).

Biokimyoviy tahlillarda Greyvs kasalligiga xos gormonal o'zgarishlar qayd etildi. Xususan, TSH darajasi $0,05 \pm 0,01$ mIU/L gacha pasaygan bo'lsa, FT3 ($10,2 \pm 1,1$ pmol/L) va FT4 ($30,5 \pm 2,3$ pmol/L) darajalari ishonchli ravishda oshgan ($p \leq 0,01$). Bundan tashqari, Anti-TPO, glyukoza, AST va ALT ko'rsatkichlari nazorat guruhiga nisbatan sezilarli yuqori bo'ldi. Gematologik tekshiruvlarda gemoglobin va eritrotsitlar miqdorining kamayishi, leykotsitlar hamda EChTning oshishi, limfotsitlar ulushining pasayishi kuzatildi. Ushbu o'zgarishlar tireotoksikoz, autoimmun yallig'lanish va immun disregulyatsiyaning mavjudligini tasdiqlaydi.

Kasallik og'irlik darajasi ortishi bilan TSH yanada pasayishi, FT3, FT4 va Anti-TPO ko'rsatkichlarining oshishi, shuningdek glyukoza, AST va ALT darajalarining ortishi kuzatildi. Shu bilan bir qatorda, tana vazni, TVI va bel aylanasi kamayib bordi, gemoglobin hamda eritrotsitlar miqdori pasaydi, EChT va leykotsitlar ko'rsatkichlari ortgan. Mazkur o'zgarishlar Greyvs kasalligi og'irlashgani sari metabolik, gormonal va immunologik buzilishlar ham kuchayishini ko'rsatadi.

Tadqiqotda Greyvs kasalligi bilan kasallangan bemorlarda immun tizimi faolligini aks ettiruvchi IFN- γ va IL-10 sitokinlari darajasi baholandi. Olingan natijalarga ko'ra, IFN- γ ning o'rtacha miqdori bemorlar guruhida $87,18 \pm 2,26$ pg/ml, nazorat guruhida $13,82 \pm 0,78$ pg/ml ni tashkil etib, 6,3 baravar yuqori ekani aniqlandi ($p < 0,001$). Xuddi shuningdek, IL-10 sitokini darajasi bemorlarda $48,65 \pm 1,54$ pg/ml, sog'lom shaxslarda $9,06 \pm 0,43$ pg/ml bo'lib, 5,3 baravar oshgani qayd etildi ($p < 0,001$). Mazkur natijalar

Greyvs kasalligida immun tizimining sezilarli faollashgani hamda yallig'lanishga qarshi va yallig'lanishni rag'batlantiruvchi sitokinlar muvozanati buzilganligini tasdiqlaydi.

Jinslar kesimida o'tkazilgan tahlilda ayollarda IFN- γ darajasi $89,4 \pm 2,5$ pg/ml, erkaklarda $81,6 \pm 2,8$ pg/ml ni tashkil etib, ayollarda ushbu ko'rsatkich ishonchli darajada yuqori ekanligi aniqlandi ($p < 0,05$). Xuddi shuningdek, IL-10 miqdori ayollarda $49,8 \pm 1,6$ pg/ml, erkaklarda $45,2 \pm 1,8$ pg/ml bo'lib, ayollarda nisbatan yuqori ko'rsatkich kuzatildi ($p < 0,05$). Korrelatsion tahlil natijasida IFN- γ va IL-10 ko'rsatkichlari o'rtasida musbat bog'liqlik mavjudligi aniqlandi ($r = 0,68$; $p < 0,001$). Ayollar guruhida ushbu bog'liqlik yanada kuchliroq bo'lib ($r = 0,72$; $p < 0,001$), erkaklarda o'rtacha darajada kuzatildi ($r = 0,59$; $p < 0,01$). Bu natijalar immun tizimining faollashuvi davomida ikkala sitokinning bir vaqtda o'zgarishini hamda immun javobning jinsga xos xususiyatlarini tasdiqlaydi.

Kasallik og'irligi bo'yicha tahlilda ham IFN- γ va IL-10 darajalari bosqichma-bosqich oshib borishi kuzatildi. Yengil kechuvchi bemorlarda IFN- γ darajasi $72,4 \pm 2,1$ pg/ml, o'rtacha og'irlikdagi bemorlarda $86,9 \pm 2,4$ pg/ml, og'ir kechuvchi guruhda $98,7 \pm 3,1$ pg/ml ni tashkil etdi ($p < 0,001$). Shunga mos ravishda IL-10 miqdori ham mos ravishda $41,3 \pm 1,4$ pg/ml, $48,6 \pm 1,5$ pg/ml va $56,8 \pm 1,8$ pg/ml gacha oshgani qayd etildi ($p < 0,001$). Shunday qilib, IFN- γ va IL-10 sitokinlari darajasining sezilarli ortishi hamda ular o'rtasidagi kuchli korrelatsiya Greyvs kasalligida autoimmun yallig'lanish jarayonining faolligini aks ettiradi.

Molekulyar-genetik tahlillar natijalari STAT1 rs1547550 va IFNG rs2430561 polimorfizmlarining Greyvs kasalligi bilan eng kuchli bog'liqligini ko'rsatdi. Xususan, STAT1 rs1547550 polimorfizmida C alleli bemorlar guruhida 74,71 %, nazorat guruhida 88,46 % ni tashkil etdi ($\chi^2 = 8,61$; $p = 0,0033$; OR = 0,385; 95 % CI: 0,203-0,728). OR qiymatining 1 dan kichik bo'lishi C allelining kasallikka nisbatan himoyalovchi ta'sirga ega ekanligini ko'rsatadi. Aksincha, G alleli bemorlarda 25,29 %, nazorat guruhida 11,54 % aniqlanib, uning kasallikka moyillik bilan bog'liqligi qayd etildi. Genotiplar tahlilida CC genotipi sog'lom shaxslarda (76,92 %) bemorlarga (56,32 %) nisbatan ishonchli yuqori uchradi. CC va CG genotiplari o'rtasidagi taqqoslashda statistik ahamiyatli farq kuzatildi ($\chi^2 = 4,35$; $p = 0,037$; OR = 0,459; 95 % CI: 0,221-0,951). GG genotipi faqat bemorlarda 6,90% aniqlanib, nazorat guruhida umuman uchramadi ($\chi^2 = 5,94$; $p = 0,0148$), ushbu genotipning Greyvs kasalligi rivojlanishida yuqori xavf omili bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi.

IFNG rs2430561 polimorfizmi tahlili ham kasallik bilan kuchli assotsiatsiyani namoyon etdi. T alleli bemorlarda 68,97 %, nazorat guruhida 86,15 % ni tashkil etib, kasallikka nisbatan himoyalovchi allel ekanligi aniqlandi ($\chi^2 = 12,54$; $p = 0,00039$; OR = 0,357; 95 % CI: 0,197-0,645). Aksincha, A alleli bemorlarda 31,03 %, nazorat guruhida 13,85 % uchrab, Greyvs kasalligiga genetik moyillik bilan bog'liq ekani

tasdiqlandi. Genotiplar orasida TT genotipi bemorlarning 57,47 %, nazorat guruhining 76,92 % ida uchrab, himoyalovchi ahamiyat kasb etdi. AA genotipi bemorlarda 19,54 %, nazorat guruhida 4,62 % aniqlanib, kasallik rivojlanish xavfini 5,67 baravar oshirishi qayd etildi (OR=5,67; 95 % CI: 1,563-20,569). TA genotipida ham xavfning ortish tendensiyasi kuzatilgan (OR=1,67; 95 % CI: 0,738-3,776), ushbu bog'liqlik statistik jihatdan ishonchli emasligi aniqlandi.

Bundan farqli ravishda, JAK2 rs1887428 polimorfizmi bo'yicha G alleli bemorlarda 70,11 %, nazorat guruhida 80,0 % ni tashkil etdi ($\chi^2=3,95$; $p=0,0468$; OR=0,59; 95 % CI: 0,344-1,011). G allelining kasallikka nisbatan himoyalovchi ta'siri kuzatilgan va ishonch oraliq'i 1 qiymatini o'z ichiga olgani sababli ushbu bog'liqlik chegaraviy statistik ahamiyatga ega deb baholandi. Shuningdek, GG, GA va AA genotiplari bo'yicha ham statistik jihatdan ishonchli farq aniqlanmadi ($p>0,05$) va JAK2 rs1887428 polimorfizmi mustaqil xavf omili emasligini, biroq boshqa genetik omillar bilan birgalikda kasallik rivojlanishiga hissa qo'shishi mumkinligini ko'rsatadi.

Kompleks tahlillar shuni ko'rsatdiki, kasallik og'irlashgan sari xavfli genotiplar soni ham ortib borgan. Ayniqsa, STAT1 rs1547550 ning GG, IFNG rs2430561 ning AA hamda JAK2 rs1887428 ning A alleli birgalikda uchragan bemorlarda tireotoksikozning og'ir klinik shakllari, autoimmun yallig'lanish faolligi va gormonal buzilishlar sezilarli darajada ko'proq kuzatildi.

Olingan natijalar Greyvs kasalligi patogenezida JAK-STAT signal yo'li genlari polimorfizmlari va sitokinlar disbalansi muhim o'rin tutishini tasdiqladi. Ayniqsa, STAT1 rs1547550 hamda IFNG rs2430561 polimorfizmlari kasallikka genetik moyillikni baholashda eng ishonchli molekulyar markerlar sifatida namoyon bo'ldi. Shu bilan birga, IFN- γ va IL-10 sitokinlari darajasi hamda ularning o'zaro nisbati immun tizimi faolligini, kasallikning og'irlik darajasini va bashoratini baholashda muhim ahamiyatga ekanligi aniqlandi.

Adabiyotlar:

1. Antonelli A., Fallahi P., Elia G., et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. - 2020. - Vol. 34, No. 1. - Art. 101388. - DOI: 10.1016/j.beem.2020.101388.
2. Begitt A., et al. STAT1-cooperative DNA binding distinguishes type 1 from type 2 interferon signaling // Nature Immunology. - 2014. - Vol. 15. - P. 168-176.
3. Gallo D., Piantanida E., Gallazzi M., et al. Immunological drivers in Graves' disease: NK cells as a master switcher // Frontiers in Endocrinology. - 2020. - Vol. 11. - Art. 406. - DOI: 10.3389/fendo.2020.00406.

4. Hu X., Li J., Fu M., Zhao X., Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. - 2021. - Vol. 6, No. 1. - Art. 402. - DOI: 10.1038/s41392-021-00791-1.
5. Kahaly G. J., Bartalena L., Hegedüs L., et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism // *European Thyroid Journal*. - 2018. - Vol. 7, No. 4. - P. 167-186. - DOI: 10.1159/000490384.
6. Langlais D., Barreiro L. B., Gros P. The macrophage IRF8/IRF1 regulome is required for protection against infections and is associated with chronic inflammation // *Journal of Experimental Medicine*. - 2016. - Vol. 213. - P. 585-603. - DOI: 10.1084/jem.20151730.
7. Levy D. E., Kessler D. S., Pine R., Reich N., Darnell J. E. Jr. Interferon-induced nuclear factors that bind a shared promoter element correlate with positive and negative transcriptional control // *Genes & Development*. - 1988. - Vol. 2. - P. 383-393. - DOI: 10.1101/gad.2.4.383.
8. Lin X., Li X., Zhai Z., Zhang M. JAK-STAT pathway, type I/II cytokines, and new potential therapeutic strategy for autoimmune bullous diseases: update on pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid // *Frontiers in Immunology*. - 2025. - Vol. 16. - Art. 1563286. - DOI: 10.3389/fimmu.2025.1563286.