

ПРОГЕСТЕРОН РЕЦЕПТОРЛАРИНИНГ ГЕНИТАЛ ПРОЛАПСНИНГ ҲАР ХИЛ ТУРЛАРИГА ТАЪСИР ҚИЛИШ МЕХАНИЗМИ

Н. Р. Насимова

Самарқанд давлат тиббиёт университети, Самарқанд, Ўзбекистон

Таянч сўзлар: генитал пролапс, прогестерон рецепторлари, полиморфизм, ген, PGR (rs1042838), частота, аллель, генотип, ташувчилар.

Ключевые слова: пролапс гениталий, рецептор прогестерона, полиморфизм, ген, PGR (rs1042838), частота, аллель, генотип, носительства.

Key words: genital prolapse, progesterone receptor, polymorphism, gene, PGR (rs1042838), frequency, allele, genotype, carriers.

Ушбу мақола уланишлар ҳақида гапиради прогестерон рецепторлари PGR (rs1042838) ген полиморфизми ассоциацияси мавжудлиги ўрганилди. Генининг полиморфизми PGR (rs1042838) стандарт ПЦР ёрдамида ДНК намуналарини таҳлил қилиш орқали баҳоланди. Полиморфик прогестерон рецепторлари гени пгр (rs1042838) аллеллари ва генотипларининг частота тақсимоотидаги хусусиятларни аниқлаш бўйича кенг қамровли таҳлил натижалари тос бўшлиғи етишмовчилиги билан genital пролапснинг турли шакллари бўлган аёллар орасида статистик жиҳатдан сезиларли ўсиш мавжудлигини кўрсатди. ривожланиш хавфи, шунингдек, ривожланиш тенденцияси. ноқулай аллеллар ва ўрганилаётган генининг генотиплари ташувчилари орасида касалликнинг кучайиши хавфини оширинг.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ РЕЦЕПТОРА ПРОГЕСТЕРОНА НА РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ

Н. Р. Насимова

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

В данной статье говорится о связи рецептора прогестерона PGR (rs1042838) среди женщин с различными формами пролапса гениталий. Оценку полиморфизма гена PGR (rs1042838) производили с помощью анализа образцов ДНК посредством стандартной ПЦР. Результаты комплексного анализа по определению особенностей в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного гена рецептора прогестерона PGR (rs1042838) среди женщин с различными формами пролапса гениталий при несостоятельности тазового дна, показали наличие статистически достоверного повышения риска развития, а также тенденции к повышению риска утяжеления течения заболевания среди носителей неблагоприятных аллеля и генотипов исследованного гена.

MECHANISM OF ACTION OF THE PROGESTERONE RECEPTOR ON DIFFERENT TYPES OF GENITAL PROLAPSE

N. R. Nasimova

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

This article is devoted to connections progesterone receptor gene PGR (rs1042838) among women with various forms of genital prolapse. The polymorphism of the PGR gene (rs1042838) was assessed by analyzing DNA samples by PCR standard. The results of a comprehensive analysis of determining the features in the distribution of frequencies of alleles and genotypes of the polymorphic gene of the progesterone receptor PGR (rs1042838) among women with various forms of genital prolapse with pelvic floor insufficiency showed a statistically significant increase in the risk of development, as well as a trend towards an increase in the risk of worsening the course of the disease among carriers of unfavorable alleles and genotypes of the studied gene.

Долзарблиги. Қин тушиши (ҚТ) - бу барча ёшдаги аёлларнинг ҳаёт сифатига катта таъсир кўрсатадиган кенг тарқалган касаллик [1,3,6]. Маълумки, патологиянинг ривожланиши чаноқ бўшлиғи компонентининг тузилишидаги нуқсонлар билан боғлиқ бўлиб, бу бачадон, сийдик пуфаги ва тўғри ичакнинг тушишига олиб келади [4,5,7].

Замонавий маълумотлар шуни кўрсатадики, ҚТ мультифакториал касаллик бўлиб, унинг шаклланишида экологик ва генетик омиллар иштирок этади [8, 10]. Энг кенг тарқалган экологик хавф омилларига ёш, тана массаси индекси ва қорин бўшлиғи босимининг сурункали кўтарилиши, генетик хавф омилларига эса бир қатор генлар тузилишидаги мутацион ўзгаришлар киради [2, 5, 8, 9].

Шу муносабат билан прогестерон рецепторлари (rs1042838) полиморфик гени ҚТ курсининг ривожланиши ва кучайишида алоҳида қизиқиш уйғотади.

Материаллар ва усуллар. Тадқиқот Ўзбекистон Республикасида яшовчи 171 нафар (ўртача ёши 28 ва 65 ёш) аёллар иштирокида ўтказилди. Танланган когортадан 84 аёлга (1-беморларнинг асосий гуруҳи) 3-сонли туғруқ мажмуаси ва 2018 йилдан 2023

йилгача "шифокор Шифо бахт" (Самарқанд) хусусий клиникасида ўтказилган текширув натижасида кин тушиши ташҳиси қўйилди. Қолган 87 аёл соғлом эди (5-соғлом назорат гуруҳи). Жинсий пролапси бўлган аёлларнинг асосий гуруҳи, оғирлигига қараб, уч гуруҳга бўлинади: 2 (n=28) энгил билан, 3 (n=39) ўртача оғирлик билан ва 4 (n=17) оғир касаллик тарихи билан таққосланадиган ёш ва жинс РА беморларнинг умумий гуруҳи. Молекуляр генетик тадқиқотлар Республика ихтисослаштирилган Гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг (Ўзбекистон Республикаси, Тошкент) тиббий генетика лабораторияси базасида олиб борилди. Умумий қабул қилинган процедурага мувофиқ, ДНК қон лейкоцитларидан ажратилган. Шу билан бирга, амалий биосистемалар 2720 тизими (АҚШ) ёрдамида Литеч тест тизимлари (Россия) ёрдамида PGR генининг (rs1042838) таҳлили (SNP-ПЦР) амалга оширилди. Натижаларни математик таҳлил қилиш «OpenEpi 2009, Version 9.3». дастури ёрдамида амалга оширилди.

Натижалар ва муҳокама. Прогестерон рецепторлари PGR (rs1042838) полиморфик гени учун кузатилган (Но) генотипик частоталар (G/G, G/T ва T/T) тарқалишининг Харди-Вайнберга (РХВ)генгласига мувофиқ қўйилган (Хе) частоталарига мувофиқлигини таҳлил қилиш. ҚТ (n=84) ва соғлом (n=84) беморлар, биз РХВ (p>0.05) ўз ёзишмалар қилди. Прогестерон рецепторлари PGR (rs1042838) полиморфик гени учун аллелик ва генотипик вариантларни ташиш хусусиятларини ўрганиш соғлом аёллар гуруҳида (n=87) асосий (Г) ва заифлашган (т) аллеллар мос равишда 93,7%/163 ва 6,3%/11 ҳолларда қайд этилган. Шу билан бирга, худди шу гуруҳда фақат асосий (G/G – 87.4%/76) ва гетерозиготли (G/T – 12.6%/11) генотип вариантларини ташиш ҳолатлари қайд этилган. Генотипнинг mutant шакли соғлом аёллар орасида аниқланмаган (0,0%/0) (1-жадвал).

ҚТ билан касалланган аёлларнинг асосий 1-гуруҳида (n=84) соғлом назорат гуруҳига нисбатан асосий G аллелининг частотаси 85,7%/144 гача пасайган, заифлашган T аллелининг частотаси сезиларли даражада ошган 14,3%/24 гача. Бундан ташқари, у асосий гуруҳда ҚТ билан аёллар орасида гетерозигот G/T генотип частотаси ортиши билан, 75,0%/63 учун асосий G/G генотип частотаси камайиши бор эди, деб таъкидлаш муҳим эмас 21,4%/18 ҳолларда рўйхатга билан заифлашган T/T генотипини 3,6%/3 ҳолатда ташиш.

Прогестерон рецепторлари гени PGR (rs1042838) полиморфизмининг аллелик ва генотипик вариантлари частоталарининг тарқалиш табиатини ўрганиш ҚТ билан 2-гуруҳда касалликнинг энгил оғирлиги (n= 28), бошқа барча гуруҳлар билан солиштирганда, биз асосий аллелнинг энг паст частотасини топдик (G– 83,9%/47) ва аксинча, заифлашган аллелнинг энг юқори частотаси (T–16,1%/9). Бундан ташқари, бу гуруҳда, агар асосий (G/G) генотипнинг частотаси 75,0% / 21 бўлса, унда заифлашган вариантнинг частотаси (T/T) 7,1%/2 га ошди ва гетерозиготли генотип частотасининг энгил ўсиши билан (G/T17,9% гача%/3).

Ўртача оғирликда (n=39) билан ҚТ билан аёллар гуруҳида асосий (G) ва заифлашган аллел (T) частоталари 87,2%/68 ва 12,8%/10, асосий (Г/Г) ва гетерозигот (G/T)) генотиплари аниқланди 74,4%/29 ва 25,6%/10 аёлларда. Худди назорат гуруҳидаги каби, 3-гуруҳда

1 жадвал.

Прогестерон рецепторлари генида rs1042838 полиморфизмининг аллеллари ва генотиплари частоталарининг PGR қин пролапси бўлган беморлар гуруҳларида ва соғлом одамларда тақсимланиши

Гуруҳ	Аллели				Генотипы					
	G		T		G/G		G/T		T/T	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Беморларнинг 1-асосий гуруҳи ҚТ, n=84	144	85.7	24	14.3	63	75.0	18	21.4	3	3.6
Энгил оғирликдаги беморларнинг 2-гуруҳи ҚТ, n=28	47	83.9	9	16.1	21	75.0	5	17.9	2	7.1
Ўртача оғирликдаги беморларнинг 3-гуруҳи ҚТ, n=39	68	87.2	10	12.8	29	74.4	10	25.6	0	0.0
Оғир оғирликдаги беморларнинг 4-гуруҳи ҚТ, n=17	29	85.3	5	14.7	13	76.4	3	17.7	1	5.9
5-чи-соғлом назорат гуруҳи, n=87	163	93.7	11	6.3	76	87.4	11	12.6	0	0.0

текширилганлар орасида Т/Т генотипининг мутация шакли мутлақо аниқланмаган (0,0%/0).

Ва ниҳоят, прогестерон рецепторлари гени PGR (rs1042838) полиморфизми учун аллел ва генотип частоталарининг тарқалиш натижаларини ҚТ (n=4) 4-гуруҳ аёллари орасида таҳлил қилиш, яъни. касалликнинг оғир оғирлиги билан қиёсий жиҳатдан соғлом назорат билан биз касалликнинг пасайишини кўрамиз. асосий аллел (G) ва генотип (G/ G) частоталари мос равишда 85,3%/29 ва 76,4%/13 ҳолатларгача. Бундан ташқари, ушбу беморлар гуруҳида гетерозиготли G/Т генотипининг частотаси 17,7%/3 гача ошиши кузатилди ва 5,9%/1 ҳолларда mutant Т/Т генотипларини ташиш аниқланди.

Прогестерон рецепторлари генининг PGR (rs1042838) полиморфизми учун аллеллар ва генотипларни ташиш ўртасидаги соғлом гуруҳга (n=84) нисбатан ҚТ (n=87) бўлган 1042838 -асосий аёллар гуруҳида топилган фарқлар даражасини баҳолаш, заифлашган аллел учун статистик жиҳатдан муҳим фарқ топилди. Беморлар гуруҳида 2,5 марта (14,3% қарши 6,3 томонидан соғлом гуруҳда деб ошди $\chi^2=5,9$; P=0,03; OR=2,5; 95% CI: 1,19 – 5,12).

Шу билан бирга, гуруҳлар ўртасидаги асосий G/G генотипини ташишдаги фарқлар бирликка (75,0% га нисбатан 87,4; $\chi^2=4,3$; P=0,05; OR=0,4; 95% CI: 0,2 – 0,96) гетерозигота вариант генотипи G/Т улушининг ортиши тенденцияси билан эришмади. Беморлар гуруҳида деярли 2 барабар юқори бўлган т (21,4% га қарши 12,6; $\chi^2 = 2,3$; P=0,2; OR=1,9; 95% CI: 0,84 – 4,24)

Шундай қилиб, прогестерон рецепторлари генининг PGR (rs1042838) полиморффик локусини ПГ билан оғриган беморларнинг асосий 1-гуруҳи ва соғлом аёллар ўртасида тақсимлашда биз заифлашган т аллели ташувчилари орасида касаллик ривожланиш хавфи сезиларли даражада ошганлигининг далилларини топдик. 2,5 барабар ($\chi^2=5,9$; P=0,03) ва G/Т генотипининг гетерозигот вариантини деярли 2 барабар оширганда ПГ ривожланиш хавфини ошириш тенденцияси ($\chi^2=2,3$; P=0,2). Буларнинг барчасига қўшимча равишда, соғлом аёллар орасида умуман аниқланмаган Т/Т mutant генотип ташувчиларида қин пролапси хавфининг ошишини таъкидлаш муҳимдир (3,6% га қарши 0,0%).

Бинобарин, полиморф прогестерон рецепторлари гени PGR (rs1042838) қин пролапсани ривожланиш хавфи ортиши билан боғлиқ ва бу бизга уни касалликнинг генетик башоратчиси ва белгиси сифатида аниқлаш имконини беради.

Прогестерон рецепторлари PGR (rs1042838) полиморффик генининг аллеллари ва генотипларини ташишда ПГ (n = 2) нинг энгил зўравонлиги бўлган беморларнинг 28-гуруҳида соғлом аёллар билан солиштирганда, заифлашган т аллелини ташишда статистик жиҳатдан сезиларли фарқ топилди, частота. қайси беморлар орасида ошди 2,8 марта (16,1% қарши 6,3%; $\chi^2=5,1$; P=0,03; OR=2,8; 95% CI: 1.14 – 7.03).

Шундай қилиб, прогестерон рецепторлари гени PGR (rs1042838) полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини ташишдаги фарқларнинг статистик таҳлили соғлом назоратларга нисбатан оғир genital пролапсаси бўлган беморлар гуруҳлари ўртасида заифлашган Т аллелининг ҚТ ривожланиш хавфини 2,6 барабар оширишга қўшган ҳиссасини аниқлади ($\chi^2.=2.8$; P=0.1).

Прогестерон рецепторлари гени PGR (rs1042838) полиморфизмининг genital пролапсанинг кучайишидаги ноқулай аллелик ва генотипик вариантларининг ҳиссасини ўрганиш учун биз энгил, ўртача ва оғир ҚТ билан оғриган беморлар гуруҳлари ўртасида қиёсий таҳлилларни ўтказдик.

Прогестерон рецепторлари гени PGR (rs1042838) полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг частоталарини тақсимлашда ўртача ва оғир зўравонликка эга бўлган аёллар ўртасидаги қиёсий таҳлил яна ўрганилган аёллар гуруҳлари ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқларнинг йўқлигини кўрсатди (а аллели учун-12,81% ва 14,7%; $\chi^2=0,1$; P =0,8; OR=0,9; 95% CI: 0,27-2,71; генотип G/G учун – 74,4% га нисбатан 76,5%; $\chi^2<3.84$; P=0.9; OR=0.9; 95%CI: 0.24-3.38; для генотипа G/A – 25.6% против 17.6%; $\chi^2=0.4$; P=0.6; OR=1.6; 95%CI: 0.38-6.73).

Бинобарин, прогестерон рецепторлари гени PGR (rs1042838) полиморфизмининг энгил, ўртача ва оғир ҚТ билан оғриган беморлар гуруҳлари ўртасидаги genital пролапсанинг оғирлигидаги ноқулай аллел ва генотипик вариантларининг ҳиссасини ўрганиш учун ўтказилган статистик тадқиқотлар шуни аниқлашга имкон берди. ноқулай аллел ва генотипик вариантлар бир хил ўрин ўйнаши мумкин. ҳам энгил, ўртача ва оғир genital пролапсанинг ривожланиши.

Хулоса. Прогестерон рецепторлари PGR (rs1042838) нинг полиморфик генининг аллеллари ва генотипларининг частоталарини тақсимлашдаги хусусиятларини аниқлаш бўйича кенг қамровли таҳлил натижалари тос суяги етишмовчилиги билан қин пролапснинг турли шакллари бўлган аёллар ва соғлом аёллар орасида ташувчилар орасида касаллик ривожланиш хавфи статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошганлигини кўрсатди ноқулай аллеллар ва генотиплар. Яъни, заифлашган т аллели энгил ҚТ ривожланиш хавфини статистик жиҳатдан сезиларли даражада 2,8 баробар ($\chi^2=5.1$; $P=2.8$), заифлашган т аллели эса 2,2 баробар ($\chi^2=3.0$; $P=0.1$) ва гетерозигота G/T 2,4 баробар ($\chi^2=3.3$; $P=0.1$) ўртача ПГ ривожланиш хавфини ошириши мумкин ва заифлашган т аллелининг ташувчилари орасида 2,6 баравар ($\chi^2=2.8$; $P=0.1$) оғир касаллик ривожланиш хавфи ортади. Бундан ташқари, mutant T/T аллелини ташиш ҳам ҚТ шаклланишига ҳисса қўшиши мумкин.

Шунинг учун полиморф прогестерон рецепторлари гени PGR (rs1042838) genital пролапсуснинг ривожланиш ва ёмонлашув хавфини оширишга алоҳида ҳисса қўшадиган генетик башорат қилувчи сифатида қаралиши мумкин.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Abulaizi A. et al. Identification of pelvic organ prolapse risk susceptibility gene SNP locus in Xinjiang women // International Urogynecology Journal. – 2020. – Т. 31. – С. 123-130.].
2. Akin Y, Young M, Elmussareh M, Charalampogiannis N, Gözen AS. The novel and minimally invasive treatment modalities for female pelvic floor muscle dysfunction; beyond the traditional. *Balkan Med J.* 2018;35:358–66.
3. Allen-Brady K, Chua JWF, Cuffolo R, Koch M, Sorrentino F, Cartwright R. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2022;33:67–82.
4. Cartwright R. et al. Systematic review and metaanalysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women //American journal of obstetrics and gynecology. – 2015. – Т. 212. – №. 2. – С. 199. e1-199. e24.
5. Deng Z-M, Dai F-F, Yuan M-Q, Yang D-Y, Zheng Y-J, Cheng Y-X. Advances in molecular mechanisms of pelvic organ prolapse (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22:1009.
6. Deprest J. A. et al. International Urogynecological Consultation (IUC): pathophysiology of pelvic organ prolapse (POP) //International Urogynecology Journal. – 2022. – Т. 33. – №. 7. – С. 1699-1710.
7. Isali I., Abdeldayem J., El-Nashar S. Gene expression in urinary incontinence and pelvic organ prolapse: a review of literature //Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2020. – Т. 32. – №. 6. – С. 441-448.
8. Putra I. G. M. et al. Progesterone receptor type B polymorphism increases the risk of pelvic organ prolapse in Balinese women // European Journal of Medical Sciences. - 2022. - Vol. 4. - No. 4. - S. 1-5.
9. Tekşen F. et al. Inheritance of Pelvic Organ Prolapse //Insights Into Incontinence and the Pelvic Floor. – Cham : Springer International Publishing, 2022. – С. 83-90.
10. Ward R. M. et al. Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review //American journal of obstetrics and gynecology. – 2014. – Т. 211. – №. 4. – С. 326-335.