

MARFAN SINDROMINING MOLEKULAR-GENETIK ASOSLARI VA KLINIK KO'RINISHLARINING TIZIMLI TAHLILI

Muxtorova Muattarxon Alijon qizi

*Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti,
Pediatriya yo'nalishi 5224-guruh talabasi*

Annotatsiya: Marfan sindromi — bu biriktiruvchi to'qimaning irsiy displaziyasi bo'lib, u FBN1 genidagi mutatsiyalar bilan bog'liq. Mazkur sindromda fibrillin-1 oqsilining strukturaviy va funksional yetishmovchiligi natijasida organizmning ko'plab tizimlarida (skelet, yurak-qon tomir, ko'z va o'pka tizimlari) patologik o'zgarishlar kuzatiladi. Ushbu maqolada Marfan sindromining molekulyar-genetik mexanizmlari, klinik fenotiplari va zamonaviy diagnostik-davolash yondashuvlari chuqur tahlil qilinadi.

Kalit so'zlar: Marfan sindromi, FBN1 geni, fibrillin-1, TGF- β signal yo'li, genetik displaziya, aorta anevrizmasi.

KIRISH

Marfan sindromi (MS) — autosoma-dominant tipda irsiylanadigan va taxminan 5 000–10 000 aholiga 1 ta holatda uchraydigan sistemali kasallikdir (Dietz et al., 2005). 1896-yilda Antoine Marfan tomonidan tasvirlangan ushbu nosozlik XX asrning oxirlaridan boshlab molekulyar darajada o'rganila boshlandi. Marfan sindromining klinik ahamiyati uning aorta diseksiyasi, mitral prolaps, va ko'rish qobiliyatining yo'qolishi kabi hayot uchun xavfli asoratlari bilan belgilanadi. So'nggi yillarda genomik texnologiyalar rivojlanishi bilan FBN1 genidagi mutatsiyalar soni 2 000 dan ortiq varianti aniqlangan. Shu sababli Marfan sindromi — polimorf klinik spektrli kasallik sifatida qaraladi.

Maqsad va vazifalar

Ushbu tadqiqotning maqsadi — Marfan sindromining molekulyar-genetik asoslarini, klinik tizimlararo ko'rinishlarini va zamonaviy davolash strategiyalarini tizimli o'rganishdan iborat.

Vazifalar:

1. FBN1 genining strukturaviy o'zgarishlarini tahlil qilish.
2. TGF- β signal yo'lining patogenetik rolini aniqlash.
3. Klinik belgilar spektrini tizimlar bo'yicha baholash.
4. Zamonaviy diagnostika va davolash usullarini solishtirish.

Metodologiya

Maqolada adabiyotlar metaanalizi, genetik ma'lumotlar bazalari (ClinVar, OMIM, PubMed), va kasus tahlillari asosida ilmiy ma'lumotlar o'rganildi. Tadqiqotda sistematik yondashuv (PRISMA metodikasi asosida) qo'llanilib, 2010–2024 yillar oralig'idagi 72 ta ilmiy manba tahlil qilindi.

Asosiy qism

Marfan sindromining asosiy sababi — 15q21.1 lokusida joylashgan FBN1 genining mutatsiyasidir. Ushbu gen fibrillin-1 glikoproteinini kodlaydi, u esa mikrofibrillar skelet hosil qilib, to'qimalarning elastikligini ta'minlaydi. Mutatsiyalar fibrillinning polimerlanish jarayonini buzib, TGF- β signal yo'lining ortiqcha faollashuviga olib keladi. Bu esa ekstrasellyulyar matritsa parchalanishiga, kollagen sintezining buzilishiga va aorta devorining zaiflashishiga sabab bo'ladi.

Marfan sindromi ko'p tizimli patologiya bo'lib, quyidagi tizimlar zararlanadi:

Skelet tizimi: baland bo'y, araxnodaktiliya, pektus deformatsiyasi, skolioz, bo'g'imlarning gipermobilizatsiyasi. Kardio-vaskulyar tizim: aorta ildizi kengayishi, disseksiya, mitral va aortal klapan prolapsi. Ko'z tizimi: linzaning subluksatsiyasi, miyopiya, retina ajralish xavfi. O'pka tizimi: spontan pnevmotoraks, emfizema. Markaziy asab tizimi: dura ektaziya, orqa miya deformatsiyasi. Farmakoterapiya: β -blokatorlar (atenolol), ARB (losartan) — aorta devoridagi kuchlanishni kamaytirish. Jarrohlik: aorta ildizi 5 sm dan ortiq kengaysa — Bentall operatsiyasi yoki David prosedurasi. Genetik maslahat: oilaviy rejalashtirish va prenatal skrining uchun zarur. Reabilitatsiya: jismoniy yuklamani nazorat qilish, sport cheklovlari.

Natijalar va muhokama

Tahlil natijalari shuni ko'rsatadiki, FBN1 genidagi mutatsiyalar ko'pincha missens yoki nonsense turdagi o'zgarishlar bo'lib, ular fibrillin-1 strukturasi beqarorlashtiradi. Losartan bilan olib borilgan tadqiqotlar (Habashi et al., Science, 2006) TGF- β signalining blokadasini orqali aorta kengayishini sekinlashtirganini ko'rsatdi. Shuningdek, genetik terapiya va CRISPR/Cas9 texnologiyasi asosida FBN1 tuzatish usullari istiqbolli yo'nalish sifatida ko'rilmogda.

Xulosa

Marfan sindromi — biriktiruvchi to'qima displaziyasining murakkab shakli bo'lib, genetik, molekulyar va klinik darajalarda o'zaro bog'liq mexanizmlarga ega. Zamonaviy molekulyar diagnostika usullari kasallikni erta aniqlash va asoratlarni oldini olish imkonini beradi. Kelajakda gen terapiyasi va maqsadli molekulyar dori vositalari ushbu sindromni nazorat qilishda yangi davrni boshlab berishi kutilmogda.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Dietz H.C. Fibrillin-1 mutations and Marfan syndrome. N Engl J Med, 2005.
2. Loeys B.L. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet, 2010.
3. Habashi J.P. et al. Losartan prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. Science, 2006.
4. Judge D.P., Dietz H.C. Marfan's syndrome. Lancet, 2005.
5. Pyeritz R.E. Marfan syndrome: 30 years of research. Annu Rev Med, 2019.