



**TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI**

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК:616.89-008.46+616.8-009.836

**ПАРКИНСОНИЗМ «ПЛИУС» СИНДРОМЛАРИДА ВА ПАРКИНСОН
КАСАЛЛИГИДА GBA ВА VPS35 ГЕН МУТАЦИЯЛАРИНИНГ СОЛИШТИРМА
ТАҲЛИЛИ**



Рахимбоева Гулнора Саттаровна

Кафедра мудири, Тошкент давлат тиббиёт университети
Неврология ва психология кафедраси т.ф.д., профессор

ORCID: 0000-0002-5547-7610

E-mail: grakhimbaeva@mail.ru

[Tel:+99890 038 00 11](tel:+998900380011)



Акрамова Дилшода Турдикуловна

PhD докторант, Тошкент давлат тиббиёт университети
Неврология ва психология кафедраси докторанти

ORCID: 0000-0001-9495-3213

E-mail: dilshoda-akramova@mail.ru

[Tel:+99890 003 85 22](tel:+998900038522)



Мукхаммедаминов Бакhtiёр Шухратович

Шифокор Nano medical clinic

ORCID: 0009-0000-0094-9572

E-mail: bakhtiyor@parkinson.uz

[Tel:+99890 9509680](tel:+998909509680)



**TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI**

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МУТАЦИЙ ГЕНОВ GBA И VPS35 ПРИ БОЛЕЗНИ
ПАРКИНСОНА И СИНДРОМАХ ПАРКИНСОНИЗМА «ПЛЮС»**

Рахимбоева Гулнора Саттаровна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской психологии
Ташкентского государственного медицинского университета.

ORCID: 0000-0002-5547-7610

E-mail: grakhimbaeva@mail.ru

[Tel:+99890 038 00 11](tel:+998900380011)

Акрамова Дилшода Турдикуловна

Докторант кафедры неврологии и медицинской психологии Ташкентского государственного
медицинского университета.

ORCID: 0000-0001-9495-3213

E-mail: dilshoda-akramova@mail.ru

[Tel:+99890 003 85 22](tel:+998900038522)

Мукхаммедаминов Бакhtiёр Шухратович

Врач: Nano medical clinic

ORCID: 0009-0000-0094-9572

E-mail: bakhtiyor@parkinson.uz

[Tel:+99890 9509680](tel:+998909509680)

**COMPARATIVE ANALYSIS OF GBA AND VPS35 GENE MUTATIONS IN PARKINSON'S
DISEASE AND PARKINSONISM "PLUS" SYNDROMES**

Gulnora Rakhimboyeva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of
Neurology and Medical Psychology, Tashkent State Medical University.

ORCID: 0000-0002-5547-7610

E-mail: grakhimbaeva@mail.ru

[Tel:+99890 038 00 11](tel:+998900380011)

Dilshoda Akramova, PhD, Doctoral Researcher, Department of Neurology and Medical Psychology,
Tashkent State Medical University.

ORCID: 0000-0001-9495-3213

E-mail: dilshoda-akramova@mail.ru

[Tel:+99890 003 85 22](tel:+998900038522)

Bakhtiyor Mukhammedaminov

Nano medical clinic

ORCID: 0009-0000-0094-9572

E-mail: bakhtiyor@parkinson.uz

[Tel:+99890 950968](tel:+99890950968)

Аннотация:

Ушбу тадқиқотда Паркинсон касаллиги (ПК) ва паркинсонизм “плюс” (П+) синдромларига эга беморларда GBA ва VPS35 генларидаги мутацияларнинг тарқалиши, уларнинг клиник фенотип билан боғлиқлиги ҳамда патогенетик аҳамияти таҳлил қилинди. GBA мутациялари, айниқса L444P, N370S ва E326K вариантлари ПК гуруҳида П+ гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учраб, касалликнинг эрта бошланиши, когнитив бузилиш ва вегетатив дисфункция билан боғлиқ экани аниқланди.

VPS35 генидаги D620N мутацияси асосан классик ПК фенотипи билан мос келиб, П+ гуруҳида кам учради. Тадқиқот натижалари ушбу генетик ўзгаришлар ПКнинг биомаркери



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

сифатида диагностика, прогноз ва персоналлаштирилган терапияни шакллантиришда муҳим аҳамиятга эга эканини кўрсатди.

Калит сўзлар: Паркинсон касаллиги; паркинсонизм «плюс»; GBA; VPS35; генетик мутация.

Аннотация:

В данном исследовании проведён анализ распространённости мутаций генов GBA и VPS35 у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и синдромами паркинсонизма «плюс», а также их связь с клиническими особенностями и патогенетическими механизмами. Мутации GBA, особенно L444P, N370S и E326K, значительно чаще выявлялись в группе БП и ассоциировались с более ранним началом заболевания, когнитивными нарушениями и выраженной вегетативной дисфункцией.

Мутация VPS35 D620N преимущественно обнаруживалась при классическом фенотипе БП и редко встречалась при «плюс»-синдромах. Полученные данные подтверждают важность указанных генетических маркеров для диагностики, оценки прогноза и разработки персонализированных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: Болезнь Паркинсона; паркинсонизм «плюс»; GBA; VPS35; генетические мутации.

Abstract:

This study investigates the distribution of GBA and VPS35 gene mutations in patients with Parkinson's disease (PD) and parkinsonism «plus» (P+) syndromes, as well as their clinical and pathogenetic significance. GBA mutations—particularly L444P, N370S, and E326K—were significantly more prevalent in the PD group and were associated with earlier disease onset, cognitive impairment, and prominent autonomic dysfunction. The VPS35 D620N mutation was primarily detected in patients with the classical PD phenotype and was rare among P+ syndromes. The findings highlight the importance of these genetic markers for early diagnosis, prognostic evaluation, and the development of personalized therapeutic approaches in neurodegenerative disorders.

Keywords: Parkinson's disease; parkinsonism plus; GBA; VPS35; genetic mutations.

Кириш: Паркинсон касаллиги (ПК) ва Паркинсонизм «плюс» (П+) синдромлари дунё бўйлаб энг кенг тарқалган нейродегенератив касалликлардан ҳисобланиб, уларнинг патогенезида генетик омилларнинг роли сўнгги йилларда тобора яққол намоён бўлмоқда [1], [2].

Жаҳон миқёсидаги йирик геном тадқиқотлари GBA ва VPS35 генларидаги мутацияларнинг ПК ривожланишига сезиларли таъсир кўрсатиши, айниқса GBA мутацияларининг касаллик хавфини бир нечадан ўн баробаргача ошириши мумкинлигини тасдиқлаган [3], [4]. GBA гени β-глюкоцереброзидаза ферментини кодлайди ва унинг патоген мутациялари лизосомал дисфункция, α-синуклеин агрегацияси ва нейронал деградацияга олиб келиши кўплаб экспериментал ва клиник тадқиқотларда намоён қилинган [5], [6]. L444P ва N370S мутациялари оғир ва енгил патоген шакллар сифатида таркибланиб, улар ПКда эрта бошланиш, когнитив бузилиш ва вегетатив дисфункция билан боғлиқлиги халқаро манбаларда таъкидланган [7], [8]. E326K эса фермент фаолиятини кучли бузмасада, ПК учун муҳим «risk variant» сифатида қаралиб, α-синуклеин динамикасига таъсир кўрсатиши мумкинлиги кўрсатилган [9].

Хитой, Европа ва Африкада ўтказилган катта популяцион таҳлилларда GBA мутациялари ПК беморларида назорат гуруҳларига нисбатан 3–5 баробар юқори учраши аниқланган, айрим мутациялар эса биринчи марта ПК хавфини оширувчи омил сифатида қайд этилган [10], [11]. GBA мутацияларининг генотип–фенотип боғлиқлиги, хусусан оғир мутациялар билан кечадиган тез ривожланувчи клиник форма, кўплаб муаллифлар томонидан



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

тасдиқланган бўлиб, айрим давлатларда эмбрион скрининги (PGT) амалиётига киритилган ҳолатлар ҳам қайд этилган [12].

VPS35 гени эса ретромер комплекси таркибида иштирок этиб, нейронларда оксил ташиш, рециклинг ва митохондриял барқарорликни таъминлашда муҳим вазифани бажаради. D620N мутацияси ПКнинг асосий оилавий шаклларида бири билан узвий боғлиқ бўлиб, нейронал протеин клиренсининг пасайиши ва α -синуклеин йиғилишига олиб келиши экспериментал тадқиқотларда кўрсатилган [13], [14].

Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, VPS35 мутациялари GBA мутацияларига нисбатан камроқ учрайди, аммо фенотипи анча аниқ — классик ПК клиникаси, дофаминга яхши жавоб ва ирсий анамнезда ижобий маълумотлар билан боғлиқ [15]. Шу билан бирга, баъзи тадқиқотларда D620N мутациясининг Π^+ синдромларнинг айрим турларида ҳам учраши эҳтимоли қайд этилган, аммо бу йўналиш ҳали етарлича ўрганилмаган [16].

Ўзбекистонда ПК ва Π^+ синдромлари бўйича GBA ва VPS35 мутацияларининг тарқалиши, клиник алоқалари ва патогенетик аҳамиятини комплекс баҳолашга қаратилган тадқиқотлар чекланган. Шу боис, мазкур тадқиқот мазкур йўналишдаги илмий-амалий бўшлиқни тўлдириш, ПК ва Π^+ синдромларини генетик дифференциация қилиш, биомаркер сифатидаги аҳамиятини баҳолаш ва персоналлаштирилган терапевтик ёндашувларга асос яратиш нуктаи назаридан долзарб ҳисобланади.

Тадқиқотнинг мақсади: Паркинсон касаллиги ва Паркинсонизм «плюс» синдромлари бўлган беморларда GBA ва VPS35 генларидаги мутацияларнинг тарқалиши, клиник хусусиятлар билан боғлиқлиги ва патогенетик аҳамиятини қиёсий таҳлил қилиш.

Материал ва методлар: Тадқиқотга жами 163 нафар бемор жалб этилди, шу жумладан 80 нафар Паркинсон касаллиги (ПК) ва 83 нафар Паркинсонизм «плюс» (Π^+) синдромига эга беморлар. Периферик қон EDTАли пробиркаларга жамланди ва стандарт тижоратли ДНК экстракция набори орқали геном ДНК ажратилди. Ажратилган ДНКнинг сифати спектрофотометр ёрдамида баҳоланди, A260/A280 нисбати 1.7–1.9 оралиғида қабул қилинди. GBA генидаги L444P (с.1448T>C), N370S (с.1226A>G), E326K (с.1093G>A) ва VPS35 генидаги D620N (с.1858G>A) мутациялари ҳамда қўшимча SNPлар real-time ПЦР усулида аллель-специфик зондлар ёрдамида аниқланди. Реакция ҳажми 25 мкл бўлиб, унинг таркибига 2X qPCR master-mix, праймерлар, флуоресцент зондлар ва 20–50 нг ДНК киритилди. Амплификация DT-Lite real-time аппаратида стандарт денатурация ва аннелинг-элонгация режимида амалга оширилди. Ҳар бир реакцияда манфий назорат, wild-type назорат ва мавжуд бўлса мутант назорат қўлланилди. Генотип WT/WT, WT/MUT ва MUT/MUT шаклларида баҳоланди. Олинган маълумотлар χ^2 тести, OR, RR ва 95% ишонч интерваллари ёрдамида статистик қайта ишланди. Демографик ва клиник кўрсаткичлар ПК ва Π^+ гуруҳлари ўртасида қиёсий таҳлил қилинди.

Натижалар: Барча иштирокчилардан информалаштирилган розилик олинди ва тадқиқот Молекуляр-генетик таҳлиллар тадқиқот доирасида GBA ва VPS35 генларидаги патоген мутацияларни аниқлашга қаратилди. Бу жараёнда полимераз занжир реакцияси (PCR — polymerase chain reaction) усули асосий молекуляр биотехнологик инструмент сифатида ишлатилди. Қон намунасида олинган геном ДНКдан синама олинди ва махсус праймерлар ёрдамида GBA ва VPS35 генларининг мақсадли участкалари амплификация қилинди. GBA генида асосий патоген ва хавфли деб қараладиган учта мутация: L444P (с.1448T>C), N370S (с.1226A>G) ва E326K (с.1093G>A) аниқланди. Ушбу мутациялар лизосомал фермент β -глюкоцереброзидаза фаоллигини бузиб, нейродегенератив жараёнларни рағбатлантиради. VPS35 генида эса асосий патоген мутация — D620N (с.1858G>A) кўздан кечирилди. Бу мутация ретромер комплекси фаолиятини издан чиқаради ва оқибатда оксил ташиш ва қайта ишлашдаги функционал бузилишлар орқали нейронларнинг шикастланишига олиб келади.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Ушбу тадқиқотда GBA (N370S, L444P) ва VPS35 (D620N) генларидаги бир нуклеотидли полиморфизмлар real-time ПЦР усули орқали аниқланди. Текшириш учун периферик қон EDTАли пробиркада олинди ва намуналардан геном ДНК стандарт тижоратли экстракция набори ёрдамида ишлаб чиқарувчи кўрсатмасига мувофиқ ажратилди. Ажратилган ДНКнинг концентрацияси ва сифати спектрофотометр орқали баҳоланди, A260/A280 нисбати 1.7–1.9 оралиғида қабул қилинди. Генотиплаш real-time ПЦР асосида аллель-специфик флуоресцент зондлар ёрдамида амалга оширилди, ҳар бир SNP учун универсал праймерлар жуфтлиги ва икки хил флуоресцент зонд (wild-type ва mutant аллель учун) қўлланилди.

Реакция миқдори 25 мкл бўлиб, унинг таркибига 2X qPCR master-mix, праймерлар, аллель-специфик зондлар ва 20–50 нг ДНК киритилди. Амплификация DT-Lite real-time ПЦР аппаратида бажарилди; дастурий профилда бошланғич денатурация (95°C), сўнгра 40 цикли денатурация ва аннелинг-элонгация босқичлари жойлашди, флуоресцент сигнал ҳар бир циклда автоматик қайд этилди. Ҳар бир серияда манфий назорат (ДНКсиз), wild-type назорат ва мавжуд бўлса мутант назорат қўлланилди.

Генотип ҳолати флуоресцент каналлардаги сигналлар асосида баҳоланди: фақат wild-type сигнали кузатилганда WT/WT, фақат mutant сигнали кузатилганда MUT/MUT, ҳар икки сигнал мавжуд бўлганда WT/MUT деб баҳоланди. Натижалар аллель ва генотип частоталари кўринишида қайта ишланди ва гуруҳлар ўртасидаги фарқ χ^2 тест билан баҳоланди. OR, RR ва 95% ишонч интерваллари ҳисобланди. ПК гуруҳида беморларнинг ўртача ёши $64,2 \pm 7,1$ ёшни ташкил этган, П+ гуруҳида эса бу кўрсаткич $66,7 \pm 6,4$ ёш бўлган.

Жинс бўйича тақсимотда ПК гуруҳида 48 нафар эркак (60%) ва 32 нафар аёл (40%) бўлган, П+ гуруҳида эса 51 нафар эркак (63,8%) ва 29 нафар аёл (36,2%) қайд этилган. Касаллик давомийлиги бўйича ПК гуруҳида беморлар ўртача $5,6 \pm 2,3$ йилдан бери касалликка чалинган бўлса, П+ гуруҳида бу кўрсаткич $4,9 \pm 1,8$ йилни ташкил этган. Касалликнинг бошланиш ёши ПК гуруҳида ўртача $58,6 \pm 6,9$ ёш, П+ гуруҳида эса $61,3 \pm 6,1$ ёш бўлган. Ушбу кўрсаткичлар асосида гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ ($p < 0,05$) фақат бошланиш ёши бўйича қайд этилган бўлиб, П+ гуруҳида касаллик нисбатан кеч бошлангани аниқланган. Бошқа кўрсаткичлар бўйича гуруҳлар ўртасида аҳамиятли фарқ кузатилмаган.

Паркинсонизм “плюс” синдроми ва Паркинсон касаллиги кузатилган беморларда GBA гени мутациясининг кузатилиши

Тадқиқот натижаларига кўра, Паркинсон касаллиги (ПК) ва Паркинсонизм паркинсонизм «плюс» (П+) синдромлари гуруҳлари ўртасида GBA гени мутацияларининг тарқалишида сезиларли фарқ кузатилди.

ПК гуруҳида 80 нафар бемордан 18 нафарида GBA мутацияси аниқланган бўлиб, бу умумий ҳолатларнинг 22.5 фоизини ташкил этди. П+ гуруҳида эса 9 нафар беморда мутация аниқланган бўлиб, бу гуруҳдаги тарқалиш 11.25 фоизни ташкил этди. Мутация аниқланган ҳолатларда асосан L444P, N370S ва E326K каби патоген ўзгаришлар кузатилди. Ушбу мутациялар, айниқса, ПК гуруҳида беморларда эрта ёшдаги бошланиш, деменцияга мойиллик, ва вегетатив симптомлар билан боғлиқ ҳолда намоён бўлган. GBA мутациялари ПКга хос фенотипнинг шаклланишида муҳим молекуляр рол ўйнаши мумкинлигини кўрсатувчи ушбу натижалар, мутациянинг касаллик тури ва клиник намоён бўлиши билан узвий боғлиқлигини тасдиқлайди.

Гуруҳлар ўртасидаги мутация тарқалиши бўйича фарқ χ^2 тести орқали баҳоланганда статистик жиҳатдан аҳамиятли деб топилди ($p < 0,05$). Бу эса GBA мутациялари ПК патогенези учун муҳим биомаркер сифатида қаралиши мумкинлигини кўрсатади. Тадқиқот давомида Паркинсонизм паркинсонизм «плюс» (П+) синдромли беморлар орасида GBA генидаги учта асосий патоген мутация – L444P, N370S ва E326K тарқалиши алоҳида таҳлил қилинди. Ҳар бир мутациянинг тарқалиши ва клиник алоқалари қуйидагича тавсифланди: L444P мутацияси энг кўп учраган мутация бўлиб, у жами 17 нафар беморда аниқланган. Уларнинг 12 нафари ПК



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

гурухида, 5 нафари эса П+ гурухида қайд этилган. Бу мутация фермент фаолиятини жиддий даражада пасайтирадиган оғир патоген ўзгаришлар қаторига киради.

ПК гурухида L444P мутациясига эга беморларда касаллик эрта бошланган, деменция симптомлари ва вегетатив бузилишлар юқори даражада кузатилган. N370S мутацияси иккинчи энг кўп учраган мутация сифатида жами 6 ҳолатда аниқланган.

Уларнинг 4 нафари ПК гурухида, 2 нафари П+ гурухида бўлган. Бу мутация нисбатан енгил патоген ўзгариш ҳисобланиб, фермент фаолиятини ўрта даражада бузади. N370S мутациясига эга беморларда касаллик кечроқ бошланган ва клиник жиҳатдан бироз енгилроқ кечиши кузатилган. E326K мутацияси эса шартли равишда “risk variant” сифатида қаралишига қарамасдан, у ҳам тадқиқотда 4 нафар беморда қайд этилган: 2 нафар ПК ва 2 нафар П+ гурухида. Бу мутация фермент фаолиятини кучли бузмаса ҳам, альфа-синуклеин агрегациясига таъсир кўрсатиши мумкин деб ҳисобланади.

E326K ҳолатлари клиник жиҳатдан катта фарқ кўрсатмаган бўлса-да, уларда касаллик давомийлиги ва когнитив функциялар билан боғлиқ муайян тенденциялар кузатилган.

1-жадвал

GBA гени бўйича генотипларининг Паркинсон касаллиги (ПК) ва Паркинсонизм “плюс” (П+) гуруҳларида тарқалиши

Мутация тури	Генотип	ПК гуруҳи (n=80) n (%)	П+ гуруҳи (n=83) n (%)	Жами n	Изоҳ
L444P	WT/WT	68 (85,0%)	78 (94,0%)	146	Мутация аниқланмаган
	WT/MUT	12 (15,0%)	5 (6,0%)	17	Барча L444P ҳолатлар гетерозигота сифатида олинган
	MUT/MUT	0 (0%)	0 (0%)	0	—
N370S	WT/WT	76 (95,0%)	81 (97,6%)	157	—
	WT/MUT	4 (5,0%)	2 (2,4%)	6	Барча N370S ҳолатлар гетерозигота
	MUT/MUT	0 (0%)	0 (0%)	0	—
E326K	WT/WT	78 (97,5%)	81 (97,6%)	159	—
	WT/MUT	2 (2,5%)	2 (2,4%)	4	Барча E326K ҳолатлар гетерозигота
	MUT/MUT	0 (0%)	0 (0%)	0	—

Ушбу тадқиқотда GBA генида аниқланган L444P, N370S ва E326K мутацияларининг барча ҳолатлари гетерозигот кўринишида (WT/MUT) қайд этилди. Мутациянинг гомозигота шакли (MUT/MUT) ҳеч бир беморда учрамади. Бу ҳолат GBA мутацияларининг клиник амалиётда асосан гетерозигот шаклда учрашини акс эттиради.

2-жадвал.

Паркинсон касаллиги (ПК) ва Паркинсонизм “плюс” (П+) гуруҳларида GBA мутациялари бўйича χ^2 , OR, RR ва 95% CI қийматлари

Мутация тури	ПК (n=80) mutant / non-mutant	P+ (n=83) mutant / non-mutant	χ^2	p	OR	95% CI	RR
--------------	-------------------------------	-------------------------------	----------	---	----	--------	----



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

L444P	12 / 68	5 / 78	≈3.51	≈0.06	2.75	0.92 – 8.21	≈2.03
N370S	4 / 76	2 / 81	≈0.77	>0.3	2.13	0.38 – 11.98	≈1.84
E326K	2 / 78	2 / 81	≈0.01	>0.9	1.04	0.14 – 7.56	≈1.02
Хар қандай GBA мутацияси	18 / 62	9 / 74	≈4.00	≈0.04– 0.05	2.39	1.00 – 5.69	≈1.95

Паркинсон касаллиги (ПК) гуруҳида GBA мутациялари П+ гуруҳига нисбатан сезиларли равишда кўпроқ учради. Айниқса, L444P мутацияси ПКда икки барабар юқори тарқалиш даражаси билан ажралиб турди.

Бу ҳолат GBA мутацияларининг ПК патогенезидаги ролини янада кучлироқ намоён қилади. GBA генотипларининг гуруҳлар бўйича тақсимооти клиник фенотип билан боғлиқ бўлиб, мутацияга эга беморларда касалликнинг эртароқ бошланиши, когнитив бузилишга мойиллик ва вегетатив симптомларнинг кучайиши кузатилди. Шу боис, GBA генининг WT/MUT гетерозигота ҳолати ҳам клиник жиҳатдан аҳамиятга эга ҳисобланади.

Умуман, тадқиқот натижалари GBA мутациялари касалликнинг фақат тарқалиш даражасинигина эмас, балки клиник намоён бўлиш хусусиятларини ҳам белгилаши мумкинлигини кўрсатди. L444P мутацияси оғир клиник фенотип билан боғланган бўлса, N370S ва E326K мутациялари нисбатан енгилроқ симптомлар билан намоён бўлди.

Паркинсонизм «плюс» (П+) синдромлари гуруҳи таркибига мультитизим атрофияси (МТА), прогрессив супрануклеар фалажлик (ПСФ), кортико-базал дегенерация (КБД) касаллиги билан боғлиқ деменция каби ҳолатлар киради. Ушбу тадқиқот доирасида П+ гуруҳига кирувчи 80 нафар бемордан GBA мутацияси 9 нафарда (11.25%) аниқланган бўлиб, мутацияларнинг синдром турлари бўйича тақсимооти қуйидагича кузатилди: МТА (мультитизим атрофия) билан ташхисланган 30 нафар бемордан 3 нафарда GBA мутацияси аниқланган (10%). Бу ҳолатларда асосан E326K ва L444P мутациялари қайд этилган. Мутацияга эга беморларда тремор ва вегетатив дисфункция кучлироқ намоён бўлган.

ПСФ (прогрессивланувчи супрануклеар фалажлик) бўйича 25 нафар бемор текширилган ва уларнинг 2 нафарида GBA мутацияси аниқланган (8%). Ушбу беморларда, айниқса, тўғри туриш ва кўз ҳаракати бузилишлари фонида когнитив тушкунлик ҳам намоён бўлган.

Мутация асосан N370S турига тегишли бўлган. КБД (кортико-базал дегенерация) ташхисли 15 нафар бемордан 2 нафарида мутация аниқланган (13.3%), уларда L444P тури қайд этилган. Ушбу беморларда оддий паркинсонизм симптомларига қўшимча равишда асимметрик ригидлик ва апраксия белгилари ҳам кучлироқ ифода этилган. Қолган 10 нафар П+ беморларда фронтотемпорал дегенерация ва бошқа аралаш синдромларга тегишли бўлиб, уларнинг 2 нафарида GBA мутацияси аниқланган. Бу ҳолатларда E326K мутацияси кузатилган ва деменция симптомлари илгарироқ намоён бўлган.

Умуман, П+ турлари орасида GBA мутациялари энг кўп МТА ва КБД ҳолатларида учраган. Бу натижалар мутациялар нафақат классик ПКда, балки баъзи Паркинсон паркинсонизм «плюс» синдромларида ҳам патогенезда иштирок этиши мумкинлигини кўрсатади. Мутацияларга эга П+ беморларда клиник симптомлар кўпроқ кўп қиррали ва оғирроқ кечиши кузатилган.



Паркинсонизм “плюс” синдроми ва Паркинсон касаллиги кузатилган VPS35 гени мутациялари тарқалиши

Тадқиқот доирасида VPS35 генидаги асосий патоген мутациялар, айниқса D620N, ҳамда патогенлик даражаси ҳозирча аниқланмаган сингл-нуклеотид полиморфизмлар (SNP) Паркинсон касаллиги (ПК) ва Паркинсонизм «плюс» (П+) гуруҳларида аниқланди. Умумий 163 нафар бемор орасида (ПК — 80, П+ — 83) VPS35 мутациялари жами 16 ҳолатда қайд этилди. ПК гуруҳида 11 нафар бемор (13.75%), П+ гуруҳида эса 5 нафар бемор (6.02%) мутацияга эга бўлган. D620N мутацияси жами 7 беморда аниқланган: 5 ҳолат ПК гуруҳида, 2 ҳолат П+ гуруҳида. ПК гуруҳида D620N мутациясига эга беморларда касаллик 55–58 ёшларда бошланган бўлиб, тремор, ригидлик ва брадикинезия каби классик паркинсонизм симптомлари устун бўлган.

3-жадвал.

Тадқиқот беморларида VPS35 гени мутацияларининг кузатилиши

Мутация тури	Генотип	ПК (n=80)	П+ (n=83)	Жами
D620N	WT/WT	75 (93.7%)	81 (97.6%)	156
	WT/MUT	5 (6.3%)	2 (2.4%)	7
	MUT/MUT	0	0	0
Бошқа SNPлар	WT/WT	74 (92.5%)	80 (96.4%)	154
	WT/MUT	6 (7.5%)	3 (3.6%)	9
	MUT/MUT	0	0	0

Улар дофаминергик терапияга яхши жавоб қайтарган ва кўп ҳолатларда оилавий анамнез ижобий бўлган. П+ гуруҳидаги икки ҳолатдан бири мультитизим атрофияси (МТА), иккинчиси прогрессив супрануклеар фалажлик (ПСФ) билан боғлиқ бўлиб, ҳаракат симптомларига қўшимча равишда вегетатив ва когнитив бузилишлар устун бўлган, тремор кам учраган ва дофаминга жавоб паст бўлган.

Бу маълумотлар D620N мутациясининг асосан классик ПК билан боғлиқ бўлишини, аммо айрим П+ синдромларда ҳам патоген рол ўйнаши мумкинлигини кўрсатади. D620Nдан ташқари, VPS35 генида 9 нафар беморда қўшимча SNPлар (rs192115886, rs35492626 ва бошқалар) аниқланди. Уларнинг 6 таси ПК гуруҳида (7.5%), 3 таси П+ гуруҳида (3.6%) учраган.

4-жадвал.

VPS35 мутациялари учун шанслар нисбати (OR), χ^2 ва 95% ишонч интерваллари

Мутация	ПК mutant/non	П+ mutant/non	χ^2	p	OR	95% CI	RR
D620N	5 / 75	2 / 81	≈ 1.46	≈ 0.23	2.70	0.51 – 14.34	2.59
Бошқа SNPлар	6 / 74	3 / 80	≈ 1.18	> 0.25	2.16	0.52 – 8.96	2.08
Ҳар қандай VPS35 мут.	11 / 69	5 / 78	≈ 2.75	≈ 0.09	2.49	0.82 – 7.51	2.28

Бу SNPлар ClinVar маълумотлар базасида «uncertain significance» сифатида баҳоланган бўлса-да, уларга эга беморларда клиник фенотип оғирроқ кечгани, вегетатив бузилишлар эртароқ ривожлангани қайд этилди. Генотип таҳлилида барча ҳолатлар гетерозигота (WT/MUT) кўринишида бўлиб, MUT/MUT гомозигота ҳолатлари аниқланмаган.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

D620N бўйича ПКда 5 WT/MUT, П+да 2 WT/MUT ҳолат қайд этилди. Бошқа SNPлар бўйича ПКда 6 WT/MUT, П+да 3 WT/MUT аниқланди. Солиштирма таҳлилларда VPS35 мутациялари ПК гуруҳида П+ гуруҳига нисбатан қарийб икки барабар кўпроқ учрагани қайд этилди. D620N учун $OR \approx 2.70$ (95% CI: 0.51–14.34), бошқа SNPлар учун $OR \approx 2.16$ (95% CI: 0.52–8.96), ҳар қандай VPS35 мутацияси учун $OR \approx 2.49$ (95% CI: 0.82–7.51) ҳисобланди. χ^2 қийматлари статистик тенденция мавжудлигини кўрсатган бўлса-да, намуна ҳажми чеклангани сабабли р қийматлари аҳамият даражасига етмаган. Бироқ тенденция аниқ: VPS35 мутациялари классик ПКда П+ синдромларга нисбатан юқорироқ тарқалади ва бу фенотип ва патогенетик фарқларни табиий асослайди.

VPS35 ретромер комплекси α -синуклеин клиренси, нейронал протеин рециклини ва митофагия жараёнларида иштирок этади. D620N мутацияси ушбу жараёнларнинг издан чиқишига, α -синуклеин йиғилиши ва митохондриял стресснинг кучайишига олиб келиши мумкин. Шу боис D620N Паркинсон касаллиги учун муҳим патоген мутация сифатида эътироф этилади. П+ гуруҳидаги кам ҳолатлар эса ушбу мутациянинг аралаш нейродегенератив фенотипларда ҳам иштирок этиш эҳтимолини кўрсатади. VPS35 генидаги мутацияларни ўрганиш касалликнинг ирсий шакллари аниқлаш, эрта диагностика ва персоналлаштирилган терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқишда стратегик аҳамият касб этади.

Муҳокама: Ушбу тадқиқот GBA ва VPS35 генларидаги мутацияларнинг Паркинсон касаллиги (ПК) ва Паркинсонизм «плюс» (П+) синдромларидаги тарқалиши ва клиник аҳамиятини қиёсий баҳолаш орқали уларнинг патогенетик ролини аниқроқ тушуниш имконини берди. Олинган натижалар жаҳон адабиётидаги маълумотлар билан мос келади:

GBA мутациялари ПК учун энг муҳим генетик хавф омилларидан бири экани бир қатор мета-таҳлиллар ва популяцион тадқиқотлар томонидан тасдиқланган [1], [2], [3]. Бизнинг маълумотлар ҳам ушбу йўналишни қўллаб-қувватлаб, ПК гуруҳида GBA мутациялари П+ гуруҳига нисбатан қарийб икки барабар кўп учраганини кўрсатди. L444P мутациясининг ПКда нисбатан юқори учраши ва оғир клиник фенотип билан боғлиқлиги ҳақидаги маълумотлар аввалги тадқиқотлар билан ҳамоҳанг бўлиб, унинг β -глюкоцереброзидаза фаолиятини кескин пасайтириши ҳақидаги хулосалар билан мос келади [4], [5]. N370S ва E326K мутацияларининг нисбатан енгил клиник таъсири ҳам жаҳон тадқиқотларида қайд этилган тенденциялар билан мувофиқлиги кузатилди [6]. П+ синдромларида GBA мутациялари юқори эмас, аммо мутлақ йўқ ҳам эмас; айниқса МТА ва КБД каби ҳолатларда уларнинг учраши ушбу мутациялар баъзи аралаш нейродегенератив жараёнларда ҳам иштирок этиши мумкинлигини кўрсатади, бу ўз навбатида айрим муаллифлар томонидан ҳам қайд этилган [7], [8]. VPS35 генидаги D620N мутацияси ҳақидаги натижалар ҳам глобал адабиёт билан мос келди: мазкур мутация асосан оилавий ПК ҳолатларида учрашини кўплаб ишончли тадқиқотлар тасдиқлаган [9], [10].

Бизда ҳам D620N асосан классик ПК фенотиби бўлган беморларда қайд этилди ва уларда дофаминергик терапияга яхши жавоб кузатилди — бу маълумот олдинги клиник кузатувларда ҳам таъкидланган [11]. П+ гуруҳида кам учраган ҳолатлар клиник жиҳатдан типик ПК фенотипидан фарқ қилгани, яъни кам тремор, кўпроқ когнитив ва вегетатив бузилишлар билан кечгани айрим муаллифларнинг бу мутациянинг фақат ПКга эмас, балки айрим аралаш нейродегенерация ҳолатларига ҳам таъсир этиши мумкин деган назариясини қўллаб-қувватлайди [12]. VPS35 генидаги бошқа SNPлар «uncertain significance» сифатида баҳоланган бўлса-да, уларга эга беморларда клиник жараённинг оғирроқ кечиши ҳақидаги маълумотлар ҳам аввалги ишларда учрайди [13].

Генотип–фенотип муносабати айниқса GBA мутацияларида яққол намоён бўлди. L444P оғир нейродегенератив фенотип, эрта бошланиш ва когнитив танг бўлиш билан боғлиқлиги ҳақида кўплаб тадқиқотлар мавжуд [1], [4]. Шу билан бирга, N370S нисбатан енгилроқ кечиши, E326K эса «risk variant» сифатида қаралиши нафақат молекуляр, балки эпидемиологик



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

маълумотлар билан ҳам тасдиқланган [6]. VPS35 D620N эса ретромер комплекси бузилиши орқали α -синуклеин клиренсининг пасайишига олиб келиши ҳақидаги маълумотлар бир неча экспериментал тадқиқотларда келтирилган [9], [14]. ПК ва П+ синдромларидаги генетик фарқлар ушбу икки гуруҳнинг патоген механизми ҳам фарқланишини кўрсатади. ПКда асосий патологик жараён α -синуклеиноз билан боғлиқ бўлса [15], П+ синдромларда кўпроқ тауопатиялар ва глия деградацияси иштирок этади [16,18], бу эса мутацияларнинг тарқалишидаги фарқларни биологик жиҳатдан тўлиқ асослайди.

Умуман, олинган натижалар GBA ва VPS35 мутацияларининг клиник амалиётдаги аҳамиятини тасдиқлайди. GBA мутациялари эрта диагностика ва прогноз учун сезиларли биомаркер бўлиши мумкин, айниқса L444P мутацияси оғир клиник фенотипни олдиндан башорат қилиш имконини беради. VPS35 мутациялари эса ирсий ПК ҳолатларида, айниқса D620N, персоналлаштирилган терапия ва оилавий скрининг учун муҳим ўрин тутди. Тадқиқотнинг намуна ҳажми чекланган бўлса-да, тенденциялар равшан ва жаҳон адабиёти билан уйғун: генетик мутациялар ПК ва П+ синдромларининг клиник манзарасида муҳим, баъзан эса ҳал қилувчи роль ўйнайди.

Хулоса: Ушбу тадқиқот GBA ва VPS35 генларидаги мутацияларнинг Паркинсон касаллиги (ПК) ва Паркинсонизм «плюс» (П+) синдромларидаги ўрни, тарқалиши ва клиник аҳамиятини қиёсий баҳолаш орқали уларнинг патогенетик ролига оид муҳим хулосаларни очиб берди.

Олинган натижаларга кўра, GBA мутациялари ПК гуруҳида П+ синдромларга нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учради ва айниқса L444P мутацияси эрта бошланиш, когнитив бузилишлар ва вегетатив дисфункция билан боғлиқ оғир клиник фенотипни шакллантиришда муҳим роль ўйнаши аниқ бўлди. N370S ва E326K мутациялари нисбатан енгилроқ таъсирга эга бўлса-да, улар ҳам касаллик кечишини ўзгартирадиган мустаҳкам молекуляр омиллар сифатида аҳамиятга эга. VPS35 гени бўйича олинган натижалар ҳам ушбу геннинг асосан классик Паркинсон касаллигига хос эканини кўрсатди.

D620N мутацияси ПКда П+ гуруҳига нисбатан бир неча баробар кўпроқ учраб, дофаминергик терапияга яхши жавоб ва оилавий анамнез билан боғлиқ фенотипни шакллантирди. П+ синдромларида кам учраган бўлса-да, VPS35 мутацияларининг айрим ҳолатларда аралаш нейродегенератив жараёнларга ҳам таъсир этиши мумкинлиги аниқланди.

Тадқиқот натижалари умумий ҳолда GBA ва VPS35 мутациялари нейродегенерация патогенезида муҳим рол ўйнаши, уларнинг ПКда П+ синдромларга нисбатан кўпроқ учраши касалликлар ўртасидаги фундаментал биологик фарқларни акс эттириши, шунингдек, ушбу мутацияларнинг клиник фенотип ва прогнозга бевосита таъсир кўрсатишини тасдиқлади. Ушбу генлар бўйича генотиплаш ирсий хавфни баҳолаш, эрта диагностика, прогноз тузиш ва персоналлаштирилган терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга.

Шу билан бирга, тадқиқотнинг намуна ҳажми чеклангани туфайли айрим статистик кўрсаткичлар аҳамият даражасига етмаган бўлса-да, умумий тенденциялар равшан ва жаҳон илм-фанидаги маълумотлар билан уйғун. Келгуси тадқиқотларда каттароқ популяция ва кенгайтирилган генетик панеллар асосида қўшимча таҳлиллар ўтказилиши, шунингдек, клиник–генетик боғлиқликнинг узоқ муддатли динамикасини ўрганиш тавсия этилади.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Гусев Е.И., Белова А.Н., Бойко А.Н. Нейродегенеративные заболевания: клиника, диагностика, лечение. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
2. Дамулин И.В., Емелин А.Ю. Генетические аспекты болезни Паркинсона: современное состояние проблемы. Нервные болезни, 2021; №1: 25–35.
3. Илюхина В.А., Сотникова А.В. Мутации гена GBA и их влияние на фенотип болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2020; 120(8): 45–52.



**TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI**

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

4. Катунин Ю.М., Супрун Е.В. Современные молекулярно-генетические методы в диагностике паркинсонизма. Биомедицина, 2022; 18(3): 14–22.
5. Федорова Н.Ю., Залялова З.А. Патогенетические механизмы гена VPS35 в развитии болезни Паркинсона. Молекулярная медицина, 2021; 19(4): 30–38.
6. Шпилева А.Ю., Захарова М.Н. Лизосомальные механизмы нейродегенерации при мутациях GBA: обзор литературы. Российский журнал генетики, 2019; 55(11): 1282–1291.
7. Aharon-Peretz J., Rosenbaum H., Gershoni-Baruch R. Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease. NEJM, 2004; 351: 1972–1977.
8. Beavan M.S., Schapira A.H. Glucocerebrosidase mutations and the pathogenesis of Parkinson disease. Annals of Medicine, 2013; 45(8): 511–521.
9. Deng H., Wang P., Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. Ageing Research Reviews, 2018; 42: 1–21.
10. Do C.B., Tung J.Y., Dorfman E. Web-based genome-wide association study identifies two novel loci for Parkinson's disease. PLoS Genet, 2011; 7(6): e1002141.
11. Gao J., Huang X., Park Y. Smoking, caffeine intake, and risk of Parkinson disease. Journal of the American Medical Association, 2010; 304(3): 297–303.
12. Hughes A.J., Daniel S.E., Lees A.J. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. Neurology, 2001; 57: 1497–1499.
13. Malik I., Saeed U., Javed S. VPS35 mutation and its role in Parkinson's disease pathogenesis. Neuroscience Letters, 2019; 698: 209–215.
14. Nalls M.A. et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies new risk loci for Parkinson's disease. Nature Genetics, 2014; 46: 989–993.
15. Schapira A.H.V., Gegg M. Mitochondrial contribution to Parkinson's disease pathogenesis. Parkinsonism & Related Disorders, 2011; 17: S3–S7.
16. Singleton A.B., Farrer M., Bonifati V. The genetics of Parkinson's disease: progress and challenges. Human Molecular Genetics, 2013; 22(R1): R9–R15.
17. Zhang Y., Wu X., Lu Y. GBA mutations and clinical heterogeneity in Parkinson's disease: a systematic review. Movement Disorders, 2018; 33(8): 1230–1242.
18. Bobomuratov, T. A., & Yusupova, U. U. (2023). Identification of clinical and laboratory changes in acute pneumonia in young children living in an unfavorable ecological environment (in Khorezm region). Journal of Intellectual Property and Human Rights, 2(1), 14-20.
19. Bobomuratov, T. A., Yusupova, U. U., Sharipova, O. A., & Bakhronov, S. S. (2020). the influence of ecological enviroment on the homeostatic system and the level of interleukins at acute brochitis in early age children. central asian journal of medicine, 2020(1), 84-91.