



UDK: 616.379-008.64

**Tal'at SAATOV,**

*O'zRFA akademigi, O'zbekiston Milliy universiteti qoshidagi*

*Biofizika va Biokimyo Instituti, metabolomika laboratoriyasi mudiri*

**Elvira IBRAGIMOVA,**

*Biofizika va Biokimyo Instituti, metabolomika laboratoriyasi katta ilmiy xodimi, b.f.n.*

**Abdunabi TOSHTEMIROV,**

*Biofizika va Biokimyo Instituti, metabolomika laboratoriyasi tayanch doktoranti*

**Temur ALIMOV,**

*Biofizika va Biokimyo Instituti, metabolomika laboratoriyasi ilmiy xodimi, PhD*

**Zafar IBRAGIMOV,**

*Biofizika va Biokimyo Instituti, metabolomika laboratoriyasi katta ilmiy xodimi, PhD*

*Biologiya fanlari doktori, professor S.Dalimova taqrizi asosida*

### EXAMINATION OF THE ROLE OF ANTIBODIES AGAINST GLUTAMIC ACID DECARBOXYLASE (GAD) IN THE DEVELOPMENT OF A RISK OF FAMILIAL TYPE 1 DIABETES

Annotation

The results of a genealogical study showed that 71.2% of patients with Type 1 diabetes had a familial predisposition to this disease. Proband (type 1 diabetes mellitus) were found to have a higher concentration of Anti-GAD compared to non-diabetic individuals, according to immune-ferment analysis of serum anti-GAD (Anti-GAD) levels. It has also been demonstrated that quantification of Anti-GAD in their blood-relatives may have prognostic significance, and these results serve as the basis for further studies in this direction.

**Key words:** Type 1 diabetes mellitus, genealogy, Anti-GAD, proband, ELISA.

### ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ АУТОАНТИТЕЛ К ДЕКАРБОКСИЛАЗЕ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ (GAD) В РАЗВИТИИ СЕМЕЙНОГО РИСКА ДИАБЕТА 1 ТИПА

Аннотация

Результаты генеалогического исследования показали, что 71,2% пациентов с сахарным диабетом 1 типа имели семейную предрасположенность к этому заболеванию. Согласно иммуноферментному анализу сывороточных уровней анти-GAD (анти-GAD), у пробандов (сахарный диабет первого типа) была обнаружена более высокая концентрация анти-GAD по сравнению с лицами, не страдающими диабетом. Также было продемонстрировано, что количественное определение анти-GAD у их кровных родственников может иметь прогностическое значение, и эти результаты служат основой для дальнейших исследований в этом направлении.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, генеалогия, анти-GAD, пробанд, ИФА.

### OILAVIY 1 – tur QANDLI DIABET XAVFI RIVOJLANISHIDA GLUTAMIN KISLOTA DEKARBOKSILAZASIGA (GAD) QARSHI ANTITANACHALARNING ROLINI TEKSHIRISH

Annotatsiya

Geneologik tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, 1 – tur qandli diabet bilan og'riqan bemorlarning 71,2 foizida ushbu kasallikka oilaviy moyillik mavjud. Proband (birinchi turdagi qandli diabetga chalingan bemor) lar qon zardobida GAD ga qarshi antitanachalarning (Anti-GAD) miqdori, nazorat guruhiga nisbatan yuqori ekanligi isbotlandi ( $p < 0,05$ ). Shuningdek, ularning qon-qarindoshlarida ham Anti-GAD miqdorini tahlil qilish prognostik ahamiyatga ega bo'lishi mumkinligi aniqlandi va bu natijalar ushbu yo'nalishdagi keyingi tadqiqotlar uchun muhim asos bo'lib xizmat qiladi.

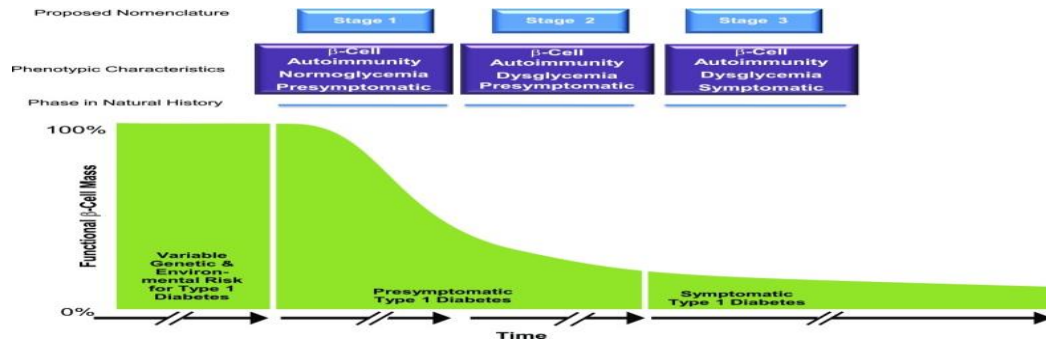
**Kalit so'zlar:** 1 – tur qandli diabet, geneologiya, Anti-GAD, proband, IFA.

**Kirish.** Birinchi turdagi qandli diabet (1 – tur QD) og'ir, surunkali autoimmun kasallikdir. Ushbu kasallik periferik qondagi glyukoza metabolizmining asosiy regulyatori bo'lgan insulin sintezi va sekretsiasining buzilishi bilan tavsiflanadi. Hozirgi kunda, 1 – tur QD rivojlanishi bilan bog'liq asosiy (genetik, infeksiyon, ovqatlanish va serologik) prognostik havf omillari mavjud, biroq ushbu havf omillarini qandli diabet bo'lgan bemorning oila a'zolari o'rtasida o'tkazilgan tadqiqotlar juda kam. Bundan tashqari, davom etayotgan tadqiqotlar ushbu sohada yangi va hali noma'lum omillarning topilishi kelajakda kasallik rivojlanishini prognoz qilishga yordam beradi (1-rasm).



Rasm 1. 1 – tur qandli diabet bilan bog'liq asosiy prognostik havf omillari [1]

**Mavzuga oid adabiyotlar tahlili.** Birinchi turdagi qandli diabet kasalligida insulin oshqozon osti bezining maxsus hujayralari tomonidan sintezlanadi va aynan o'sha  $\beta$ -hujayralarga xos bo'lgan autoantigena aylanadi. Langergans orolchalarining  $\beta$ -hujayralari uchun o'ziga xos autoantiternalarning ishlab chiqarilishi ularning antitanachalarga bog'liq sitotoksiklik mexanizmi bo'yicha yo'q qilinishiga olib keladi. Qandli diabetda klinik belgilar  $\beta$ -hujayralarning 80% nobud bo'lgandan keyingina paydo bo'ladi. Primavera M., Barova H. kabi olimlar 1 – tur QD ning klinik oldi davrining eng erta bosqichlarini  $\beta$ -hujayralarning yo'q qilinishiga olib keluvchi sitokinlarni ishlab chiqaradigan avtoreaktiv T-limfotsitlar klonlarining paydo bo'lishi bilan tavsiflashgan [2,3,4] (2-pacm).



2. Rasm. 1 – tur QD ning dastlabki bosqichlari [2]

Insel R. A., Kawasaki E., Leslie R., William E. [1,5,6,7] kabi olimlarga ko'ra, muayyan sharoitlarda sitotoksik T-limfotsitlarning ko'payishiga olib keluvchi taxminiy birlamchi autoantigenlar qatoriga hozirgi vaqtda ICA (ICA- islet-cell antibodies, AT-ICA), insulin va proinsulin antitanachalari (IAA – insulin autoantibodies, AT-IAA) va glutamat dekarboksilazasi (GAD – glutamic acid decarboxylase autoantibodies, AT-GAD) antitanachalari kiradi. [8,9,10,11]. 1 – tur QD ning dastlabki bosqichlarida autoantigenlar hosil bo'lib, ular  $\beta$ -hujayralarning nobud bo'lish darajasiga qarab klinik belgilarni yuzaga chiqara boshlaydi (2-pacm). So'nggi tadqiqotlar natijasiga ko'ra, 1 – tur QD ning rivojlanishi bilan bog'liq autoantitanalardan biri glutamin kislotaning dekarboksilazasidir (GAD) [7, 12, 13, 14].

**-Tadqiqot usullari va metodologiyasi.** Tadqiqotda O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan Endokrinologiya ilmiy amaliy tibbiyot markazida statsionar sharoitda davolanayotgan, oilasida qandli diabet kasalligi bor bo'lgan, birinchi turdagi qandli diabet bilan og'rikan bemorlar ishtirok etdi. Geneologik tahlillar asosida tadqiqot guruhlari tuzildi:

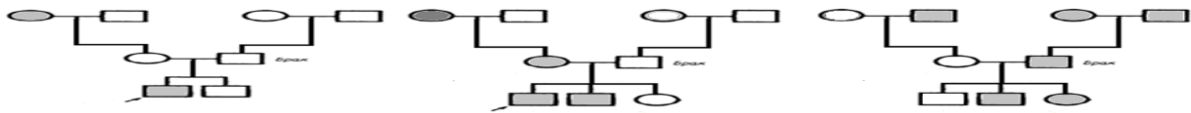
I guruh - qandli diabet bo'lmagan shaxslar (nazorat);

II guruh - birinchi turdagi diabet bemorlari, probandlar (asosiy);

III-guruh-sibslar (probandlarning qon-qarindoshlari).

Qon zardobi namunalarida GAD ga qarshi antitanachalarning miqdorini aniqlash Anti-GAD (Cloud-Clone Corp., AQSH) to'plami yordamida immunoferment analizi (IFA) (ELISA) Mindray (Xitoy) qurilmasi bilan amalga oshirildi.

**- Tahlil va natijalar.** Oilaviy 1 – tur qandli diabet xavfi rivojlanishida, geneologik tahlillarga ko'ra, 1 – tur qandli diabet Mendel qonunlariga mos holda irsiylanmaydigan, multifaktorial kasallik ekanligi tasdiqlandi (3-pacm).



3. Rasm. Oilaviy 1 – tur qandli diabetning geneologik tahlili

Shuningdek, 1 – tur qandli diabetning nasllanishi qarindoshlik darajasiga bog'liqligi va kasallik rivojlanish xavfida ahamiyati borligi kuzatildi. Probandda 1 – tur qandli diabet paydo bo'lishining prognozi qarindoshlarning kasallanish darajasi bilan belgilanadi:

- agar ota – onalar sog'lom bo'lsa, ehtimollik 5 dan 10% ni gacha;
- ota-onalardan birida bo'lsa, rivojlansh xavfi 10-20% ni tashkil qiladi;
- ikkala ota-onaning kasalligi bo'lsa, xavf 40% gacha ko'tarilishi mumkin.

Geneologik tadqiqot natijalari, 1 – tur qandli diabet bilan og'rikan bemorlarning 71,2 foizida ushbu kasallikka oilaviy moyillik borligini ko'rsatadi (3-pacm).

Probandlar (birinchi turdagi qandli diabet bemorlar) qon zardobida GAD ga qarshi antitanachalarning (Anti-GAD) miqdorini immunoferment tahlili orqali ko'rganimizda, probandlarda Anti-GAD konsentratsiyasi qandli diabet kasalligi bo'lmagan shaxslarga nisbatan (nazorat guruhi) 1,54 barobar yuqori ekanligi aniqlandi. ( $p < 0,05$ ) (1-jadval).

Kasallikka chalinish xavfi yuqori bo'lgan guruh, ya'ni probandning qon-qarindoshlari orasida qon zardobidagi Anti-GAD miqdori nazorat guruhiga nisbatan konsentratsiyasi 1,9 barobar yuqori edi (1-jadval).

1-jadval. Tadqiqot guruhlarida Anti-GAD ning umumiy miqdori

Ko'rsatgich	Tadqiqot guruhlari		
	I guruh	II guruh	III guruh
Anti-GAD, ng/ml	15,26±1,24	23,58±0,94*	29,11±7,56*

Izoh:  $M \pm SD$  – o'rtacha ko'rsatgich + o'rtacha og'ish standarti, \* - nazoratga nisbatan farqlarning ahamiyati ( $p < 0,05$ ).

Qon-qarindoshlarda antitanachalarning ortib borayotgan darajasini aniqlash probandlarning qarindoshlari orasida qandli diabet bemorlarining ehtimoliy mavjudligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Buni qarindoshlarda diabetning paydo bo'lishi va rivojlanishiga irsiy moyillik mavjudligi bilan ham izohlash mumkin. Shu bilan birga, tadqiqot davomida probandning ba'zi qarindoshlarida qandli diabet bilan og'riqan bemorlar bo'lsada, ularda Anti-GAD miqdorining oshganligi aniqlanmadi. Bu Sechko E.A. va boshqalarning (2015) bergan ma'lumotlariga mos keladi. Bunga sabab kasallikning boshlanish davrida Anti-GAD ning manfiy yoki past titrlarini qayd etilishi bo'lishi mumkin [15].

Shuningdek, tadqiqot davomida asosiy va sibsalar guruhining nazorat guruhiga nisbatan o'rtacha qiymatlari taqqoslandi. Bunda Anti-GAD antitanachalari miqdori nazorat guruhiga nisbatan statistik jihatdan sezilarli darajada 1,7 marta yoki 72,6% ga yuqori ekanligi aniqlandi. Bu esa 1 – tur QD rivojlanishiga irsiy moyillik mavjudligini ko'rsatishi mumkin (2-jadval).

**2-jadval. Tadqiqot guruhlarida Anti-GAD ning umumiy miqdori**

Ko'rsatgich	Tadqiqot guruhlari	
	I guruh	II - III guruhlar
Anti-GAD, ng/ml	15,26±1,24	26,34±2,95*

*Izoh: M±SD – o'rtacha ko'rsatgich + o'rtacha og'sh standarti, \* - nazoratga nisbatan farqlarning ahamiyati (p<0,05).*

Shu bilan birga, qandli diabet kasalligi tashxisi qo'yilmagan probandning ba'zi qon-qarindoshlarida Anti-GAD konsentratsiyasi ko'tarilganligi aniqlandi. Bu natija ushbu shaxslarda qandli diabet rivojlanishiga moyillik mavjudligini ko'rsatishi yoki chuqurroq tekshiruv o'tkazish uchun asos bo'lishi mumkin. Chunki bunday shaxslar allaqachon qandli diabetga chalingan bo'lishlari mumkin, yoki, ularda glyukozaga nisbatan kuchsiz tolerantlik rivojlangan bo'lishi mumkin. Smirnova O.M. va boshqalar (2008) ning so'zlariga ko'ra Anti-GAD miqdorining yuqori darajasi qandli diabet tashxisining asosiy mezon sifatida ishlatilishi mumkin [16]. N. Barova va boshqalarning malumotlariga asoslansak, 1 – tur QD bilan og'riqan bemorlarning 46% da Anti-GAD ning yuqori miqdori aniqlangan. Bundan tashqari, Anti-GAD ning yuqori miqdori qandli diabet bilan og'riqan yoshroq bemorlarda (18 yoshdan 35 yoshgacha bo'lgan bemorlarda) kasallik kechroq aniqlangan bemorlarga (35 yoshdan oshgan bemorlarda) qaraganda ko'proq aniqlangan [4].

**- Xulosa va takliflar.** Xulosa qilib aytganda, geneologik tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, 1 – tur qandli diabet bilan og'riqan bemorlarning 71,2 foizida ushbu kasallikka oilaviy moyillik bor. Probandlar (birinchi turdagi qandli diabet bemorlar) qon zardobidagi GAD ga qarshi antitanachalarning (Anti-GAD) miqdori immunoferment tahliliga ko'ra, Anti-GAD konsentratsiyasi qandli diabet kasalligi bo'lmagan shaxslarga nisbatan yuqori ekanligi aniqlandi. Shuningdek, ularning qon-qarindoshlarida ham Anti-GAD ning miqdorini aniqlash prognostik ahamiyatga ega bo'lishi mumkinligi isbotlandi va bu natijalar ushbu yo'nalishdagi keyingi tadqiqotlar uchun asos bo'lib xizmat qiladi.

#### ADABIYOTLAR

- Insel, R. A., Dunne, J. L., Atkinson, M. A., Chiang, J. L., Dabelea, D., Gottlieb, P. A., ... & Ziegler, A. G. (2015). Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 38(10)
- Jacobsen, L. M., Haller, M. J., & Schatz, D. A. (2018). Understanding pre-type 1 diabetes: the key to prevention. *Frontiers in endocrinology*, 9, 70.
- Primavera M., Cosimo Giannini and Francesco Chiarelli. "Prediction and prevention of type 1 diabetes." *Frontiers in endocrinology* 11 (2020): 248.
- Bárová H., Perušičová J., Hill M., Šterzl I., Vondra K., Mašek Z. Anti-GAD-Positive Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Have Higher Prevalence of Autoimmune Thyroiditis than Anti-GAD-Negative Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus //Phesiol.Res.-2004-Vol.53-P. 279-286.
- Kawasaki E. Type 1 diabetes and autoimmunity // *Clinical pediatric endocrinology*. – 2014. –Vol.6. 23. – №. 4. – P. 99-105.
- Leslie R. D. G., Atkinson M. A., Notkins A. L. Autoantigens IA-2 and GAD in Type I (insulin-dependent) diabetes //Diabetologia. – 1999. – Vol. 42. – №. 1. – P. 3-14.
- William E. Winter, Desmond A.Schatz. Autoimmune markers in diabetes. // *Clinical Chemistry* - 2011. -Vol.57. – P. 168-172.
- Мирзоева Л.А., Никифоров Н.Г., Аладинский В.А., Собенин И.А., Недосугова Л.В., Орехов А.Н. Повышение спонтанной и индуцированной секреции провоспалительного цитокина ФНО –а моноцитами макрофагами крови больных сахарным диабетом// проблемы эндокринологии. –2014. –Т.60. –№5. –С.22–25.
- Дедов, И. И., Шестакова, М. В., Кураева, Т. Л., Титович, Е. В., Никонова, Т. В. Нозологическая гетерогенность, молекулярная генетика и иммунология аутоиммунного сахарного диабета //Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70. – №. 2.
- Байбурина Г. Г. Иммунологические маркеры сахарного диабета при различных клинических типах заболевания //Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13. – №. 6. –623–626.
- Байбурина Г.Г. и др. Сахарный диабет: иммунопатогенетические параллели //Врач. – 2011. – №. 8. – С. 55–56.
- А.В. Ветрова, М.М. Орлова, Н.Е. КолбANOVA Гибридный тип диабета у пациента с медленно развивающимся иммуноопосредованным диабетом и генетическими маркерами предрасположенности к сахарному диабету 2 типа и ожирению. Клиническое наблюдение //Лечащий врач - 2023 - Т.26.-№3.-С. 14-17
- Пивень Н.В., Лухверчик Л.Н., Бураковский А.И., Полегенькая Н.В., Карпович М.В. Аутоантитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты как патогенетический маркер сахарного диабета 1 типа// Медицинская иммунология-2011. – Т.13. - №2-3. С.257-260.
- Винтер В.У., Шатц Д.А. Аутоиммунные маркеры диабета // Клиническая лабораторная диагностика. –2013. –№8. –С.27–41.
- Сечко Е. А. и др. MODY3 у детей и подростков: молекулярно –генетическая основа и клиничко–лабораторные проявления //Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61. – № 3. – С. 16–22.
- Смирнова О.М., Кононенко И.В., Дедов И.И. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения. 2008. – Т. 11. - №4. С. 18–23.