

SO'LAKNING PROTEOM PROFILI ASOSIDA YURAK-QON TOMIR ASORATLARINI BASHORAT QILISHDA UMUMIY PERIODONTITNI DAVOLASHGA SHAXSIYLASHTIRILGAN YONDASHUV

Muallif: **Shodiyev O'U.**

Ilmiy rahbarlar: t.f.d., prof. **Nazarova N.Sh.**

t.f.d., prof. **Agababiy I.R.**

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Samarqand, O'zbekiston Respublikasi

Annotatsiya

Yurak-qon tomir kasalliklarining (YQTK) ma'lum bo'lgan modifikatsiyalanuvchi xavf omillaridan biri surunkali umumiy periodontitdir (SUP). Shaxsiylashtirilgan tibbiyotning qiziqarli yo'nalishlaridan biri hamroh patologiyalarni noinvaziv monitoring qilish uchun og'iz bo'shlig'i suyuqligi biomarkerlaridan foydalanish hisoblanadi.

Tadqiqot maqsadi. Hamroh patologiyasi bo'lgan bemorlarda og'iz bo'shlig'i suyuqligining proteom profili asosida yurak-qon tomir asoratlarini erta bashorat qilish algoritmini hamda SUP uchun shaxsiylashtirilgan davolash usulini yaratish va ilmiy jihatdan asoslash.

Usullar. Tadqiqotda 140 nafar ishtirokchi qatnashdi (asosiy guruhni shaxsiylashtirilgan davolash olgan SUP va yurak-qon tomir xavfi bo'lgan 65 nafar bemor tashkil etdi; taqqoslash guruhini an'anaviy davolash olgan 45 nafar SUP bo'lgan bemor tashkil etdi; nazorat guruhini esa 30 nafar sog'lom kishi tashkil etdi). Keng qamrovli biokimyoviy, kardiologik va stomatologik ko'rik o'tkazildi. So'lakning proteom profili (apolipoproteinlar A1, B, E va sitokinlar) ELISA va LC-MS/MS mass-spektrometriya yordamida baholandi. R va Python muhitlarida statistik tahlil qilish uchun LASSO regressiyasi va ROC tahlili qo'llanildi.

Natijalar. Ilk bor tizimli lipid homeostazining buzilishi ko'rsatkichi sifatida og'iz bo'shlig'i suyuqligidagi ApoB/ApoA1 nisbatining >1.3 bo'lishi — "periodontitning so'lak lipoprotein signaturesi" tushunchasi tasdiqlandi. ApoE- ϵ 4 izoformasi noxush oqibatlarining mustaqil prediktori ekanligi aniqlandi. Prognostik model (AUC >0.90) yaratildi va "PerioCardio-Risk" dasturiy ta'minotiga kiritildi. Shaxsiylashtirilgan davolash tufayli bemorlarning 75–85 foizida so'lak profili normallashti va periodontal cho'ntak chuqurligi 25–35 foizga qisqardi.

Xulosa. So'lak proteom profilini fanlararo yondashuvga kiritish orqali SUP terapiyasini optimallashtirish va yurak-qon tomir xavfini ular klinik jihatdan namoyon bo'lishidan 2–5 yil oldin bashorat qilish imkoniyati mavjud.

1. Kirish

Zamonaviy tibbiy tadqiqotlar umumiy somatik kasalliklar va periodontal to'qimalardagi mahalliy yallig'lanish jarayonlari o'rtasida mustahkam bog'liqlik borligini ko'rsatadigan og'iz bo'shlig'i-tizimli salomatlik (oral-systemic health) konsepsiyasi doirasida rivojlanmoqda. Surunkali umumiy periodontit (SUP) endilikda shunchaki mahalliy stomatologik nozologiya emas, balki butun dunyoda o'limning asosiy sababi bo'lib qolayotgan yurak-qon tomir kasalliklari (YQTK) rivojlanishining muhim modifikatsiyalanuvchi xavf omili sifatida tan olingan. Butunjahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, dunyo bo'ylab kattalarning 19 foizida — 1 milliarddan ortiq odamda — periodontitning og'ir shakllari mavjud. O'zbekiston Respublikasida 35 yoshdan oshgan aholining 47–62 foizida o'rtacha yoki og'ir darajadagi SUP aniqlanadi.

So'nggi yillarda o'tkazilgan yirik epidemiologik va meta-analitik tadqiqotlarga ko'ra (Sanz M. et al., 2020; Tonetti M.S. et al., 2021), SUP bilan og'rigan bemorlarda koronar va uyqu arteriyalari aterosklerozi rivojlanish xavfi 1.7–2.3 marta, miokard infarkti 1.4–1.9 marta va miya insulti xavfi 1.6–2.1 marta ortadi. Ushbu patologiyalar o'rtasidagi patofiziologik bog'liqlik uchta asosiy elementdan iborat:

Tizimli past darajali yallig'lanish (TNF- α , IL-1 β , IL-6 va CRP ning yuqori darajasi);

Periodontal patogenlar (*P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*) tomirlar endoteliysiga to'g'ridan-to'g'ri kirishi natijasida yuzaga keladigan vaqtinchalik bakteremiya;

Apolipoprotein transportining pasayishi bilan bog'liq dislipidemiya siljishi.

Kardiologiya amaliyotida apolipoprotein A1 (ApoA1 — ZYLP ning asosiy antiaterogen oqsili), B (ApoB — barcha aterogen lipoproteinlarning tarkibiy markeri) va E (ApoE — lipidlar klirensini tartibga soluvchi) an'anaviy PZYLP xolesteriniga qaraganda yurak-qon tomir hodisalarining aniqroq prediktori sifatida tan olingan.

Mass-spektrometriya (LC-MS/MS) va multipleks tahlil (Luminex xMAP) usullarining rivojlanishi tufayli endilikda og'iz bo'shlig'i suyuqligi (so'lak) proteomini aniq o'rganish imkoni paydo bo'ldi. So'lak noinvazivligi, xavfsizligi va iqtisodiy jihatdan juda tejamkorligi sababli shaxsiylashtirilgan skrining uchun ideal substrat hisoblanadi. Biroq, hozirgi kunga qadar stomatologiya amaliyotida periodontitning og'irlik darajasini va yurak-qon tomir xavfini bir vaqtning o'zida baholash uchun tasdiqlangan proteom panellari mavjud emas edi, O'zbekiston aholisi uchun so'lakdagi apolipoproteinlarning hududiy me'yoriy ko'rsatkichlari aniqlanmagan va bunday bemorlarni fanlararo boshqarish algoritmlari joriy etilmagan edi.

Tadqiqotning maqsadi — og'iz bo'shlig'i suyuqligining proteomik profili asosida hamroh patologiyasi bo'lgan bemorlarda yurak-qon tomir asoratlarini erta bashorat qilish algoritmini hamda surunkali umumiy periodontitni davolashning shaxsiylashtirilgan usulini yaratish va tasdiqlashdir.

Adabiyotlar sharhi

Og'iz bo'shlig'i-tizimli salomatlik nazariyasi: Ateroskleroz va Periodontit

Surunkali umumiy periodontit (SUP) ilgari faqatgina og'iz bo'shlig'ining alohida kasalligi deb hisoblangan bo'lsa, so'nggi 20 yil ichida periodontal tibbiyot uni tizimli qon tomir kasalliklarining kuchli omili sifatida tan oldi [1]. Amerika Periodontologiya Akademiyasi (AAP) va Yevropa Periodontologiya Federatsiyasi (EFP) konsensus hisobotlariga ko'ra, og'ir periodontit bilan og'rigan odamlarda koronar va uyqu arteriyalari aterosklerozi rivojlanish xavfi 1.7–2.3 marta yuqori bo'ladi [2]. Bundan tashqari, intervension tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, mexanik periodontal davolash endoteliy faoliyatini yaxshilaydi va tizimli arteriya qattiqligini statistik jihatdan sezilarli darajada kamaytiradi, bu esa ushbu o'zaro bog'liqlikni isbotlaydi [3].

2. Materiallar va usullar

Tadqiqot dizayni va ob'ektlari

Klinik tadqiqotlar 2023 va 2026-yillar oralig'ida Samarqand viloyat stomatologiya poliklinikasida o'tkazildi. Yoshi 45 dan 70 gacha bo'lgan 140 nafar ishtirokchi uchta guruhga bo'lindi:

Asosiy guruh (n=65): O'rtacha/og'ir darajadagi SUP va hamroh yurak-qon tomir xavflari (arterial gipertenziya, ISK, dislipidemiya) bo'lgan, so'lak proteom profili natijalariga ko'ra shaxsiylashtirilgan davolash olgan bemorlar.

Taqqoslash guruhi (n=45): Proteomik ma'lumotlarni hisobga olmasdan, amaldagi klinik ko'rsatmalarga muvofiq an'anaviy davolash olgan SUP bilan og'rigan bemorlar.

Nazorat guruhi (n=30): Umumiy somatik va og'iz bo'shlig'i salomatligi yaxshi bo'lgan, yoshi mos keladigan shaxslar.

Tekshirish usullari

Klinik stomatologik blok: Standart tekshiruv davomida har bir tishning oltita nuqtasida cho'ntak chuqurligi (PD), klinik birikish darajasi (CAL), PI (Russell), GI (Löe-Silness) va CPITN indeksi hisoblab chiqildi. Og'iz gigiyenasi indeksi (OHI-S) va

probing paytida qonash indeksi (BOP) baholandi. Vizualizatsiya uchun CBCT (KT) va raqamli ortopantomografiyadan foydalanildi.

Yurak-qon tomir bloki: Xavf darajasi SCORE2 va SCORE2-OP jadvallari yordamida o'lchandi. 12 tarmoqli EKG, Doppler bilan exokardiografiya, uyqu arteriyalarini intima-media qalinligini (IMT) baholash bilan ultratovush tekshiruvi, 24 soatlik ambulator arterial bosim monitoringi (SABM) va puls to'liqligini (PWV) o'lchash amalga oshirildi.

Laboratoriya biokimyoviy bloki (Qon): Real-time PZR yordamida ApoE izoformalari, hs-CRP, fibrinogen, gomotsistein, HbA1c, lipid profili, shuningdek, immunoturbidimetriya (Cobas Roche) yordamida zardob ApoA1, ApoB va ApoE darajalari aniqlandi

Og'iz bo'shlig'i suyuqligining proteomik profili: Rag'batlantirilmagan aralash so'lak namunalari faqat nahorga olindi. Sentrifugalashdan keyin (3000 15 min, ApoA1, ApoB va ApoE darajalari ELISA (Abcam) yordamida baholandi va LC-MS/MS mass-spektrometriya (Orbitrap Fusion, Thermo Scientific) orqali tasdiqlandi. Luminex xMAP platformasi yordamida sitokinlarning (IL-1beta, IL-6, IL-8 va TNF- multipleks tahlili o'tkazildi. Shuningdek, MMP-8, MMP-9, so'lakning himoya oqsillari (laktoferrin, lizotsim, sIgA), so'lak CRP va oksidlovchi stress ko'rsatkichlari (MDA, SOD, GSH) tekshirildi.

Statistik tahlil

Ma'lumotlar STATISTICA 12.0 va SPSS 26.0 dasturlari, shuningdek R (MSstats, limma, ROCR paketlari) va Python (scikit-learn, pandas) muhitlari yordamida qayta ishlandi. Spirmen/Pirson korrelyatsiya tahlillari parametrik (t-test, ANOVA) va noparametrik (U-test, Kruskal-Uollis) usullar bilan birgalikda qo'llanildi. Bashorat qilish modellari LASSO prediktorlarini tanlash bilan logistik regressiya yordamida qurildi. Modelni tasdiqlash uchun K-fold kross-validatsiya va bootstrap usullari (1000 iteratsiya) qo'llanildi. Modellarning ishlash samaradorligini baholash uchun ROC egri chiziqlari va AUC hisob-kitoblaridan foydalanildi.

3. Tadqiqot natijalari

So'lak lipoproteinlari signaturesi

Tadqiqot davomida ilk bor O'zbekiston Respublikasi aholisi uchun og'iz bo'shlig'i suyuqligidagi apolipoproteinlarning hududiy me'yoriy ko'rsatkichlari belgilandi. SUP bilan og'rigan bemorlarda so'lak lipid profilida sezilarli nomutanosiblik aniqlandi, bu qon lipid profili ko'rsatkichlari va suyak to'qimasining yo'qolishi darajasi bilan chambarchas bog'liq edi.

"Periodontitning so'lak lipoprotein signaturesi" tushunchasi ishlab chiqildi: tizimli lipid homeostazining buzilishi va periodontal yallig'lanishning erta preklinik ko'rsatkichi og'iz bo'shlig'i suyuqligida ApoB ning ko'payishi va ApoA1 ning kamayishi bo'lib, ularning nisbat koeffitsiyenti $\text{ApoB/ApoA1} > 1.3$ ga yetadi. Ushbu o'zgarish uyqu va koronar arteriyalarda yaqqol aterosklerotik o'zgarishlar paydo bo'lishidan ancha oldin so'lakda namoyon bo'ladi.

Xavfni bashorat qilish va genetik markerlar

PZR tahlili orqali ApoE izoformasi polimorfizmining patogenetik ahamiyati aniqlandi. Umumiy periodontitning eng og'ir kechishi, alveolyar suyak rezorbsiyasining yuqori sur'atlari va yomon yurak-qon tomir oqibatlari ApoE- ϵ 4 varianti mavjudligi bilan bog'liqligi isbotlandi. ApoE- ϵ 4 yuqori komorbid xavfning mustaqil prediktori ekanligini ko'rsatdi.

Ko'p omilli tahlil va LASSO tanlovi yordamida yurak-qon tomir asoratlarini erta bashorat qilish uchun 4 ta ko'rsatkichlar blokidan 8 ta muhim prediktor birlashtirilib, matematik model yaratildi (1-jadval).

1-jadval: Asoratlarni bashorat qiluvchi omillarning matematik xavf modeli ("PerioCardio-Risk")

Ko'rsatkichlar bloki	Aniqlangan prediktorlar
Klinik periodontal	Suyak yemirilishi indeksi (CAL), cho'ntak chuqurligi (PD)
Proteomik (So'lak)	ApoB/ApoA1 nisbati > 1.3 , so'lakdagi MMP-8 darajasi
Biokimyoviy (Zardob)	Yuqori sezuvchanlikka ega CRP (hs-CRP), qon zardobidagi ApoB darajasi
Xulq-atvor / Umumiy	Yoshi, tamaki chekish holati

Model yuqori sezuvchanlik va o'ziga xoslikka ega bo'lib, ROC egri chizig'i ostidagi maydon ($AUC > 0.90$) mukammal operatsion xususiyatlarni ko'rsatdi. Ushbu matematik yechim rus, o'zbek va ingliz tillarida soniyadan kam vaqt ichida xavfni avtomatik ravishda hisoblaydigan "PerioCardio-Risk" dasturiy moduliga asos qilib olindi.

Shaxsiylashtirilgan terapiyaning samaradorligi

Biz ishlab chiqqan shaxsiylashtirilgan algoritmda uchta alohida protokol qo'llanildi: "Klassik", omega-3 PUFA va statinlar bilan "Yallig'lanishga qarshi kuchaytirilgan" hamda L-arginin, koenzim Q10 va vitamin D3 bilan "Endotelial-himoya" protokollari. Bu protokollar asosiy guruhda taqqoslash guruhiga nisbatan yuqori klinik samaradorlik ko'rsatdi (2-jadval).

2-jadval. Davolash samaradorligi ko'rsatkichlarining qiyosiy dinamikasi (12 oydan keyin)

Samaradorlik ko'rsatkichi	Asosiy guruh (n=65)	Taqqoslash guruhi (n=45)
Periodontal cho'ntak chuqurligining (PD) qisqarishi	25–35%	10–12%
So'lak proteom profilining normallasishi	Bemorlarning 75–85 foizida	Bemorlarning 22–28 foizida
So'lakdagi yallig'lanish sitokinlarining kamayishi	Yaqqol namoyon bo'ldi (\$p < 0.01\$)	Ahamiyatsiz bo'ldi (\$p > 0.05\$)

Munozara

Tadqiqot natijalari og'iz bo'shlig'i suyuqligi ham tizimli metabolik muammolarni, ham periodontal to'qimalarning mahalliy yallig'lanish holatini to'liq aks ettirishini yaqqol ko'rsatadi. So'lakda ApoB ning yuqori miqdori va ApoA1 ning past darajasi aniqlanishi SUPdagi lipid muammolari tizimli translokatsion mexanizmdan kelib chiqishi haqidagi gipotezani tasdiqlaydi. Periodontdagi surunkali yallig'lanish o'chog'i keltirib chiqaradigan oksidlovchi stress va endotelial disfunksiya aterogen apolipoproteinlarning og'iz bo'shlig'i suyuqligiga transkapillyar o'tishini tezlashtiradi.

SUP og'irligi va ApoE- ϵ 4 izoformasi o'rtasidagi bog'liqlik ushbu genotipning makrofaglar javobini tartibga solish va hujayralarning yallig'lanishni kamaytirish qobiliyatini pasaytirishdagi roli bo'yicha jahon tadqiqotlariga mos keladi. Bu stomatologiyada genetik skrining uchun yangi imkoniyatlar yaratadi.

Fanlararo hamkorlik muhim ahamiyatga ega. Taklif etilayotgan usul birlamchi kardiologik yordam va stomatologik maslahatlar o'rtasidagi tafovutni bartaraf etish

imkonini beradi. Ushbu jarayon "PerioCardio-Risk" dasturi yordamida avtomatlashtirilgan bo'lib, u stomatologlarga bemorlarni aterosklerozning jiddiy klinik belgilari (masalan, miokard infarkti yoki insult) namoyon bo'lishidan 2–5 yil oldin kardiologga o'z vaqtida yo'naltirish uchun ilmiy asos beradi.

Bitta namunadagi (100 200) apolipoproteinlar uchun so'lakning multipleks tahlili qonning to'liq serologik tahliliga qaraganda 1.8–2.2 marta arzonroqdir. Ushbu xususiyat, usulning mutlaqo noinvazivligi va bemor uchun ruhiy qulayligi bilan bir qatorda, uni real sog'liqni saqlash amaliyotida muntazam skrining uchun juda qulay vositaga aylantiradi.

Xulosa

Periodontal va yurak-qon tomir kasalliklarining noinvaziv diagnostika mezonini sifatida "periodontitning so'lak lipoprotein yangi konsepsiyasi ishlab chiqildi va patofiziologik jihatdan asoslandi.

"PerioCardio-Risk" dasturida aniq matematik modeldan ($AUC > 0.90$) foydalanish yurak-qon tomir asoratlarini uzoq muddatli (2–5 yil) yuqori aniqlikda bashorat qilishni kafolatlaydi.

SUPni tabaqalashtirilgan davolash uchun ishlab chiqilgan shaxsiylashtirilgan algoritmdan foydalanish periodontal reabilitatsiya sifatini yaxshilash (cho'ntak chuqurligini 25–35% ga kamaytirish) va bemorlarning 75–85 foizida og'iz bo'shlig'i suyuqligining metabolik homeostazini tiklash imkonini beradi, bu esa tizimli yallig'lanish yukini kamaytiradi.

Adabiyotlar

1. Tonetti MS, Sanz M. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report of joint EFP/AAP workshop on periodontitis and systemic diseases. J Periodontol. 2019;90(5):456-470.
2. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report of the Joint Workshop

of the European Federation of Periodontology (EFP) and the World Heart Federation (WHF). J Clin Periodontol. 2020;47(3):268-288.

3. Tonetti MS, Van Dyke TE; working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. J Clin Periodontol. 2021;40(Suppl 14):S24-S29.

4. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. Nat Rev Immunol. 2021;21(7):426-440.

5. Schenkein HA, Papapanou PN, Genco R, Sanz M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. Periodontol 2000. 2020;83(1):100-106.

6. Biri H, Keles GC, Seyfeli E. The effect of periodontal treatment on serum and salivary apolipoprotein profiles in patients with chronic periodontitis and coronary heart disease. J Periodontal Res. 2022;57(2):314-322.

7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-3337.