

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI**

«TASDIQLAYMAN»
Sog‘liqni saqlash vazirligi
Ilmiy texnik kengashi raisi
_____ **Sh.K.Atadjanov**
«____» _____ **2025 y.**

ALIYEV SHAVKAT RUZIMATOVICH

**“SURUNKALI VIRUSLI GEPATITLARDA
(B, C) MIKRORONKNING XUSUSIYATLARI VA AHAMIYATI ”**

(Monografiya)

Toshkent 2025

TUZUVCHI:

SH. R. Aliyev

Toshkent tibbiyot akademiyasi Mikrobiologiya,
virusologiya va immunologiya kafedrası dotsenti,
t.f.n.

Taqrizchilar:

G.S.Matnazarova

TTA, Epidemiologiya kafedrası mudiri, t.f.d.,
professor.

N.S.Atabekov

O‘zbekiston Respublikasi Sanitariya-epidemiologik
osoyishtalik va jamoat salomatligi qo‘mitasi
raisining birinchi o‘rinbosari, t.f.d., professor.

O‘zbekistonda , shu jumladan, butun dunyoda surunkali virusli gepatit (SVG) muammolari dolzarb bo‘lib qolmoqda. Ushbu muammoning ahamiyati nafaqat kasallikning keng va sezilarli darajada tarqalishi bilan, balki mehnatga layoqatli yoshdagi odamlarning kasallanishdagi ustunligi, uzoq va progressiv kasallikning kechishi, davolash jarayonlarining murakkabligi va eng muhimi kasallikning jigar sirrozi (JS) va gepatotsellulyar karsinoma (GSK) kabi og‘ir oqibatlariga olib kelishi bilan xarakterlanadi .

Shu sababli ushbu monografiyada surunkali virusli gepatit B va C kasalliklarining etiologiyasi, patogenezini, virusologik, molekulyar diagnostikasi va fanda yangi yo‘nalish bo‘lgan mikroRNK molekulalarining bu patologiyadagi roliga alohida e‘tibor berildi. Monografiya o‘rganilgan ilmiy manbalar ma’lumotlari hamda shaxsiy ilmiy-tadqiqot natijalariga asoslanib yozilgan.

Monografiya virusologlar, bakteriologlar, pediatrlar va umumiy amaliyot shifokorlariga, tibbiyot oliy o‘quv yurtlari talabalari hamda magistratura talabalari uchun mo‘ljallangan

QISQARTMALAR RO'YXATI:

AlAT – alanin aminotransferaza;

AsAT – aspartate aminotransferaza;

Anti-HBV- gepatit B virusiga qarshi antitelalar;

Anti-HCV- gepatit C virusiga qarshi antitelalar;

GSK - gepatotsellyulyar karsinoma;

Vranched DNA - amplifikatsiya signali;

GFI - gistologik faollik indeksi;

IFA - immunoferment analiz;

IFN- interferon;

XB - xalqaro birlik; Mmol/l - litr uchun millimol; mkmol/l - litr uchun mikromol;

HBsAg - gepatit B virusi antigenining sirt komponenti;

HBsAt- gepatit B virusi sirt antigeni antitelasi;

HBeAg - gepatit B virusining infeksiyonlik antigeni;

HBeAt - gepatit B virusining infeksiyonlik antigeni antitelasi;

HBcorAg - gepatit B virusi yadro komponenti antigeni

HBcorAt -gepatit B virusi yadro komponenti antigeniga qarshi antitelalari;

HBV-DNA - gepatit B virusi genomi;

HLA – Odamlarning leykotsitar antigenlari;

KXT - kasalliklarning xalqaro tasnifi;

SVGB- surunkali virusli gepatit B;

SVGC- surunkali virusli gepatit C;

PZR – polimeraza zanjirli reaksiya;

RNK – ribonuklein kislotasi;

mRNK - matritsa RNK si;

RNK - HDV – Odamning delta (D) virus genomi;

RBV – ribavirin;

OT – orqaga qaytaruvchi transkriptaza;

JS – jigar sirrozi

QQTU– quruq qon tomchilari usuli;

NAT –nuklein kislota testi;

TDT- tezkor diagnostika testidiri.

SO‘Z BOSHI

O‘zbekistonda , shu jumladan, butun dunyoda surunkali virusli gepatit (SVG) muammolari dolzarb bo‘lib qolmoqda. Ushbu muammoning ahamiyati nafaqat kasallikning keng va sezilarli darajada tarqalishi bilan, balki mehnatga layoqatli yoshdagi odamlarning kasallanishdagi ustunligi, uzoq va progressiv kasallikning kechishi, davolash jarayonlarining murakkabligi va eng muhimi kasallikning jigar sirrozi (JS) va gepatotsellulyar karsinoma (GSK) kabi og‘ir oqibatlarga olib kelishi, shuningdek, ushbu toifadagi bemorlarni tibbiy va ijtimoiy qo‘llab-quvvatlash uchun katta xarajatlar sarflanishi bilan xarakterlanadi.

Jahon Sog‘liqni saqlash tashkilotining (JSST- 23) hisobotiga ko‘ra, gepatit B va gepatit C birgalikda har yili 1,1 million kishilarning o‘limga va 3 million yangi infeksiya yuqishiga sabab bo‘ladi. Yer yuzida 350 million kishi surunkali virusli gepatit bilan yashaydi. Har kuni 3000 kishi bu gepatitlardan vafot etadi. Boshqacha qilib aytganda, har o‘ttiz soniyada bir kishi gepatitdan vafot etar ekan. Shu bilan bir qatorda JSST (2023) bergan ma’lumotiga qaraganda dunyoda gepatit bilan kasallangan odamlarning 80% dan ortig‘i kasallikning profilaktikasidan, indikatsiya testlari va davolash vositalaridan foydalana olmaydi.

Mamlakatimizda aholiga tibbiy xizmat ko‘rsatish sifatini oshirish, sog‘liqni saqlash tizimini jahon standartlariga tenglashtirish, samarali tashhislash va davolash uslublarini ishlab chiqish, jumladan surunkali virusli infeksiyalarni (gepatit B va C) kompleks terapiyasini takomillashtirish keng qamrovli islohotlar amalga oshirish kabi ustuvor vazifalar (O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining qarori, 16.05.2022 yildagi PQ-243-son “ Ayrim dolzarb virusli infeksiyalar tarqalishiga qarshi kurashish chora-tadbirlarini takomillashtirish to‘g‘risida”) belgilangan. Bu borada tibbiy xizmat

ko'rsatish sifatini yangi bosqichga ko'tarish maqsadida bemorlarda surunkali kasalliklarni tashxislash va davolashning zamonaviy usullarini ishlab chiqish va takomillashtirish kabi tadqiqotlarni amalga oshirish maqsadga muvofiq hisoblanadi.

Virusli gepatit B va ayniqsa gepatit C virusi genomlarining yuqori geterogenligi molekulyar tavsifni nafaqat gen mutatsiyalari va gen ekspresiyalari profillarini aniqlashga, balki yangi biologik markerlarni ham asoslab beradi. Bunday yangi biomarkerlar mikroRNKlar hisoblanadi (mikroRNK, miRNK, miR). Bu mikroRNKlar - kichik molekulalar bo'lib, ular gen ekspressiyasini tartibga soladi va barcha hujayra jarayonlarida ishtirok etadi. Kichik o'lchamdagi kodlanmaydigan RNKlar to'qimalarni qayta tiklash jarayonlarining molekulyar dasturlashtirilgan regulyatorlari bo'lib, ular asosida tubdan yangi antivirus va o'sma kasalliklarining farmakologik vositalari ishlab chiqilmoqda. Ba'zi molekulalar allaqachon klinik o'rganish bosqichida (onkologiya, virusologiya va boshqa yo'nalishlarda), boshqalari esa tibbiyotda ulardan foydalanishni kutishmoqda, chunki ularning qo'llanilishi hozirgi kunda (hujayra terapiyasi va boshqalarda) eksperimental ravishda tasdiqlangan. Bularning barchasi bizga mikroRNK molekulalarining patologiyadagi rolini o'rganishni diagnostik belgilarni, shuningdek, terapevtik maqsadlarni izlash uchun eng istiqbolli yo'nalishlardan biri deb hisoblash imkonini beradi, ularning o'rganish zamonaviy tibbiy texnologiyalarni tubdan o'zgartirishga imkon berishi mumkin. Ayniqsa bu yo'nalishlarda surunkali virusli gepatit kasalliklarda va uning ilmiy izlanishlarida o'ta istiqbolli ahamiyatga ega bo'lishi mumkin.

Mavzuning dolzarbligiga yana bitta dalil 2024 yilgi fiziologiya yoki tibbiyot bo'yicha Nobel mukofoti Viktor Ambros va Gari Ravkanga "MikroRNKni kashf etgani va uning transkripsiyadan keyingi genlarni tartibga solishdagi roli" mavzusidagi ilmiy ishlari uchun berildi.

Shu sababli ushbu monografiyada surunkali virusli gepatit B va C kasalliklarining virusologik, molekulyar diagnostikasi va mikroRNK molekulalarining molekulyar tekshiruvlari natijasida olingan zamonaviy ma'lumotlar keltirilgan.

I BOB. SURUNKALI VIRUSLI GEPATITLARNING ZAMONAVIY MUAMMOLARI

Oxirgi yillarda ko‘plab viruslar keltirib chiqaruvchi yuqumli kasalliklarga qarshi kurashda erishilayotgan yutuqlarga qaramay, zamonaviy O‘zbekiston tibbiyotida, shu jumladan, butun dunyoda surunkali virusli gepatit (SVG) muammolari dolzarb bo‘lib qolmoqda [1,2,3]. Ushbu muammoning ahamiyati nafaqat kasallikning keng va sezilarli darajada tarqalishi bilan, balki mehnatga layoqatli yoshdagi odamlarning kasallanishdagi ustunligi, uzoq va progressiv kasallikning kechishi, davolash jarayonlarining murakkabligi va eng muhimi kasallikning jigar sirrozi (JS) va gepatosellulyar karsinoma (GSK) kabi og‘ir oqibatlariga olib kelishi, shuningdek, ushbu toifadagi bemorlarni tibbiy va ijtimoiy qo‘llab-quvvatlash uchun katta xarajatlar sarflanishi bilan xarakterlanadi. [4,5,6,7]

Jahon Sog‘liqni saqlash tashkilotining (JSST- 23) hisobotiga ko‘ra, gepatit B va gepatit C birgalikda har yili 1,1 million kishilarning o‘limga va 3 million yangi infeksiya yuqishiga sabab bo‘ladi. Yer yuzida 350 million kishi surunkali virusli gepatit bilan yashaydi. Har kuni 3000 kishi bu gepatitlardan vafot etadi. Boshqacha qilib aytganda, har o‘ttiz soniyada bir kishi gepatitdan vafot etar ekan va har kuni gepatit B va C infeksiyasining 8000 dan ortiq yangi holatlari ro‘y beradi, bu esa har daqiqada yer yuzida 5 dan ortiq kishilar infeksiyaga muhtalo bo‘lar ekan. Agar hozirgi tendensiya davom etsa, 2040 yilga kelib, har yili bezgak, sil va OIV/OITS dan o‘lganlardan ko‘ra ko‘proq odamlar virusli gepatitdan vafot etishi mumkin [JSST 23]. Shu bilan bir qatorda JSST (2023) bergan ma’lumotiga qaraganda dunyoda gepatit bilan kasallangan odamlarning 80% dan ortig‘i kasallikning profilaktikasidan, indikatsiya testlari va davolash vositalaridan foydalana olmaydi [8]. Keltirilgan ma’lumotlar shuni ko‘rsatadiki, gepatit B bilan kasallangan 257 million insonlarning atigi 10,5% (27 million kishi) o‘zlarida infeksiyon kasallik borligini bilishgan; kasallikka tashxis qo‘yilganlarning 17% (4,5 million kishi) dan, atiga 1,1 million kishi davolangan; 1,1 million kishilarda esa kasallik surunkali SVG formasiga o‘tgan Surunkali gepatit C (SGC) bilan og‘rigan 71 million kishilarning 19% (13,1 million kishi) o‘zlarida infeksiya

borligi holatini bilishgan; kasallikga tashxis qo'yilganlarning 15% (2 million kishi) 1,75 million kishi shu yili davolanishgan [8].

Jigar sirrozi bilan tugovchi surunkali gepatit C kasalligi Yevropa va Qo'shma Shtatlarda oldingi yillarda jigar transplantatsiyasi eng keng tarqalgan ko'rsatkichlardan biri xisoblangan va shuning uchun dunyoning aksariyat mamlakatlari uchun bu patologiya tibbiy, ijtimoiy va iqtisodiy muammo hisoblanadi [64,60,117,136].

Surunkali gepatitlar strukturasida gepatit C virusi oxirgi yillarda ustunlik qilmoqda [73]. Gepatit C virusi kasalligining kechishi, ham o'tkir, ham surunkali shakllarda paydo bo'lishi mumkin. Kasallikning o'tkir shakli odatda asimptomatik ko'rinishda kechadi, bu kasallikning yangi holatlarini aniqlashni qiyinlashtiradi. Ba'zi mutaxassislarning fikricha HCV infeksiyasi 15-45% hollarda odamlarda spontan davolashga muxtoj bo'lmasdan o'tishi mumkin [12]. Qolgan 55-85% kasallanganlarda esa surunkali gepatit infeksiyasini rivojlanishi kuzatilishi mumkin, 15 yil ichida surunkali gepatit 30-20% kasalliklari jigar sirroziga aylanishi mumkin, ammo boshqa tadqiqotlarda jigar sirrozi xavfi 50% gacha deb ta'kidlashadi [11,12 15,21,64,100,121, 116,135].

T.Poynard (2001) fikriga ko'ra bemorlarning 30 foizida sirroz rivojlanishi uchun 50 yildan ortiq vaqt ketadi [121]. Surunkali virusli gepatit kasallikning rivojlanishidagi bunday sezilarli farqlarning sabablari xozircha noaniq bo'lib qolmoqda. Shu bilan bir qatorda kasallikning shakllanishida multifaktorial ta'sirlar, shu jumladan virus va bemor omillari, xususan, IL-28B genining polimorfizm xususiyatlari taxmin qilinadi. 19 xromosoma polimorfizmi mintaqasining yonida IL-28B genom joylashgan bo'lsa SVGC bilan og'rikan bemorlarda antiviral terapiyaga javob prognozini va virusni spontan eliminatsiya imkoniyatini yaxshilashga imkon beradi. IL-28B genining CC alleliga ega bo'lgan shaxslar CT yoki TT alleliga qaraganda virusni spontan eliminatsiya qilish imkoniyatiga ega. 2009 yilda D.L.Thomas va boshq. 1008 SVGC bilan og'rikan bemorlarda bu holatni tekshirganda, virusni spontan eliminatsiyasi C allel bo'lgan kasallarning 53% kuzatishgan va faqat TT alleli bemorlarda bu holat 23% bo'lgan [25,30, 68].

Surunkali SVGC infeksiyasining rivojlanish tezligiga jins va yosh omillari ham ta'sir qiladi: 40-55 yoshdan oshgan erkaklarda jigar fibrozining tezroq rivojlanishi kuzatiladi [86], bolalarda kamroq rivojlanish (bola 1964). T.Poynard va boshq. yuqumli kasallik yuqqandan keyin 20 yil ichida jigar sirrozi 2% bemorlarda kuzatilgan bo'lsa, 50 yoshdan oshgan bemorlarda esa, bu ko'rsatkich 63% tashkil qilgan [114].

Surunkali virusli gepatit kasalliklarining shakllanishi bemorlarning irqiga, spirtli ichimliklarni iste'mol qilishi va chekish, ayniqsa nasha, marixuana chekishga ham bog'liqligi, ilmiy adabiyotlarda chop etilmoqda. SVGC infeksiyasining shakllanishi Afro-amerikaliklarda boshqa irqlarga qaraganda rivojlanish ehtimoli yuqoriroq bo'lgan (1667 in'eksion narkotik olayotgan kishilarni o'z ichiga olgan istiqbolli kogort tadqiqotida afroamerikaliklarning 91% da SVGC infeksiyasi rivojlangan, boshqa irq vakillarida esa bu ko'rsatkich 64% rivojlanganligi ko'rsatilgan) [38]. Bemorlar tomonidan spirtli ichimliklarni iste'mol qilish (hatto oz miqdorda) HCV replikatsiyasini oshiradi va surunkali SVGC infeksiyasining rivojlanishiga yordam beradi, jigar shikastlanishini kuchaytiradi va yuqori ko'rsatkichli o'limga olib keladi [40]. Marixuana chekish, shuningdek, endogen kannaboid tizimiga teratogen ta'siri natijasida jigar fibrozining tezroq rivojlanishiga yordam beradi [59].

Oxirgi yillarda ko'pgina tadqiqotlarga ko'ra, fibrozning rivojlanish darajasi va kasallikning kechish natijalari SVGC ning genotip 3 bilan bog'liqligi qayd qilinmoqda va uning ahamiyati infeksiyaning yuqish paytidagi bemorning jinsi va yoshi kabi o'zgartirilmaydigan omillardan yuqori turadi. Shuni ta'kidlash kerakki, SVGC genotipi 3 bo'lgan bemorlarda fibrozning rivojlanish tezligi SVGC genotiplari 1, 2 va 4 bilan kasallanganlarga qaraganda ishonarli yuqori xisoblangan [7, 12,70,91, 92,96, 130,126]. Bundan tashqari, koinfeksiya bir nechta genotiplar bilan prognozini yomonlashtirishi mumkin, kasallikning monoinfeksiya bilan solishtirganda [127]. Virusli yuklanish (nagruzka) darajasi SVGC bilan og'riq bemorlarda fibrozning rivojlanish tezligiga ta'sir qilmaydi.

So‘nggi yillarda steatozning jigar fibrozining rivojlanishiga to‘g‘ridan -to‘g‘ri bog‘liqligi isbotlangan [3,4, 5, 50, 63, 93]. OIV bilan kasallangan bemorlarda SVGC infeksiyasining tezroq rivojlanishi kuzatiladi [123] va SGC/SGB koinfeksiyasida.

HCV infeksiyasi bilan bog‘liq kasalliklar faqat jigar shikastlanishi bilan cheklanmaydi. HCV infeksiyasining manifestatsiyasi jigardan tashqari krioglobulinemiya, glomerulonefrit, tiroidit, Shegren sindromi, insulinrezistentlik, 2-toifa qandli diabet va terining jarohatlanishi kabi kasalliklarga ham sabab bo‘lishi mumkin. HCV infeksiyasi bo‘lgan bemorlar kognitiv disfunktsiya, zaiflik va depressiya rivojlanishiga ko‘proq moyil bo‘lishadi [66,74].

HCV infeksiyasidan farqli o‘laroq, HBV infeksiyasida jarayonning surunkali infeksiya formasiga o‘tish vaqti bemorning yoshiga bog‘liq: perinatal infeksiya yuqqanda 90% kuzatiladi, katta yoshdagilarda esa surunkali gepatit infeksiyasi 5% dan kam hollarda uchraydi [1, 138,141]. 1992 yilda HBV qarshi emlash boshlanganidan keyin rivojlangan mamlakatlarda HBV infeksiyasi sezilarli darajada kamaydi [119]. HCV infeksiyasida kuzatilgani kabi, HBV bemorlarining 20-30% jigar sirrozi yoki gepatosellular karsinomani rivojlanishi kuzatiladi [4, 15,21,33,94,136].

SGC bilan og‘rigan bemorlar kabi, shuningdek SGB bilan og‘rigan bemorlarda ham jarayonning sirozga o‘tishining potensial xavfi bemorlarning yoshiga, erkak jinsiga, spirtli ichimliklarni iste’mol qilish darajasiga, koinfektsiya-boshqa hepatotrop viruslar bilan (HDV) va OITV birga kelishiga, jigar fermentlarining doimiy ko‘tarilgan darajasiga (ALT), HBeAg pozitiv ko‘rinishiga [8,65,137] va HBV DNK ning yuqori darajada topilishiga bog‘liq bo‘ladi [13,125,139].

Shunday qilib, surunkali virusli gepatitning keng tarqalishi, yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan salbiy omillar identifikatsiyasini murakkabligi, hozirgi kunda SGC va SGB diagnostikasi va prognozining yangi usullarini ishlab chiqish, takomillashtirish zarurligini talab qiladi.

1.1. Gepatit B (HBV) virusi.

O'zbekistonda gepatit B keng tarqalgan bo'lib. Ularga qarshi kurash mamlakat Sog'liqni saqlash vazirligining ustuvor yo'nalishlaridan biridir. JSST (2023) bergan ma'lumotga qaraganda 2016 yilda mamlakatda gepatit B bilan kasallangan taxminan 2,5 million kishini tashkil qilgan.

2001-yildan boshlab O'zbekiston Respublikasida yangi tug'ilgan chaqaloqlarni HBV qarshi muntazam emlash joriy etildi. Respublikamizda 2003 yildan boshlab chaqaloqlarga emlashlar qamrovi 98% dan ortiq darajasiga erishildi [24]. 14 yoshgacha bo'lgan bolalarda o'tkir HBV virusi bilan kasallanish, shuningdek infeksiyaning serologik belgilarining tarqalishi, muntazam emlash dasturi boshlanganidan keyin 6-4 yil ichida keskin (deyarli 6 marta) kamaydi. Shu bilan bir qatorda so'nggi yillarda o'tkazilgan tekshiruvlar shuni ko'rsatmoqdaki o'tkir virusli gepatit B bilan kasallanish 14,7 marotaba O'zbekistonda kamaygan, bu holat xaqiqatdan ham Respublikada VGV qarshi rejalashtirilgan emlashni samaradorligini ko'rsatadi. Biroq, katta yoshdagi shaxslar o'rtasida virusli etiologiyali SGB va jigar sirrozi bilan og'rigan bemorlar kasallikning asosiy guruhini tashkil qilmoqda [4,6,20,24].

Gepatit B jigar kasalliklarini o'rganish bo'yicha Yevropa Assotsiatsiyasining ma'lumotlariga ko'ra, ijtimoiy-iqtisodiy holatni yaxshilanishi, emlash dasturlari va, ehtimol, samarali antivirus davolash tufayli endemikligi yuqori bo'lgan bir qator mamlakatlarda HBV tarqalishini kamayish tendensiyasi kuzatildi. [9.10]. Biroq, hozirgi vaqtda ba'zi Yevropa mamlakatlarida (masalan, Italiya, Germaniya) aholi migratsiyasi tufayli HBV infeksiyasining tarqalishi oshib bormoqda. Mahalliy aholiga nisbatan muhojirlar va qochqinlar orasida HBV ning tarqalish darajasi yuqori. Universal emlash dasturlarini qo'llash bilan ham, ayniqsa, yuqori xavfli guruhlarda o'tkir HBV infeksiyasi holatlarini sezilarli darajada oldini olish mumkin emaslig ma'lum bo'lmoqda. Shu tufayli HBV keltirib chiqaruvchi jigar sirrozi va yoki gepatotsellyulyar karsinoma (GSK) bilan bog'liq o'lim soni dunyo

bo'ylab 1990 dan 2013 yillar o'rtasida 33% oshganligi va mos ravishda 686,000 o'lim xolati qayd qilingan [9.10].

Rossiya Federatsiyasida HBV ning asosiy muammosi yuqori darajasi bo'lib uning surunkali (SGB) formaga o'tishi yuqoriligicha qolmoqda (2017 yilda berilgan ma'lumotga qaraganda SGB bilan yangi ro'yxatdan o'tgan bemorlarning soni 14073 tani tashkil etadi, bu 100 ming aholiga 9,61 tani tashkil etdi). Rossiya Federatsiyasi hududida SGB bilan kasallangan 3 milliondan ortiq bemor yashaydi, degan xulosalar mavjud. Bundan tashqari, bu bemorlarga bog'liq yuqori o'lim darajasi va bu bemorlar jigar sirrozi va asosiy jigar saratonini rivojlanishi uchun xaxira bo'ladi [23].

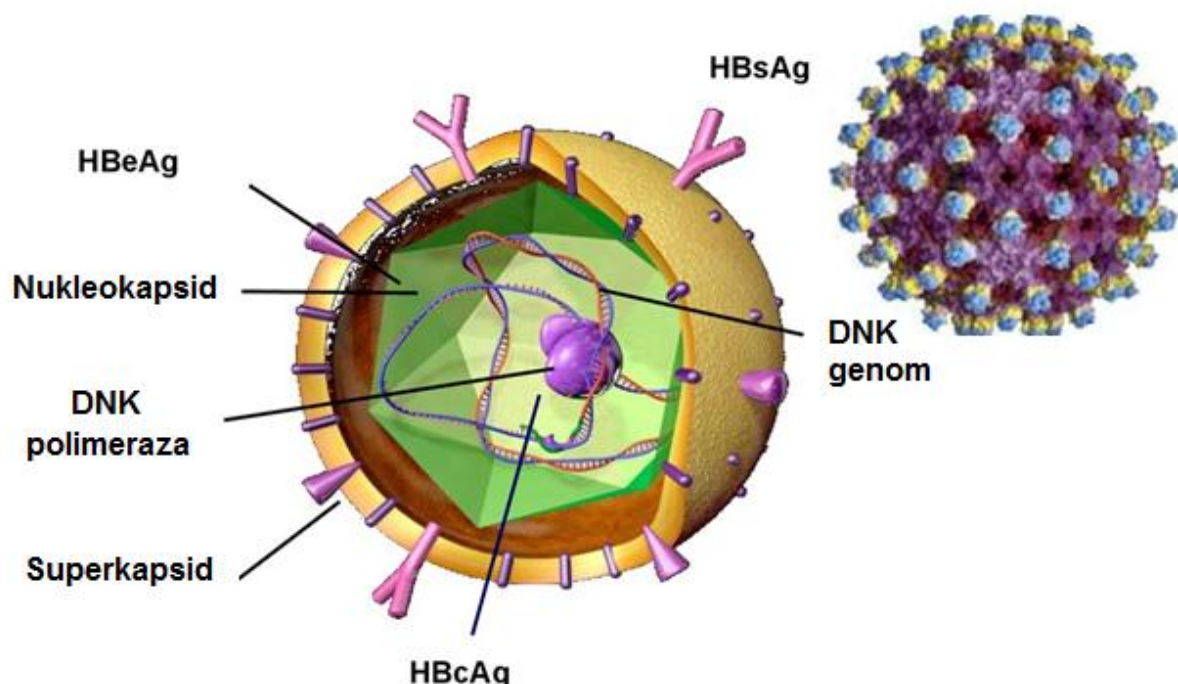
Yevropa mamlakatlari va Qo'shma Shtatlarda o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, dunyo salomatligi HBV dan ko'riladigan zarar, ilgari o'ylanganidan ancha yuqori ekan. Chunki, HBV ning yashirin formalarining qayta faollashish holatlarini deyarli registratsiya qilinmaydi [26]. Taxminan 250 milion kishi HBV sirt antigeni (HBsAg) ning surunkali tashuvchisi bo'lib, 2 dan 8% gacha bo'lgan HBsAg ijobiy bemorlar mintaqalarning endemikligi darajasida katta ahamiyatga ega xisoblanadi [10].

1.1.1. Gepatit B (HBV) virusi, tuzilishi va hayot faoliyati.

Gepatit B virusi Hepadnaviridae oilaning Orthohepadnavirus (yunoncha: ortos – to'g'ri, gepar – jigar, dna – DNK) avlodiga mansub bo'lib, bu avlodga 8 tur kiradi, shu jumladan hepatit B virusi (HBV). Gepatit B virusini hozirda 10 genotip ma'lum: HBV-A, HBV-B, HBV-C, HBV-V, HBV-E, HBV-A, HBV-Pb HBV-N, HBV-SH i HBV-O.

Gepatit B virusi 42-47 nm o'lchamdagi sharsimon shaklga ega. Virus tashqi tomondan fosfolipidli qobiq superkapsidga ega. Superkapsid tarkibida virus faoliyati uchun muhim bo'lgan glikoprotein tarkibli yuzaki (HBsAg) antigeni joylashgan. Superkapsid ostida 27 nm teng bo'lgan mag'izi (core) mavjud. Mag'iz tarkibida virusning mahiz HBs-antigen (HBcAg) uchraydi. Mahiz ichida virusning DNK si joylashgan bo'lib, virusning DNK polimeraza fermenti va kapsid oqsili

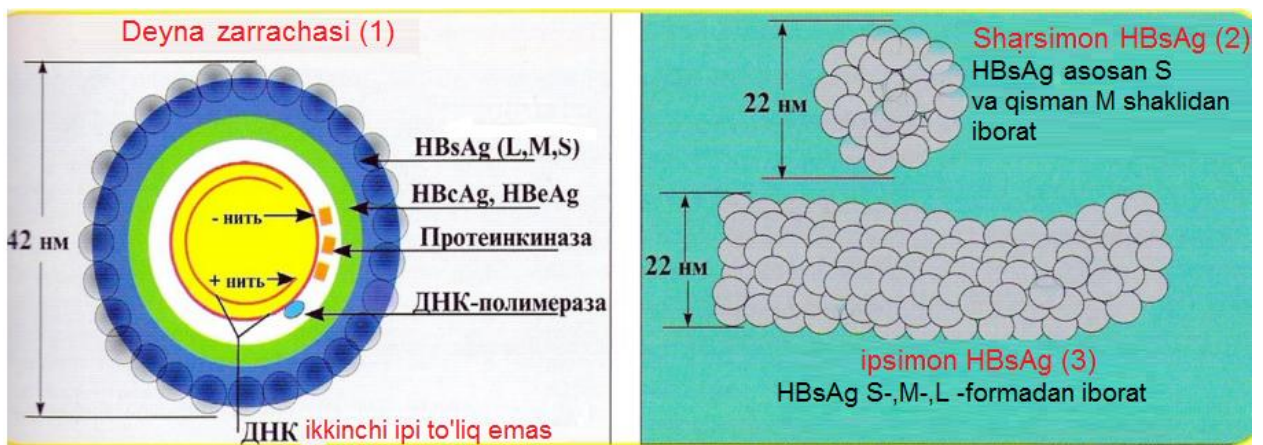
HBe-antigen (HBeAg) bog‘langan bo‘lib virusni nukleokapsidi shakillantiradi (rasm 1) .



Rasm 1. Gepatit B virusining sxematik tuzilishi (internet resursidan olindi).

Superkapsid qobig‘ida HBs- antigenining 3 turi mavjud: S-HBsAg yoki s glikoprotein (eng. small-kichik), M-HBsAg yoki M-glikoprotein (ing. middle-o‘rta) va L-HBsAg yoki L-glikoprotein (ing. large-katta). S-HBsAg -virus superkapsidining asosiy antigeni bo‘lib, jami sirtqi glikoproteinlarni 70% ni tashkil qiladi. L-HBs-antigen esa virionni hujayra retseptorlari bilan bog‘lashi uchun javobgar xisoblanadi. HBsAg qonda infeksiya boshlangandan keyin 1,5 oy o‘tgach aniqlanadi. HBs -antigenining organizmdan topilishi, organizmda virus gepatit B mavjudligi ko‘rsatadi. HBs- antigeniga qarshi antitelalarning mavjudligi yuqumli kasallikda yoki emlashdan keyingi immunitetning shakllanishi natijasida gepatit B ga qarshi immunitet bilan bog‘liqligini bildiradi.

HBcAg qonda erkin shaklda aniqlanmaydi, uni faqat jigar biopsiyasida morfologik tekshirish orqali aniqlash mumkin (gepatotsitlarda virusli replikatsiya belgisi xisoblanadi).



Rasm 2. Gepatit B virusining qonda uchrovchi shakillari, sxematik tuzilishi (internet resursidan olindi).

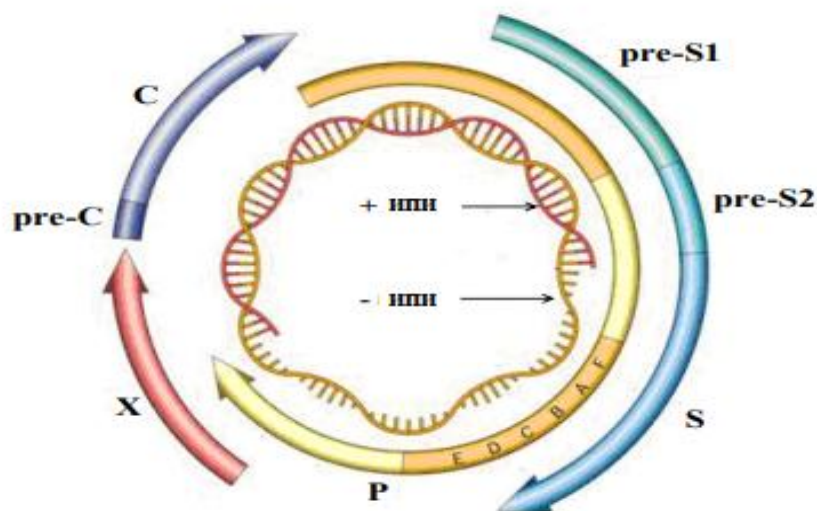
HBcAg bemorning qonida kasallikning faol bosqichida, bemorning yuqori darajadagi yuqumli ekanligini ko'rsatadi. HBcAg ni surunkali gepatit bilan og'rigan bemorlarda aniqlash, yuqumli kasallik jarayonining faollashganligini ko'rsatadi.

HBeAg bemorning qonida kasallikning faol bosqichida aniqlanadi va bemorning yuqori yuqumli ekanligini ko'rsatadi. HBeAg ni aniqlash surunkali gepatit bilan og'rigan bemorlarda yuqumli kasallikning faollashganligiga dalolat xisoblanadi.

Virus nukleokapsidi kubik simmetriya tipiga ega. Kapsid 180 dan iborat oqsil subbirliklardan (kapsomerlar) tashkil topgan. Virus genomini ikki zanjirli DNK molekulasini hosil qiladi Virusning bir zanjirda nuqsonidir (DNK ning bitta ip boshqasidan 1/3 qisqa). DNKning qisqa zanjiri bu to'liq bo'lmagan musbat ip. DNKning uzun zanjiri manfiy zanjirdir. Manfiy zanjir DNK polimerazaga bog'langan bo'lib, musbat zanjirni to'laqonli musbat zanjirga aylantiradi DNK polimeraza matritsada yangi DNK zanjirlarining sintezini va RNK sintezini amalga oshiradi.

Genom tarkibida 4 ta gen mavjud (S, C, P va X). Ba'zi genlarning ochiq o'qish ramkalari qisman bir-birining qoplab turadi. S geni HBs-antigenni sintezini kodlaydi. S genidan oldin 2 ta sayt mavjud: preS1 i pre-S2. Genlar ushbu 2 ta saytda 3 ta oqsilni kodlaydi: S-HBsAg oqsilni S-gen, M-HBsAg oqsilni esa preS2

va S genom, oqsil L-HBsAg press 1, preS2 va S-genom tomonidan kodlashtiriladi. C geni HBcAg nukleokapsid oqsilini kodlaydi. C geni oldida tartibga soluvchi pre-Core uchastkasi mavjud bo'lib, boshqaruvchi oqsilning deterministik sintezitaminlaydi. R geni RNK ga talluqli DNK polimerazani kodlaydi. X geni esa barcha virusli oqsillar uchun asos bo'lgan matritsa RNK larining sintezini tartibga solish uchun mas'ul bo'lgan oqsil sintezini amalga oshiradi. Hepatit B virusi genomining tuzilish sxemasi 2-rasmda keltirilgan.

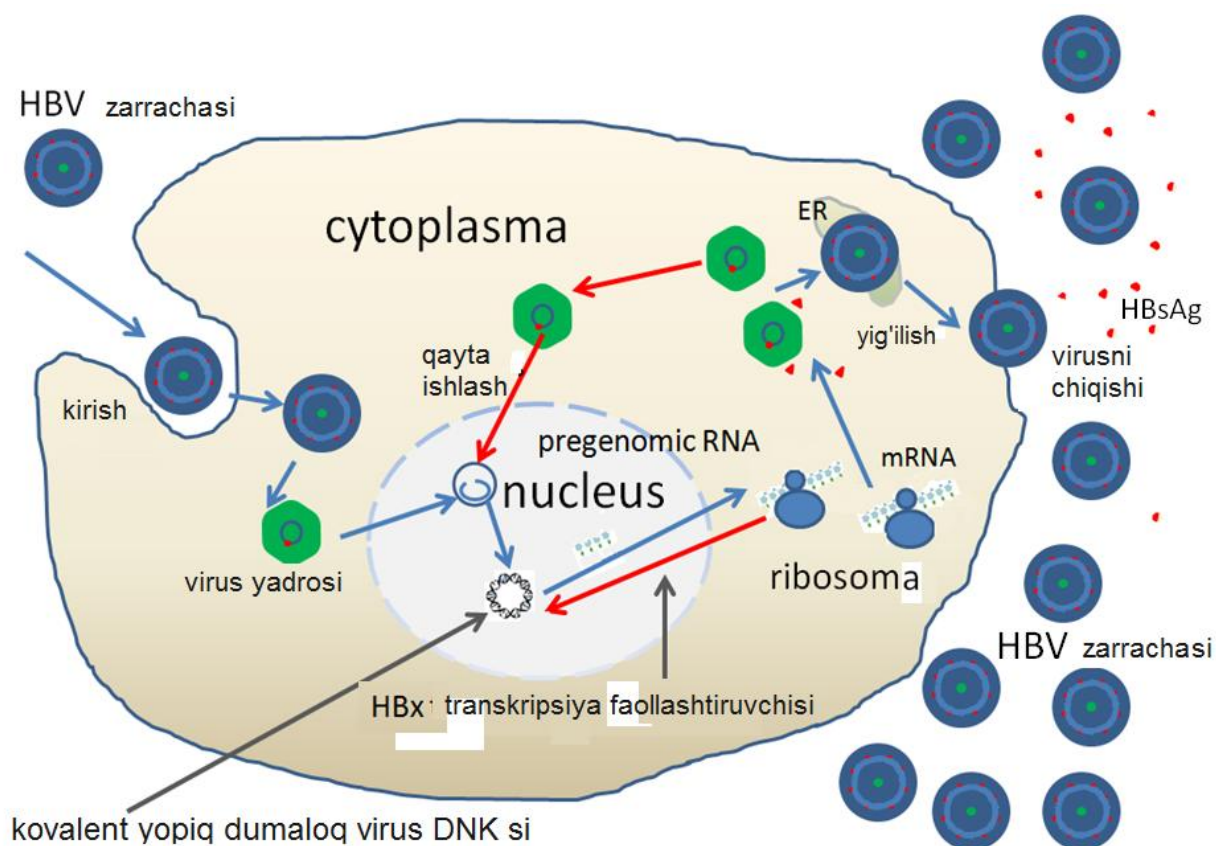


Rasm 3. Hepatit B virusi genomining sxematik tuzilishi

Gepatit B virusning replikatsiyasi faqat hepatotsit hujayralarda sodir bo'ladi, natijada virionlar sitopatik tarzda hujayradan chiqmaydi, balki hujayra ichidagi sekretor yo'l orqali hujayradan chiqariladi. Virus genomi yuqorida keltirilgandek, juda ixcham tarkibiy birlik bo'lib, u 4 ta oqsilni kodlovchi 7 genga ega bo'lgan kichik, ikki zanjirli spiral DNK (rcDNA) dan iborat: HBeAg (HBV e antigeni, dimerli oqsil ajratadi), HBeAg (HBV yuza antigeni, virusni kapsid oqsili), HBV Pol / RT (polimeraza, teskari transkriptaza faolligini), PreS1 / PreS2 / HBsAg / HBsAg (katta, o'rta va kichik yuza qoplamali glikoproteinlarni) va HBx (HBV x antigen, virusli infeksiyani boshlash uchun zarur bo'lgan transkripsiya regulyatori).

Virus hepatotsit hujayrasiga kirkandan so'ng, HBV nukleokapsid nukleoplazmadan rcDNA genomini ajratib olish uchun hujayra yadrosiga tashib o'tkaziladi, virus rcDNA si gistonlar bilan qoplangan kovalent bog'langan halqa

DNKga (cccDNA) aylanadi, natijada episomal xromatizatsiyalangan struktura hosil bo‘ladi. Keyinchalik, u virus oqsillardan hosil bo‘lgan barcha virusli nusxalar (kopiya) uchun transkripsiya modeli bo‘lib xizmat qiladi [95].



4-rasm. Gepatit B virusi hayot siklining sxemasi. (Internet resursdan olindi)

Kapsid oqsili va virusli polimerazani kodlashdan tashqari, pregenomik RNK teskari transkripsiyaga mos keladi, buning natijasida virusli kapsid ichida yangi rcDNA hosil bo‘ladi. Sitoplazmada joylashgan DNK o‘z ichiga olgan nukleokapsidlar yadroda takroriy sikldan o‘tadi va shu bilan cccDNA yaxlitligini saqlaydi yoki endoplazmatik retikulum tomonidan so‘riladi tashqariga sekretor yo‘l orqali ajralib chiqadi [46]. Infeksiyalangan hujayralar, to‘liq huquqli yuqumli virionlardan tashqari (diametri 42 nm), ko‘p sonli genomik bo‘lmagan yuqumsiz, sferik yoki tayoqchasimon filamentli zarrachalarni (22 nm) ham sintezlab ishlab chiqaradi (rasim 2). Virus genomining integratsiyasi o‘z-o‘zidan sodir bo‘ladi va bu hepatotsitlarning o‘zgarishi va transformatsiya jarayonidagi eng muhim mexanizmlardan biridir.)

Ba'zi hollarda virusli DNK si hujayra genomiga integratsiya shaklda joylashib olishi va provirus ko'rinishiga aylanishi mumkin. Bunday holda, integrativ infeksiya rivojlanadi, integratsiya bo'lgan virus DNK si -to'liq bo'lmagan DNK zanjirini to'ldirilishi va to'liq ikki zanjirli halqa DNKning shakllanishi; 3 –virus genomining hujayra yadrosiga kirib borishi; 4- hujayra yadrosida DNKga bog'liq RNK polimeraza yordamida turli xil iRNKlarning (virus oqsillari sintez uchun) va virusli genomning replikatsiyasi uchun RNK pregenom matritsasi sintezi; 5 - iRNKning yadrodan hujayra sitoplazmasiga o'tishi va virus avlod virionlar oqsillarning hosil qilishi; 6-pregenomaning yadrodan hujayra sitoplazmasiga o'tiishi va virus DNK polimeraza manfiy DNK zanjirining ta'sirida musbatDNK zanjiri hosil bo'lishi, pregenom atrofida virus yadrosining yig'ilishi; 7-NVs tarkibli superkapsid qobig'ining endoplazmatik membrana qobig'ining shakllanishi, virionlarning hujayradan ekzotsitoz yo'li bilan chiqishi

hujayra apoptozini ingibitsiya qiladi va kasallikni surinkali jarayonga o'tishiga hissa qo'shadi. Boshqa hollarda, hujayrada to'laqonli virus avlodi zarralari hosil bo'ladi va hujayrani tark etadi. Bu holda, asosan prodktiv infeksiya rivojlanadi. Gepatit B virusining hayot faoliyati sxemasi 3-rasmda keltirilgan.

1.1.2. Gepatit B virusining mutatsion o'zgaruvchanligi.....

Teskari transkriptazaning yo'qligi HBV genomning tez-tez mutatsiyasiga olib keladi. Bu virus bilan kasallangan shaxslarda genetik jihatdan turli xil virus turlarning kelib chiqishiga olib keladi, bu bemorlarni kvazi-shaxslar deb ham ataladi, viruslar mezbon organizm muhiti ta'siri ostida rivojlanadi. Davolash preparatlariga va immunitetga chidamli virusni bunday shtammlarini paydo bo'lishining sababi virus bilan, gepatotsitlar, organizmning immun reaksiyasi yoki antivirus davolash o'rtasidagi o'zaro munosabat natijasi deb hisoblanadi. Bunday munosabatlar natijasida virusni

antivirus davolashdan va immun javobidan qochish qobiliyatiga ega bo'lgan HBV ning mutantlarining paydo bo'lishiga olib keladi, deb takidlashadi.

HBV mutatsion o'zgaruvchanlikka ega. "Yovvoyi" turiga qo'shimcha ravishda, HBV ning mutant variantlari mavjud. Mutantlar HBV mavjudligida hal qiluvchi rol o'ynaydi, infektsiyani saqlab qoladi va kasallikning surunkali shakliga o'tishni taminlaydi. HBV genom ketma-ketligidagi, ayniqsa S genidagi o'zgarishlarni, HBsAg ning immunogenligiga ta'siri tufayli ularni o'rganishga katta qiziqish uyg'onmoqda. O'tkir infektsiya paytida HBsAg tomonidan aktivlashtirilgan o'ziga xos antitelalar tezda virusli zarralar bilan komplekslarni hosil qiladi, ularni organizmda aylanishdan tozalaydi va virusning adgiziyasi va maqsadli sezgir hujayralarga kirishining oldini oladi. Pre-S/S mintaqasidagi mutatsiyalar natijasida kelib chiqqan HBV variantlari antitelalar hujumidan qochishi kuzatiladi. Bundan tashqari, ma'lum antigenik determinantlardan uzoqda joylashgan nuqta mutatsiyalari o'ziga xos epitoplarda ularning antitelalar tomonidan tan olinishiga to'sqinlik qiladigan konformatsion o'zgarishlarga olib kelishi mumkin.

"Immunologik qochish" antitelalardan qochish bilan cheklanmaydi. Surunkali infektsiyani keltirib chiqaradigan HBV T hujayralar immun javobidan qochishi zarur. Tez rivojlanayotgan virus mutantlari, o'ziga xost immun tizimga normal moslashish xususiyatlari chegaralarini "izlaydi". Bu esa o'z navbatida mutant virusni organizmda cheksiz ko'payish imkoniyatini yaratadi. Ushbu hodisa virusga qarshi vaktsinalarning samaradorligiga sezilarli ta'sir ko'rsatishi mumkin, ayniqsa ularda bitta immunodominant epitop bo'lsa va yangi vaktsina preparatlarini yaratishda bu fenomenni hisobga olinishi kerak.

S genidagi mutatsiyalar virusni zararsizlantiradigan antitelarning asosiy epitopi bo'lgan a-determinantning antigen tuzilishini o'zgartiradi. Ushbu mutatsiya virusga immunitet reaksiyasidan, shu jumladan vaktsina

tomonidan qo'zg'atilgan immun javobdan qochishga imkon beradi va samarasiz emlashning sababi bo'lishi mumkin (2 dan 40% gacha - vaktsina qilishda kuzatiladi).

Gepatit B ning vaktsinoprofilaktikasidagi eng muhim masalalardan biri - hepatit B virusining a-determinant mintaqasida genetik o'zgaruvchanligi xisoblanadi. Emlashdan kelib chiqadigan himoya immuniteti a-determinantga xos bo'lgan neytrallovchi HBsAg antitelarini (anti-HBs), ishlab chiqarish bilan bog'liq. a-determinantga qarshi neytrallavchi antitelalarning chiqarilishi barcha hepatit B genotiplariga qarshi o'zaro himoyasini ta'minlaydi.

HBV infeksiyasining to'liq organizmdan ingibitsiyasi, deyarli har doim qon zardobida HBsAg ning yo'qolishi va anti-HBs ning paydo bo'lishi bilan bog'liq.

Shu bilan bir qatorda, emlashdan qat'iy nazar bemorlarda rivojlangan hepatit B kasalligining ba'zi sporadik holatlarida HBsAg va anti-HBs bir vaqtning o'zida aniqlanadi.

Bunday bemorlardan ajratib olingan virusli izolatlarni tahlil qilish HBsAg a-determinantida mutatsiyalar mavjudligini ko'rsatdi. Bemorlardan ajratilgan mutant HBsAg in vitro tadqiqotlarida yovvoyi tipdagi a-determinantga xos monoklonal yoki poliklonal antitelalar tomonidan aniqlanmaydi. Shuning uchun aminokislotalarning 124-148 pozitsiyalarida HBsAg a-determinantidagi mutatsiyalar virusning immunologik "qochib ketishi" bilan bog'liq deb hisoblashadi.

CGB bilan og'rigan bemorlarda pre-S1 mintaqasida keng ko'lamli deletsiyaga ega HBV mutantlari topilgan. Ushbu bemorlarda transkripsiya faktorini bog'lovchi saytlarni yo'qotish natijasida deyarli HBsAg sintezlanmagan. Mutantlar yovvoyi turdagi virus bilan birga yashagan.

Deletsiya polimeraza genining funksiyasiga ta'sir qilmagan, shuning uchun mutant virus *in vitroda* replikatsiya qilish qobiliyatini saqlab qolgan, biroq kapsidlangan mutant genomning sekretsiyasi ingibitsiya bo'lgan va faqat pre-S1, npe-S2 va S oqsil sintezini amalga oshiruvchi plazmidlarning birgalikda

transfeksiyasi bilan tiklangan. Trans-komplementatsiya in vivo ham sodir bo'lishi taxmin qilinmoqda.

Keyinchalik anti-HBs bor aktiv hepatit B bilan kasallangan bemorlarda HBsAg ning yangi mutanti borligi aniqlangan. Bu viruslarning ko'pchilik populyatsiyalarida viruslarning 31 chi nukleotitida deletsiya aniqlangan, bu o'z navbatida ORSning siljishiga va HBsAg ning 21-aminokislotasidan keyin (stop) to'xtash kodonining paydo bo'lishiga olib keladi.

Natijada, virusni yuza oqsili muhim neytrallanuvchi epitoplardan mahrum bo'lib, organizmda anti-HBs borligida ham virusni ko'payishga imkon beradi.

pre-S1gacha bo'lgan zonadagi mutatsiyalar HBsAg ni sintez qilish qobiliyatini suslashtiradi, bu esa bunday mutant bilan kasallangan odamlarda HbsAg ni past kontsentratsiyasida sintezi kuzatiladi, bu an'anaviy diagnostika testlari (diagnostikadan qochish) bilan aniqlanmaydi. pre-Core/Core genining mutatsiyasi HBeAg sintezining to'xtashiga olib keladi (bemor zardobida HBeAg mavjud emas, mutant virus bilan zararlangan hepatotsitlar esa HBeAg ni o'z yuzasida chiqarmaydi, shuningdek, bemorlarda HBV tufayli kelib chiqqan yashirin infektsiyaning rivojlanishi kuzatiladi, bunday bemorlarda virusning zardob markerlari (anti-HBcore bundan mustasno) topilmaydi, HBV DNK replikatsiyasi (PZR yordamida qon yoki jigar to'qimalarida) aniqlanadi .

HBV genomidagi birinchi klinik alomatlar aniqlangan va funktsional xarakterli mutatsiyalardan biri HBeAg ishlab chiqarishni to'xtatib qolishidir, chunki bunday bemorlarda pre-Core hududida to'xtash-kodon paydo bo'lishiga olib keladi. HbeAg ning a/HBe ni serokonversiyasiga qaramay, SGV bilan kasallangan barcha bemorlarning qonida BGV DNKsi topilmaydi degani emas.

Ushbu mutatsiya pre-Core genining oxirida to'xtash kodonining paydo bo'lishiga olib keladi va shuning uchun HBeAg ning kashshofi bo'lgan pre-Core/Core f`yujn- oqsili sintez qilinmadi. Ushbu bemorlarda virusning ko'payishi to'xtamadi. HBeAg ning yo'qolishi virusning biologiyasiga ta'sir qilmaydi, ammo virus va individ immun tizimi o'rtasidagi o'zaro munosabatga muhim ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Sekreksiya qilingan HBeAg homilada immunoregulyatsion funktsiyaga ega bo'lib, HBV bilan kasallangan onalarning yangi tug'ilgan chaqaloqlarida persistent infeksiyaning rivojlanishini keltirib chiqarishi mumkin bo'lgan T-hujayra tolerantligiga olib keladi. Keyinchalik, HBeAg ning antigen taqdimoti va $CD4^+$ T hujayralari tomonidan tan olinishi va immunomodulator roli ko'rsatilgan.

P (polimeraza) genining mutatsiyalari nukleozid analoglari bilan o'tkazilayotgan terapiyaga nisbatan viruslarning chidamli shtammlarini rivojlanishi va virusning persistentsiyasi bilan bog'liq. Lamivudinga rezistentli viruslar patogen bo'lib qoladi. HBsAg va virus polimerazasini kodlaydigan virus genomidagi ochiq o'qish ramkalarining bir-biriga mos kelishi tufayli a-determinantdagi mutatsiyalar polimeraza mutatsiyalariga olib kelishi mumkin, bu esa o'z navbatida virusning replikasiya potentsialiga ta'sir qilishi yoki virusning dori vositalariga chidamliligini shakillantrishi mumkin. Hozirgi vaqtda HBV P genida sezilarli miqdordagi mutatsiyalar aniqlangan, bu mutatsiyalar nukleozit analoglari bilan davolashga chidamlilikning rivojlanishi bilan bog'liq bo'lgan P genidagi eng keng tarqalgan mutatsiyalar xisoblanadi va lamivudin dori vositasiga qarshi rezistentlikni shakillanishi bilan bog'liq. Ushbu rezistentlikning asosiy sababi DNK polimeraza domenining katalitik S joyining bir qismi bo'lgan teskari transkriptazaning (203-206 kodonlarida, tirozin-metionin-aspartat-aspartat) yuqori darajada saqlanib qolgan YMDD lokusida yz bergan mutatsiyalar xisoblanadi.

SGB ni 4-yil davomida davolashda entekavir monoterapiya sifatida ishllanilganda 1% dan kam hollarda rezistentlik preparatga nisbatan sodir bo'lgan. Entekavirga nisbatan rezistentlik ko'pincha lamivudinga dastlabki chidamliligi bo'lgan bemorlarni davolashda kuzatiladi, bu preparatni qabul qilishdan 1-4 yil o'tgach rezistentlik 6-40% ni tashkil qiladi.

Gepatotsellyulyar karsinoma bilan og'rigan bemorlarda X genining mutatsiyalari aniqlangan.

HBV mutantlari vaqtga nisbatan barqaror xisoblanadi, gorizontal va vertikal ravishda uzatilishi mumkin.

Gepatit B ni o'rganishda erishilgan muvaffaqiyatlarga qaramay, virusning genetik o'zgaruvchanligi, tuzilishi va murakkabligi, epidemik jarayonning multifaktorial rivojlanishihali gepatit B infeksiyasining barcha shakllari kechishini to'liq ochib berishga imkon bermaydi. Shuning uchun virusning genetik variantlarining O'zbekiston aholisi orasida tarqalishi mumkinligini xisobga olib, HBVmutant shakllarini chuqur o'rganish zarurati tug'iladi.

1.1.4. HBV epidemiologiyasi, davolash, profilaktikasi

Gepatit B-infeksiyasi antroponoz infeksiya xisoblanadi. Infeksion manbai tabiatda inson (bemorlar va virus tashuvchilar). Yuqtirish mexanizmlari-parental, aloqa. Yuqish yo'llari qon quyish (qon yoki uning tarkibiy qismlarini quyish), in'eksiya, shprints (bemorning qoni bilan bilvosita aloqa), jinsiy (gomo-va geteroseksual aloqalar), infeksiyani onadan homilaga yuqtirish mumkin (vertikal yuqish). Infeksiyalangan shaxslarda virus ularning hamma joylarida topiladi biologik suyuqliklarda (qon, tupuk, siydik, sperma, vaginal sekretiya, sinovial suyuqlik, orqa miya suyuqligida, ona sutida), lekin, shu bilan bir qatorda asosiy yuqtirish omili qondir. Transplantatsiya uchun olingan to'qimalar va organlar infeksiya manbasi bo'lishi mumkin. Virus qonda 2-3 oy oldin jigar shikastlanishining alomatlari paydo bo'lgunicha paydo bo'ladi va undan keyin 5 yilgacha klinik tiklanish davrlarida topiladi. Tibbiyot xodimlari, gemotransfuziya oluvchilar, giyohvandlar, gemofiliya bilan og'rigan bemorlar, donorlar havfli guruxga kiradi.

Gepatit B virusi yuqumliligi (kontagioznost) jihatidan OITV dan 100 baravar ustun turadi. Gepatit B virusidan o'lgan odamlarning soni, ikkinchi Jahon urushining barcha yillarida o'lgan odamlarning sonidan yuqoriroqdir. JSST ma'lumotlariga ko'ra, HBV tashuvchilarining soni turli mamlakatlar yoki mintaqalar aholisining 0,1 dan 20% gachasini qamrab olgan [35].

Gepatit B aksariyat holatlarda o'tkir kechadi. Nomidan farqli o'laroq, o'tkir hepatit B ning klinik tuzalishi o'z-o'zidan kuzatiladi. Barcha 90-95% holatlarda kasallik tuzalib ketadi va bir necha hafta ichida bemor virusdan forig' bo'lishi mumkin. Jigar funksiyasi 6 oy ichida, kasallikdan keyin normal holatga qaytadi [6, 7]. Gepatit B ning o'tkir holatlarida virusga qarshi davolash vositalari odatda buyurilmaydi.

Surunkali virusli hepatit odatda salbiy omillar fonida rivojlanadi – o'tkir hepatitni noto'g'ri davolash, rekonvalesensiyada to'liq tiklanmaslik, yuklangan premorbid foni, alkogol yoki giyohvand moddalarni istimol qilinishi, boshqa viruslar (shu jumladan hepatotropik) bilan infeksiyalanish va boshqalar.

Surunkali virusli hepatitda etakchi patogenetik mexanizm immunitet hujayralarining virus bilan zararlangan hepatotsit hujayralarining o'zaro ta'sir va munosabatlarining buzilishi xisoblanadi. Shu bilan birga organizmda, T-tizimining etishmasligi, makrofaglarning faoliyatini suslashuvi, interferonogenez tizimining zaiflashishi, virus antigenlariga qarshi o'ziga xos antitela genezisining etishmasligi mavjud bo'ladi, bu oxir-oqibat hepatotsitlar yuzasida virus antigenlarining immun tizimi tomonidan aniqlash va viruslar bilan zararlangan (normada) hepatotsit hujayralarini, etarli darajada virusni organizmdan eliminatsiya qilinishini buziladi.

Surunkali hepatit B da antivirus terapiya virusni ko'payish faolligini sezilarli darajada kamaytirishi mumkin, jigar faoliyati tiklanadi va siroz xavfi kamayadi.

Biroq, 10-15% dan ko'p bo'lmagan hollarda zamonaviy usullar yordamida surunkali hepatit B da to'liq davolanishga (virusdan organizmning tozalanishi) erishish mumkin.

Surunkali hepatit B ni davolash uchun alfa-interferon guruhining antivirus preparatlari va nukleozid analoglari (lamivudin, adefovir)

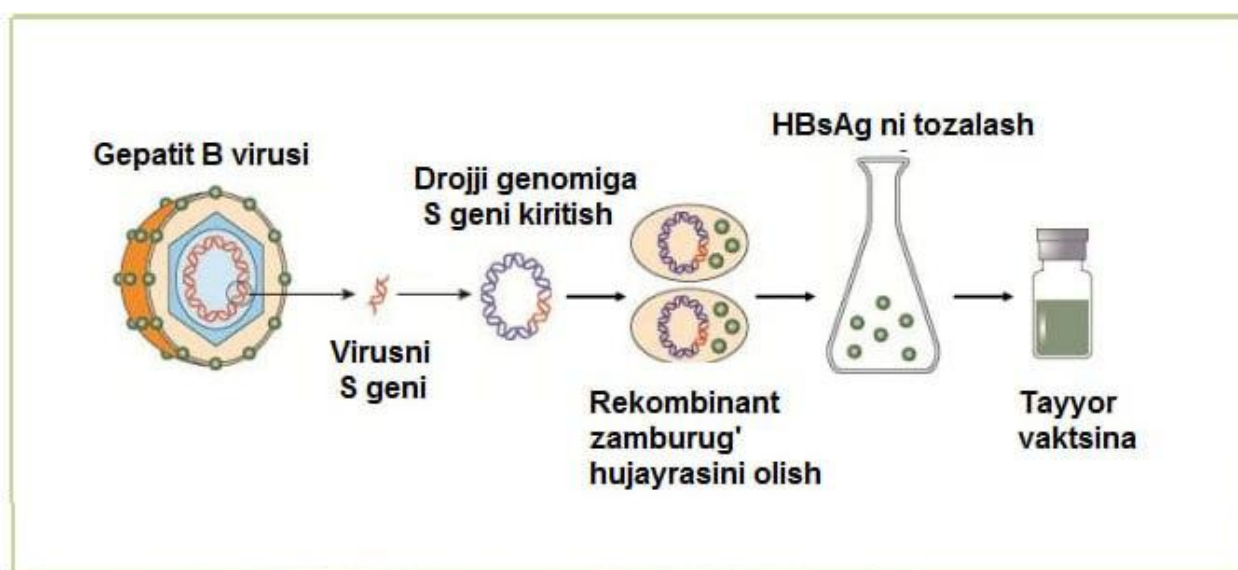
ishlatiladi, bu dori vositalari virusning ko‘payish tezligini sezilarli darajada kamaytiradi va jigar hujayralarida virionlarning yig‘ilishini oldini oladi.

Gepatit B ning maxsus profilaktikasiga HBV ning HBs-antigeni bo‘lgan rekombinant genetik muhandislik vaksinalaridan foydalaniladi.

Bu vaksinani 1986 yilda chililik biokimyogar P.Valensuela genetik modifikatsiyalangan (rekombinant) hepatit B vaksinasini yaratdi

Rekombinant hepatit B vaksinasini virusni protektiv antigeni bo‘lgan HBs-antigenni sintezida masul bo‘lgan S-genini xamirturush hujayrasi genomga joylashtirish orqali yaratgan (4-rasm).

Bunday genetik modifikatsiyalangan xamirturush zamburug‘lari ozuqaviy vositalarida ko‘payish jarayonida biz uchun zarur bo‘lgan HBs-antigenni sintiz qiladi. Vaksina tozalanib ishlatishga chiqariladi.



5-rasm-rekombinant hepatit B vaksinasini tayyorlash sxemasi.

Gepatit B vaksinasini majburiy emlash taqvimiga kiritilgan bo‘lib, unga ko‘ra bolalar tug‘ilgandan keyin 24 soat ichida, keyin 1 oydan keyin va 5-6 oylikda emlanadi. Immunitetning davomiyligi emlashdan keyin 5-7 yil.

Ilgari emlanmagan kattalarga emlash uch marta amalga oshiriladi: ikki doza bir oy ichida, uchinchi doza esa 6 oydan keyin qo‘llaniladi. Bugungi kunda ishlab

chiqilgan vaksinalar vaksinaga bog'liq gepatit B kasalligini keltirib chiqarmaydi, chunki bu vakcina tarkibidagi HBs-antigen genetik modifikatsiyalangan usulda yaratilgan. Biroq, emlash profilaktikasida vakcina gepatit B dan faqat 5-7 yil davomida himoya qiladi. Emlashdan oldin, emlash natijalariga ko'ra va emlashdan keyin 5 yil o'tgach, anti- HBs antitelalar darajasini tekshirib turish zarur.

1-jadval.

Gepatit B vaksinasini emlashdan oldin, emlash natijalariga ko'ra nazorat qilish sxemasi.

Anti-HBs darajasi (Ed/l)	Tavsiya etilgan revaksinatsion muddatlar
10 dan kam	darhol
11 - 100	3 oydan 6 oygacha
101 - 1000	1 yildan keyin
1001 - 10000	3.5 yildan keyin
10000 dan ortiq	7 yildan keyin

1.2.1. Gepatit C (HBC) virusi

Gepatit C- bu parentral infeksiya mexanizmiga ega bo'lgan antroponoz virusli kasallik bo'lib, posttransfuzion gepatit shaklida ko'rinishi yuzaga chiquvchi, sariqlik kuzatilmagan va yengil shakllarning ustunligi bilan o'tuvchi kasallik xisoblanadi. Kasallik surunkali formaga o'tishga moyil bo'lgaligi uchun

gepatit C kasalligini ko‘pincha shifokorlar " mehribon qotil " deb atashadi, chunki u o‘zini boshqa kasalliklar sifatida yashirishga qodirdir.

Gepatit C virusi 1989-yilda kashf etilgan, D.U. Bredli, M. Xyuton, Kvi Lim CHu i D. Kuo lar " ni-a, ni-B " gepatitli bemorlarning qonida flaviviruslarga xos RNK virusini topishgan.

Gepatit C virusi Flaviviridae oilaga tegishli (lotin Flaviviridae (lat. flavus - sariq) bo‘lib tur Hepacivirus avlodiga (lotin hepar - jigar) va Hepatitis C virus (HCV) turi tafovut qilinadi. Turlar ichida gepatit C viruslari genotiplarga bo‘linadi. Bugungi kunda gepatit C virusining 6 genotipi mavjud. Genotiplar arab raqamlari bilan ko‘rsatilgan (1-6). Genotiplarni aniqlash davolash kursini belgilash va kasallikning kechishini bashorat qilish uchun katta ahamiyatga ega. Gepatit C virusi (HCV – hepatitis C virus) o‘tkir va surunkali jigar kasalliklarining asosiy sabablaridan biri bo‘lib, so‘nggi yillarda yanada ijtimoiy-iqtisodiy ahamiyatga ega bo‘lmoqda. HCV hamma joyda tarqalganligi qayd qilinmoqda [15]. JSST ma’lumotlariga ko‘ra, dunyo bo‘ylab 130-170 million kishi surunkali ravishda HCV bilan kasallangan va har yili 3-4 million kishiga kasallik yuqadi va 350 mingdan ortiq insonlar bu xastalikdan vafot etishadi. HCV infeksiyalangan odamning qoni bilan bevosita aloqa qilish orqali tarqaladi va asosan parentral, shuningdek vertikal (onadan bolaga) o‘tadi. HCV ning dunyoda keng tarqalishining asosiy sabablaridan biri bu xavfli qon quyish usullaridan foydalanish va yetarli darajada sterilizatsiya qilinmagan igna va shpritslarni qayta ishlatish xisoblanadi.

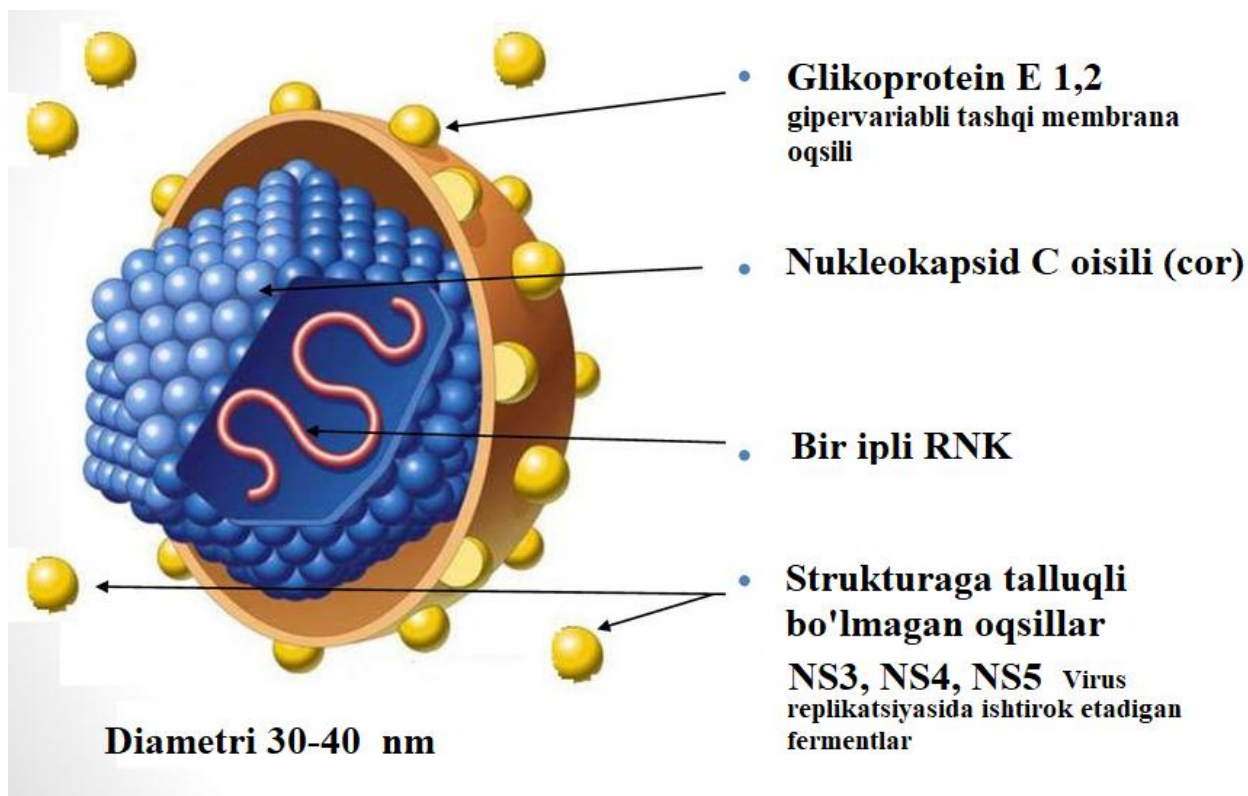
Gepatit C ko‘pincha jigarga talluqli bo‘lmagan asoratlari (membranoproliferativ glomerulonefrit, Behchet kasalligi, erta sochning oqarishi, miya vaskuliti, krioglobulinemiya, diabet va boshqalar) kabi infeksiyaning kechishi bilan jarayonni murakkablashtiradi. Ko‘rsatilgan kasalliklarning aksariyati uchun HCV ning etiologik rolini isbotlash uchun yaxshi

sabab jarohatlangan inson organlari va to'qimalarida HCV RNK ning replikativ shakllarini aniqlashdir.

1.2.2. HCV virusining tuzilishi va hayot faoliyati

GC qo'zg'atuvchisi o'lchami kichik (diametri 30-38 nm) RNK-saqlovchi, qobig'li virus hisoblanadi. CsCl zichlik gradientida HCV virionlarining suzuvchi zichligi 1,24 g/sm³; saxaroza gradienti – 1,08-1,11 g/sm³; sedimintatsiya koeffitsienti 200S ga teng. Bundan tashqari 1,04–1,06 g/sm³ ga teng engilroq fraksiyasi ham aniqlangan, bu ehtimol HCV zardob tarkibidagi beta-lipoprotein bilan assotsiatsiyasining natijasi bo'lishi mumkin. Saxaroza zichligi gradientidagi og'irroq fraksiya (1,17 g/sm³), bu ham virusni yuqumli bo'lmagan antitela, immun komplekslari bilan bog'liq bo'lishi mumkin. HCV ning nukleokapsidi 1.25 g/sm³ teng suzuvchi zichlikli saxaroza gradientiga ega [48] .

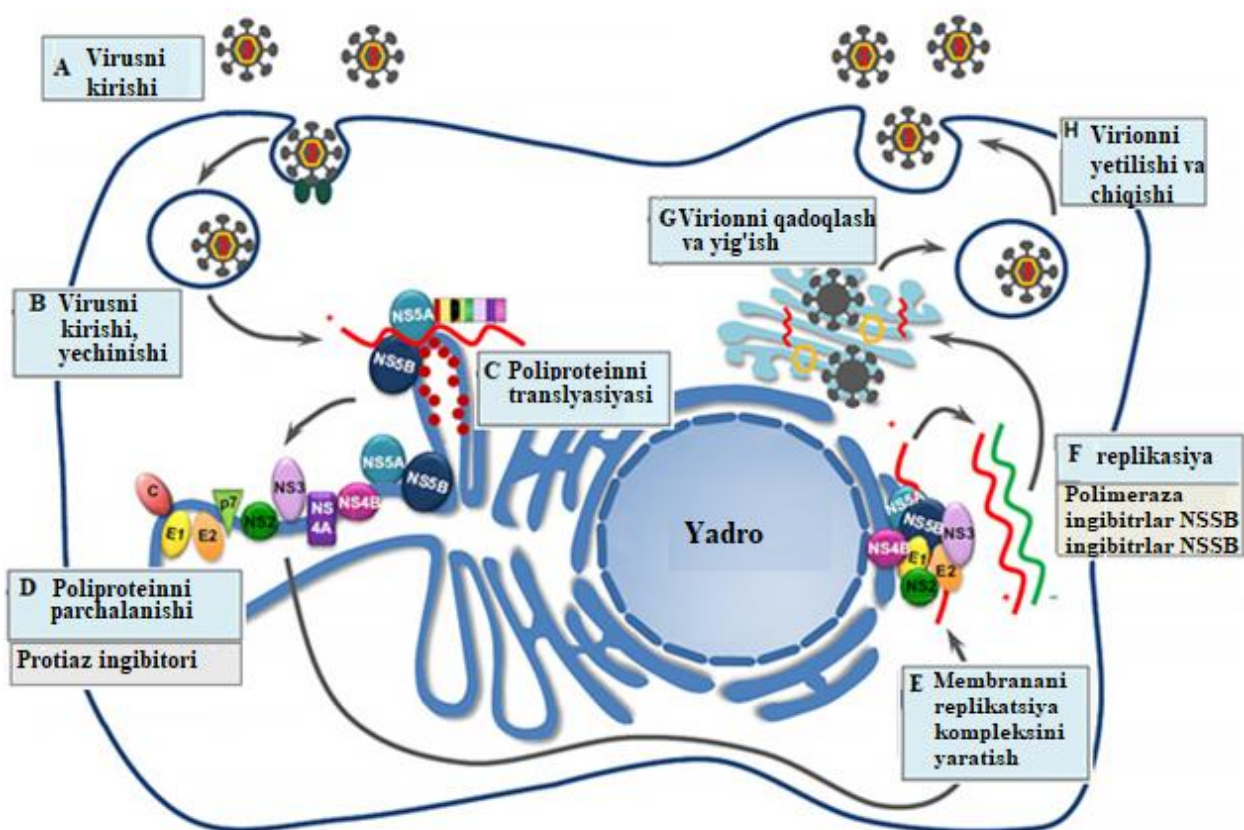
HCV genomi bir ipli (+) RNK- zanjirdan iborat bo'lib, tarkibida 9600 nukleotidlar tutadi. Ochiq o'qish ramkasi 3011-3033 aminokislota qoldiqlaridan iborat poliproteini (am.o.) kodlaydi va virus va hujayra proteazalar tomonidan posttranslyasion ishlov berish parchalash natijasida 10 ta virus oqsillari shakllanadi. Strukturaviy oqsillar HCV poliproteini N-terminal qismini oxirida joylashgan: kapsid oqsili (core) va ikkita glikoprotein qobiq oqsillaridan (E1 va E2) uborat. HCV genomining qolgan uchdan ikki qismi strukturaga talluqli bo'lmagan oqsillarni (r7, HC2, HC3, NS4A, HC 4B, HC5A , HC5B,) kodlashtiradi, bu oqsillar virusning hayot siklini, hujayra ichidagi jarayonlarini muvofiqlashtiriradi (7-rasm).



Rasm 6. Gepatit C virusi sxematik tuzilishi (Internet resursidan olindi)

HCV genomining tarkibiy qismi 4 ta oqsilning sintezi uchun javob beradi: kapsid oqsili - yadro, qobig'ining ikkita glikoproteinlari - E1 (r18 i gp33), E2 (r38 i gp72; ilgari NSI sifatida aniqlangan), shuningdek r7 proteini. Virionning nukleokapsidi RNK bilan bog'langan yadro (mag'iz) oqsilidan hosil bo'ladi. Virus superkapsidi yuzasida ikkita kovalent bog'liqlikga xos bo'lmagan virusning glikoproteinlar - E1 i E2 kompleksidan iborat. Virusning qobig'i ho'jayin hujayrasi lipidlaridan hosil bo'ladi.

Core HCV ning nukleokapsid oqsili bo'lib, u genotiplar orasida yuqori konservativlik darajada saqlanadi, prekursor polipeptidining N-terminal qismida (a.o. 1-191) lokalizatsiya qilinadi va 3 qismdan iborat: r21 molekulyar massasi 21 kDa, r19 molekulyar massasi 19 kDa bo'lib, infeksiyalangan hujayraning endoplazmatik retikulum membranasida joylashgan, r16 (16 kDa) esa yadro tarkibida topiladi. Asosiy oqsil komponentlari hujayraning mitoxondriyalari va lipid birikmalarida ham mavjud bo'ladi [132]. Virus oqsillarining turli xil lokalizatsiyasi ularning turli xil biologik funksiyalarini ko'rsatadi, masalan r16 oqsili, ehtimol, virus kanserogenezda muhim rol o'ynaydi.



Rasm-7. Gepatit C virusining reproduksiyasi (Holmes J, Thompson A. Hepat Med. 2015;7:51–70).

Core HCV ning nukleokapsid oqsili bo'lib, u genotiplar orasida yuqori konservativlik darajada saqlanadi, prekursor polipeptidining N-terminal qismida (a.o. 1-191) lokalizatsiya qilinadi va 3 qismdan iborat: r21 molekulyar massasi 21 kDa, r19 molekulyar massasi 19 kDa bo'lib, infeksiyalangan hujayraning endoplazmatik retikulum membranasida joylashgan, r16 (16 kDa) esa yadro tarkibida topiladi. Asosiy oqsil komponentlari hujayraning mitoxondriyalari va lipid birikmalarida ham mavjud bo'ladi [132]. Virus oqsillarining turli xil lokalizatsiyasi ularning turli xil biologik funksiyalarini ko'rsatadi, masalan r16 oqsili, ehtimol, virus kanserogenezda muhim rol o'ynaydi.

Core oqsili apoptozni qo'zg'atishga qodir [71], immun javob paytida komplementga bog'liq mexanizm orqali T-limfotsitlar funksiyalarini ingibsiya qiladi [146] va interferon a genlarining transkripsiyasini sustlashtiradi [143]. Yadro oqsili yuzasida yuqori darajada saqlanib qolgan konservativ epitoplar mavjud

bo'lib, ularga qarshi antitelalarni aniqlash IFA reaksiyasini qo'llash orqali amalga oshiriladi.

Protein E1 (31 kDa) va E2 (70 kDa) virionning lipid qobig'ining tarkibiy qismidir. Ular kovalent bo'lmagan geterodimerik kompleks hosil qiladi, endoplazmatik retikulumda lokalizatsiya bo'laadi, prekursor polipeptidning N-terminal qismidan hosil bo'ladi. HCV ning E1 va E2 oqsillarining shakllanishi endoplazmatik retikulumda lokalizatsiya bo'lgan hujayra signal peptidazalari ishtirokida C/E1, E1/E2, E2/r7 i p7/NS2 ro'y beradi. Ushbu oqsillarni kodlaydigan genomning hududlari eng o'zgaruvchandir.

E2/HC1 hududi 2 ta giper o'zgaruvchan qismni o'z ichiga oladi: HVR1 va HVR2. HVR1, uzunligi 27 azotli asos, chiziqli virusni zararsizlantiradigan yagona epitoplardan iboratdir. E2/HC1 oqsilining HVR1 hududi virusni neytralizatsiyaga uchratuvchi antitelalar uchun nishon bo'lib, ularning shakllanishi T-yordamchi limfotsitlarning faollashuvi natijasida yuzaga keladi. Ushbu hududning geterogenligi immunitet tizimining aniq faollashishiga sababi bo'ladi. HCV infeksiyasining o'tkir bosqichida, HVR1 qismiga antitelalarning dastlabki ishlab chiqarilishidan boshlab, birinchi mutatsiya aynan shu zonada sodir bo'ladi [142].

Limfotsitlardagi CD81 retseptorlari bilan o'zaro ta'sir qiluvchi E2 oqsili immun reaksiyalar kaskadli qo'zg'atishi mumkin, bu esa o'z navbatida IL-8 ajralib chiqishiga sabab bo'lishi va qalqonsimon bez to'qimalarida autoimmun yallig'lanish rivojlanishi mumkin [39].

Genomning E2/HC1 uchaskasida r7 oqsil haqida ma'lumotlar mavjud. HCV genomini translyasiyasi maxsuli bo'lgan proteolitik polipeptidni birlamchi tahlili, dastlab 9 ta polipeptid hosil bo'lishini ko'rsatdi. Keyinchalik molekulyar og'irligi 7 kDa (r7) bo'lgan o'ninchi qisqa peptid topildi, u dastlab hosil bo'lgan polipeptidning bir qismi sifatida E2 glikoprotein va proteaza o'rtasida joylashgan. HC1 (r7) 747-809 aminokislota qoldiqlari bilan chegaralangan. Ushbu proteinning funksiyalari aniq ma'lum emas. r7 oqsili boshqa topologiyaga ega va hujayradan virus zarralarini chiqarishda rol o'ynashi mumkinligi haqida muloxozalar mavjud. Bundan tashqari, r7 HCV tarkibiy oqsillarining hujayralarga kirib borish

qobiliyatini tartibga solishi mumkin, bu uning zararlari infeksiyon omili hisoblanadi.

Strukturaviy bo'lmagan oqsillarni kodlaydigan genlar HCV genomining 3' qismida joylashgan. Bu oqsillar virusni replikatsiyasi va eg'ilishi va boshqa jarayonlarda qatnashadi.

Virusli genomning strukturaviy bo'lmagan hududi 6 ta oqsilni - HC2, HC3, HC4A, HC4B, HC5A i HC5B kodlaydi. HC2 va HC4 funksiyalari hujayra membranasi bilan bog'liq deb hisoblanadi. Bundan tashqari, HC2 oqsili virusni sinkga bog'liq proteinazasidir va hujayrada peptidazalar bilan birgalikda o'zini, virus poliproteindan avtokatalitik kesib olishda ishtirok etadi. HC3 oqsili virusni oqsillarni qayta ishlashda muhim rol o'ynaydigan virus proteinazasidir. HC4A oqsili HC3 uchun effektor yoki kofaktor vazifasini bajaradi va replikaza funksiyasiga ega HC5A oqsilining fosforillanishini tartibga soladi. Oxirgi yillarda ko'pgina dalillar shuni ko'rsatadiki HC5A IFN-a nisbatan rezistentnost ekan, chunki IFN-a ni induksiyalangan protein kinazani ingibitsiya qilishda ishtirok etuvchi HC5A da region aniqlangan. HC5B oqsili virusli RNKga bog'liq RNK polimerazasi xisoblanadi. Zamonaviy tushunchalarga ko'ra, infeksiyalangan hujayrada HC4A, HC4B, HC5A va HC5B oqsillari HC3 oqsili bilan birgalikda virus replikatsiyasida muhim rol o'ynaydigan ma'lum bir tuzilmaga bog'langan. 5'- va 3' kodlanmayotgan hududlarning yuqori darajada konservativ bo'lib qolishi va ularning virusli replikatsiyadagi muhim roli, bu oqsillarni gepatit S virusini davolash va oldini olish uchun istiqbolli maqsadlarda foydalanishga zamin yaratadi.

1.2.2. Gepatit C virusining mutatsion o'zgaruvchanligi

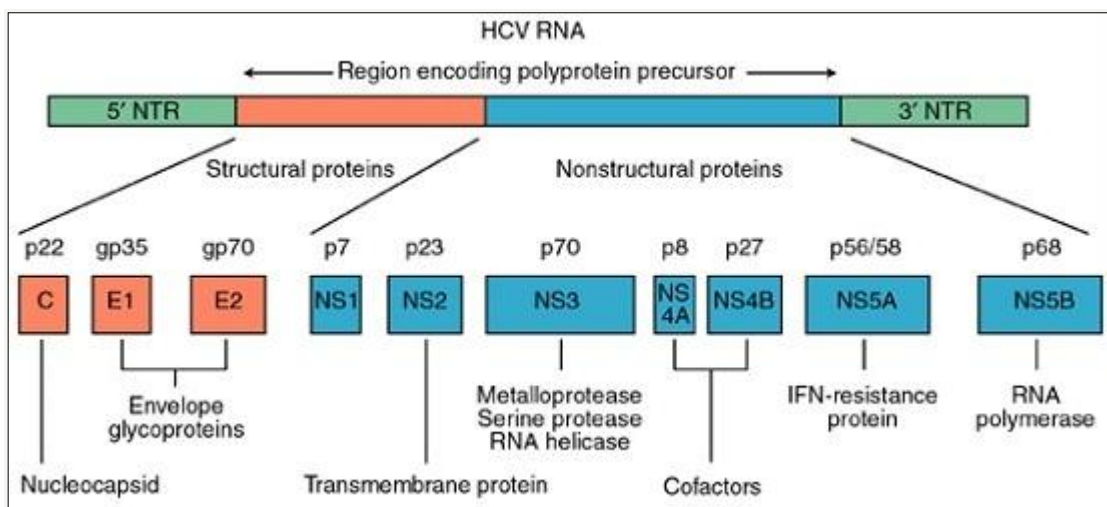
Gepatit C virusining eng muhim xususiyatlaridan biri uning inson immunitet tanqisligi virusiga o'xshash aniq geterogenligidir. RNK saqllovchi viruslarning geterogenligi replikatsiyaning o'ziga xos xususiyatlari bilan bog'liq bo'lib, bu

xatolarni tuzatish bilan birga bormaydi. Boshqa RNK o'z ichiga olgan viruslar singari, RCM ham populyasiya ichida genetik geterogenlikka ega. Genomning o'zgaruvchanligi ko'p sonli genotiplar, mutantlar-subtiplarning shakllanishiga olib keladi. Virusli genomning konservativ hududlarini tahlil qilish asosida virusning genotipi aniqlanadi.

HCV genomining eng muhim xususiyatlaridan biri bu virus ko'payishining yuqori darajasi va replikatsiya paytida xatoliklarning yuqori chastotasi tufayli uning aniq genomik geterogenligidir (shuning uchun HCV aslida bir nechta genotiplardan va bir nechta podtiplardan iborat kvaziturlar sifatida mavjud bo'lib, genetik rekombinatsiyaga qodirdir, bu holat ko'plab RNK saqlovchi viruslariga ham xosdir). Virus zarrachalarning ishlab chiqarish tezligi kuniga 10^{11} – 10^{12} ga teng bo'ladi, virus zarralarning saqlanib turish davri 2,2 dan 7,2 soatgacha (o'rtacha 3 soat). Taxminlarga ko'ra, har bir infeksiyalangan gepatotsit hujayrasi har kuni taxminan 50 virion ishlab chiqaradi. Genomning alohida hududlarining mutatsiyalarga sezuvchanligi o'zgarib turadi (eng o'zgaruvchan tashqi superkapsitdagi glikoproteinlari E2 va E1ni kodlaydigan hududlardir). HCV ning bunday multivariantligi yangi antigenik variantlarni shakllantirish va neytrallashtiruvchi antitelalarni ishlab chiqarish o'rtasida doimiy raqobatga olib keladi, bu immunologik taqibdan "qochib ketishni" ta'minlaydi, shuningdek, virusga qarshi dorilarga qarshilik va HCV ning uzoq muddatli surunkali davom etishini ta'minlaydi.

Ayni paytda, tadqiqotchilar HCV ni 6 genotipi va 15 dan ortiq subtiplari borligini aytishmoqda [113]. Virusning genotiplari Osiyo va Afrikadan kelib chiqqan, keyinchalik sayyoramizning boshqa mintaqalariga tarqalgan deb fikrlar yuritilmoqda. HCV ni 1 genotipi dunyoda eng keng tarqalgan bo'lib, 1b-subtipi Evropa uchun ko'proq xosdir, Aqsh uchun esa - 1a subtipi xarakterlidir. Evropa aholisining narkotik dori iste'molchilarida genotip 3a uchrasada, oxirgi yillarda genotip 4 ularda tez-tez ro'yxatga olinmoqda [7,37]. O'rta er dengizi mintaqasida genotip 2 ustunlik qiladi, 5 va 6 genotiplar kam uchraydi [51]. Rossiya

Federatsiyasida to'rtta virus genotipi asosan chastotani kamayib borishi bilan topilgan: 1b, 2a, 1a, 2a [5].



Rasm 8. Gepatit C virusi genomining sxematik tuzilishi

Yusupov SH.R. va boshqalar (2023) bergan ma'lumotga ko'ra Uzbekiston respublikasining Xorazm viloyatida SGC bilan og'riqan bemorlarda gepatit C virusi 1b genotipi dominant ekanligi aniqlangan.

Genomning E2/HC1 uchaskasida r7 oqsil haqida ma'lumotlar mavjud. HCV genomini translyasiyasi maxsuli bo'lgan proteolitik polipeptidni birlamchi tahlili, dastlab 9 ta polipeptid hosil bo'lishini ko'rsatdi. Keyinchalik molekulyar og'irligi 7 kDa (r7) bo'lgan o'ninchi qisqa peptid topildi, u dastlab hosil bo'lgan polipeptidning bir qismi sifatida E2 glikoprotein va proteaza o'rtasida joylashgan. HC1 (r7) 747-809 aminokislota qoldiqlari bilan chegaralangan. Ushbu proteinning funksiyalari aniq ma'lum emas. r7 oqsili boshqa topologiyaga ega va hujayradan virus zarralarini chiqarishda rol o'ynashi mumkinligi haqida muloxozalar mavjud. Bundan tashqari, r7 HCV tarkibiy oqsillarining hujayralarga kirib borish qobiliyatini tartibga solishi mumkin, bu uning zarralari infeksiyon omili hisoblanadi.

Shu bilan bir qatorda bemorlarning taxminan 80 foizida HCV infeksiyasi surunkali kechadi. Bemorlarning ahvolini yaxshilashga yordam

beradigan antivirus preparatlar mavjud, ammo ular jigarda jarayonning surunkali bo'lishi va natijada jigar saratoni shakllanishiga etarlicha ta'sir qilmaydi. Shuning uchun birinchi navbatda, HCV infeksiyasi surunkali formaga o'tgunga qadar HCV bemor immunitet tizimi taqibidan qanday qilib qochishini tushunish muhimdir. Bu tadqiqotchilar ushbu kasallik uchun yangi va samaraliroq davolash usullarini ishlab chiqishga yordam beradi.

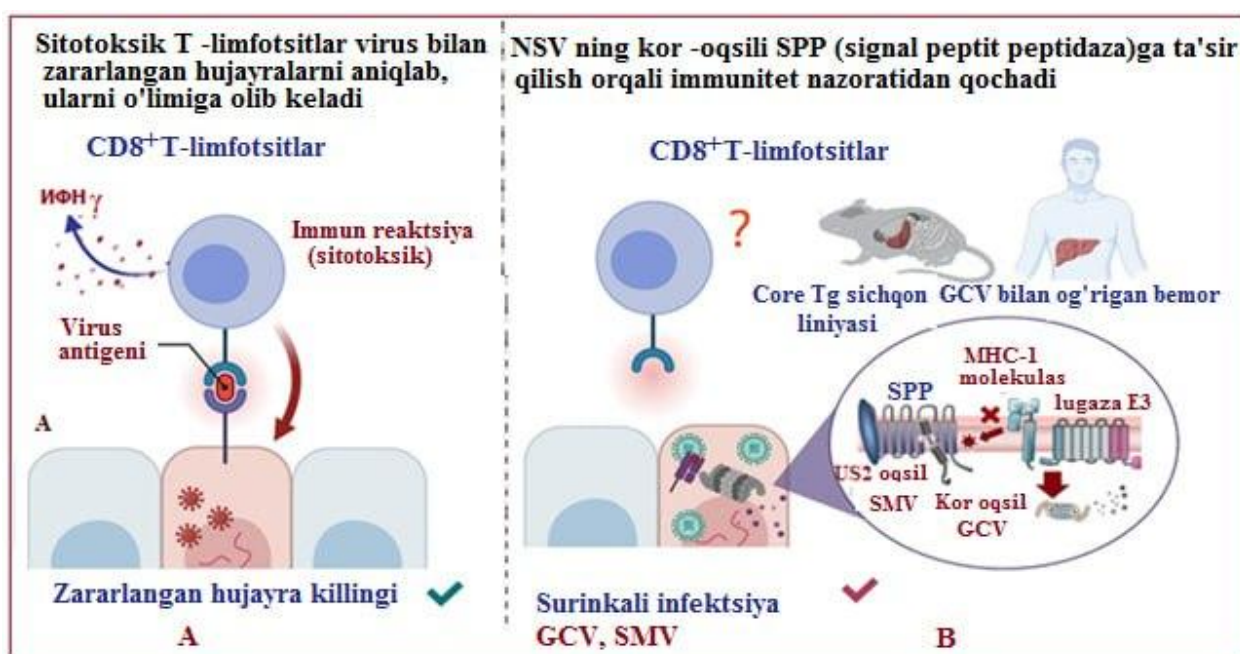
Molekulyar darajada HCV infeksiyalangan hujayralarda bitta protein-oqsil ishlab chiqariladi, keyin esa undan o'nta alohida oqsillar xosil bo'ladi. Ushbu oqsillardan biri HCV ning asosiy oqsili ("yadro" oqsili) bo'lib, u barqaror ishlashi uchun bemor hujayra oqsillaridan biri, signal peptid peptidazasi (SPP) bilan o'zaro ta'sir qilishini talab qiladi. Ma'lumki, SPP ning blokadasi HCV ning yadro oqsilining parchalanishiga olib keladi va shu bilan yuqumli HCV zarralarini hujayradagi HCV reproduksiyasi to'xtaydi. Biroq, yadro oqsili makroorganizmning immun tizimiga qanday ta'sir qilishi jarayoni hali ham noma'lum edi.

Bu soxada birinchi ilmiy ishni muallifi Djunki Xiranoning xabar berishicha, bir qator viruslar (Epshtein-Barr virusi, Ebola virusi, sitomegalovirus va HCV) immunoevazinlarga ega - viruslarning ho'jayin immunitet tizimidan qochishga yordam beradigan oqsillar. Hujayra virus bilan kasallanganda, u virus oqsillarini yo'q qiladi va ularning peptit bo'lakchalarini MHC sinf I (asosiy gistomoslashuv kompleksi) deb ataladigan oqsillarga biriktiradi. Buning yordamida o'ziga xos immunokompetent (T-effektor va NK) hujayralar infeksiyalangan hujayralarni taniy oladi va ularni yo'q qiladi. Ushbu tadqiqotda mualliflar HCV infeksiyasi paytida signal peptid peptidaza va MHC sinf I oqsillari o'rtasidagi munosabatni aniqlashga qaratilgan [86].

Olingan natijalar shuni ko'rsatdiki jigar hujayralarida to'g'ri immun javobini ta'minlash va MHC I molekulalarini shakllantirish uchun SPP

zarurligini aniqladilar. Biroq, HCV yadro oqsili zararlangan hujayrada mavjud bo'lishi, MHC I tizimi va SPP ishtirokida HCV oqsil peptidlarini o'z molekulasiga brikirib olishi ro'y bermaydi, keyinchalik SPP boshqa protein, GMG-CoA o'xshash reduktazasining 1-turi (GDR1) tomonidan yo'q qilinadi. Natijada, virus peptit antigenlarini immun hujayralar tomonidan aniqlanish printsipining ko'rinishi buziladi va infeksiya tobora surunkali formaga o'tadi.

Keyinchalik tadqiqotchilar bu boshqa virusli infeksiyalarda xost bo'lgan immun tizimidan virusning qochishning odatiy mexanizmi bo'lishi mumkinligini aniqlashga harakat qilishdi. Inson sitomegalovirusi (SMV) ko'z va qizilo'ngach kabi boshqa organlardan tashqari, jigarni ham jarohatlashi ma'lum bo'lgan virusdir. Mualliflar SMV tomonidan ishlab chiqarilgan US2 oqsili HCV yadro oqsiliga tizimli ravishda o'xshashligini va xuddi shunday SPP ga ta'sir qiluvchi MNS I oqsillarining parchalanishini keltirib chiqarishini aniqladilar.



9-rasm. HCV ni immunitet nazoratidan qochish mexanizmi: A-normada; B-surunkali infeksiyada (Surat Osaka universiteti tomonidan taqdim etilgan. Created with)

Tadqiqotning birinchi muallifi, professor Toru Okamoto'ning ta'kidlashicha, HCV va SMV bemorning immunitet himoyasidan qochishi va surunkali infeksiya keltirib chiqarishi uchun SPP ga maqsadli ta'sir ko'rsatadi, bu surunkali infeksiyaga olib kelishi mumkinligini ta'kidlaydigan ajoyib topilmalardir. Tadqiqotchilar viruslarning ilgari ma'lum bo'lmagan yangi molekulyar mexanizmni aniqladilar. Bu mexanizm orqali viruslar inson immunitet tizimining muhim tarkibiy qismi - MHC I molekulalarini ishdan chiqarib qo'yadi va immun javobning to'g'ri rivojlanishini buzadi. Ushbu kashfiyotlarlar surunkali gepatit C virusi infeksiyasini davolashning yangi usullarini ishlab chiqishda yordam berishi mumkin [Okamoto].

1.2.3. HCV epidemiologiyasi, davolash, profilaktikasi....

Gepatit C - virusi keltirib chiqaradigan kasalligi jigarining yallig'lanishi bilan kechadi. Gepatit C - virusi jigarda ham o'tkir, ham surunkali gepatitni keltirib chiqarishi mumkin, bu gepatit engil kechishi yoki umrbod surunkali og'ir kasalliklarga, jumladan, sirroz va jigar saratonga olib kelishi mumkin.

JSST hisob-kitoblariga ko'ra, butun dunyo bo'ylab taxminan 58 million kishi surunkali gepatit C dan aziyat chekadi, har yili taxminan 1,5 million kishi yangi infeksiya bilan kasallanadi. Surunkali gepatit S bilan taxminan 3,2 million bola va o'smirlar kasallanadi. 2019 yilda taxminan 290 000 kishi gepatit C dan, birinchi navbatda, sirroz va gepatotsellyulyar karsinoma (birlamchi jigar saratoni) tufayli vafot etgan.

JSST (2023) bergan ma'lumotga qaraganda 2016-yilda O'zbekistonda taxminan 1,3 million gepatit C bilan kasallangan odamlar bo'lgan.

2023-yil Musaboev E.M. bergan ma'lumotga asoslanganda O'zbekistonning katta yoshli aholisining qariyb 3 foizi gepatit C virusi tashuvchisi hisoblanadi, bu 600 mingga yaqin bemorni tashkil etadi.

O'tkir HCV infeksiyalari odatda semptomsiz va ko'p hollarda hayot uchun xavfli kasallikka olib kelmaydi. Infeksiyalanganlarning taxminan 30% (15-45%) infeksiyadan keyin olti oy ichida o'z-o'zidan tuzalib ketadi.

Infeksiyalanganlarning qolgan 70% (55-85%) da surunkali SGC infeksiyasini rivojlanadi. Surunkali SGC infeksiyasi bilan kasallanganlar o'rtasida, keyinchalik 20 yil ichida siroz rivojlanish xavfi 15% dan 30% ga teng bo'ladi.

HCV infeksiyasi manbai kasallikning manifest yoki subklinik shakllari bo'lgan shaxslar, o'tkir va surunkali gepatit va jigar sirrozi bilan og'rgan bemorlar, shuningdek virus tashuvchisi bo'lishi mumkin. Ularning ichida asosiy epidemiologik ahamiyatlisi kasallikning semptomsiz yoki kam semptomsiz formalari bilan kasallangan bemorlar xisoblanadi, chunki bu bemorlar epidemiologik jihatdan birlamchi havfli gurux xisoblanadi.

Infeksiyani yuqtirish omillari: insonning quyidagi biologik suyuqliklari eng muhim epidemiologik ahamiyatga ega: qon, sperma, vaginal sekretsialar.

Infeksion yuqish yo'llari: jinsiy; vertikal; parenteral va jinsiy yo'l. Hozirgi vaqtda parenteral gepatit viruslarini jinsiy yo'l bilan yuqishining keskin faollashuvi kuzatilmoqda, bu ularni jinsiy yo'l bilan yuqadigan infeksiyalar deb tasniflash imkonini beradi.

Virus gepatit C yuqtirgan odamning zardobi, plazmasi va vaginal sekretsiasini kasallikning klinik belgilari paydo bo'lishidan bir necha hafta oldin va keyin 6 yil yoki undan ko'proq vaqt davomida yuqumli hisoblanadi.

Infeksion xavfi ortadi: birga keladigan jinsiy yo'l bilan yuqadigan kasalliklar mavjud bo'lganda; hayz paytida jinsiy aloqa bo'lganda; jinsiy sheriklar sonining ko'payishi va jinsiy aloqalar chastotasini ortib ketishi.

Gepatit C ning jinsiy yo'l bilan yuqishi gepatit B ga qaraganda kamroq - faqat 2% hollarda kuzatilishi mumkin.

HCV vertikal yuqishi mumkin: prenatal - 5-10% hollarda; intranatal (tug'ruq paytida) - 90-95%; postnatal (bola tug'ilgandan keyin) - kamdan-kam hollarda.

Ushbu infeksiya qo'zg'atuvchilarining yuqish mexanizmlarining past faolligi infeksiyalanganlarning uzoq muddatli virusemiyasi va surunkali formaga o'tishi bilan izohlanadi, bu esa virus tashuvchilar sonining ko'payishiga olib keladi [35,37].

Virusning parenteral yo'l bilan yuqishi so'nggi yillarda giyohvand moddalarni tomir ichiga yuborish orqali kasallangan bemorlarning sonini oshishi kuzatilmoqda, shu bilan bir qatorda qon quyish orqali kasallanish, nozokomial infeksiya holatlari keskin kamaydi, bunday ijobiy holatlar gepatit B va C kasalliklariga qarshi kurashish ko'rsatmalarining kuchayishi bilan izohlanadi. Nozokomial infeksiya holatlari hali ham vaqti-vaqti bilan sodir bo'lib turibdi.

Gepatit C ona suti, oziq-ovqat, suv yoki tasodifiy aloqa orqali yuqmaydi, masalan, kasal odam bilan quchoqlashib ko'rishishda, o'pish yoki ovqat yoki ichimlikni birga baham ko'rishda.

Ohirgi yillarda gepatit C virusini davolashning samarali usullari ishlab chiqilgan. Davolashning maqsadi uzoq muddatda jigar shikastlanishini to'liq davolash va oldini olishdir. Virusga qarshi preparatlar, jumladan HCV ga qarshi, sofosbuvir va daklatasvirni davolash uchun ishlatiladi. Ba'zi odamlarning immunitet tizimi infeksiyaga qarshi mustaqil yaxshi kurasha oladi va yangi infeksiyalangan bemorlar har doim ham davolanishni talab qilmaydi. Surunkali gepatit C uchun davolanish har doim zarur xisoblanadi.

Gepatit C bilan og'rgan bemorlar, shuningdek, spirtli ichimliklarni iste'mol qilishni to'xtatishi va sog'lom vaznni saqlash kabi turmush tarzi o'zgarishlaridan ham foyda olishlari mumkin. To'g'ri davolash bilan ko'p odamlar gepatit C dan xalos bo'lishlari va sog'lom hayot kechirishlari mumkin.

Bundan tashqari gepatit C bilan og'rgan bemorlarning davolash samoradorligida O'zbekiston Respublikasi Prezidentining qarori (2022),

muhim rol o'ynamoqda. Bu qarorga asosan virusli hepatitlarning «B» va «C» turlarini erta aniqlash uchun respublikaning barcha hududlarida skrining tekshiruvlarini o'tkazish va kasallikni davolash qamrovini oshirish va skrining tekshiruvlarida virusli hepatit «S» turi aniqlangan bemorlarni davolash jarayonida dori vositalari bilan bepul ta'minlash ko'zda tutilgan [PQ 2022].

Gepatit C ning profilaktikasi (Oldini olish). Gepatit C ning oldini olish uchun maxsus profilaktik vositalar (vaksina) ishlab chiqilmagan. Gepatit C ning nospesifik profilaktikasi tibbiy muolajalar va sanitariya va epidemiyaga qarshi rejimda ehtiyot choralariga rioya qilishni, qon preparatlarini diqqat bilan kuzatib borishni, invaziv muolajalar uchun bir martalik tibbiy asboblardan foydalanishni o'z ichiga oladi.

Shu bilan bir qatorda aholini gigienik soviyasini oshirish bo'yicha doimiy ishlar olib borish ham muhim ahamiyatga ega.

1.3. Surunkali virusli hepatitlarning zamonaviy laboratoriya diagnostikasi.

JSST (2019) ma'lumotlariga ko'ra, B va C hepatitlarini tekshirish va diagnostika qilish profilaktika va davolash xizmatlari uchun muhim ko'rsatmalarni aniqlaydi va ushbu infeksiyalar epidemiyasiga samarali javob berishning asosiy komponentidir. Surunkali SGV yoki SGC infeksiyasi bo'lgan shaxslarni erta aniqlash ularga kerakli yordam va davolana olishi, kasallikni oldini olish yoki uning progressiv jigar shikastlanishini sekinlashtirish imkonini beradi. Gepatit B va C viruslarida diagnostik testlarni qo'llash, shuningdek, bemorlarni xavfli xatti-harakatlar bo'yicha maslahat berish, xavfsiz holatni ta'minlash orqali yuqtirishni kamaytirishga qaratilgan (masalan, steril ignalar va shpritslar) aralashuvlar bilan bog'lash va hepatit B ga qarshi emlash imkoniyatini beradi.

Gepatit B va C viruslarining klinik va laboratoriya diagnostikasi quyidagilarni o'z ichiga oladi:

- tasdiqlovchi testlar bilan skrining tekshiruvlari - infeksiya yuqanligi faktini aniqlash va tashxis;
- diagnostik tadqiqotlar - kasallikning klinik kechishi bosqichini aniqlash
- kasallikning klinik kechishini prognozlash, terapiyani tanlash va davolash samaradorligini kuzatish.

Virusli hepatit B va C infeksiyalarni tashxislash uchun test tizimlarining turlari.

Odatda, virusli hepatitlarni tekshirish strategiyalari diagnostikaning birinchi qatori sifatida serologik testlardan foydalanadi va ularning nisbatan arzonligi (NATga nisbatan) ularni VGB yoki VGC bilan kasallangan barcha shaxslarni aniqlash va skrining uchun foydalanish imkonini beradi. Serologik tahlil organizmning immun javob reaksiyalarini (VGB va VGC ga antitelalar) aniqlash yoki virusli antigeni (HBsAg, HCVcAg) aniqlash imkonini beradi. Serologik tadqiqotlar immunologik tahlil tamoyiliga asoslanadi. Qo'llaniladigan serologik testlarga tezkor diagnostika testlari (TDT) va laboratoriya immunologik testlari kiradi, masalan, immunoferment analiz (IFA), immunoxemilyuminessent analiz (IXLA) va immunoelektroxemilyuminessent (IEXL) tahlili kiradi.

Serologik testlardan farqli o'laroq, NAT usullari odatda virusning o'zini aniqlash va infeksiyaning faolligini va antivirus terapiyaning foydasini aniqlash uchun ishlatiladi. Bundan tashqari, ushbu usullar antivirus terapiya qachon to'xtatilishi kerakligini aniqlash uchun (davolanishga javob yo'qligi yoki rezistentligi tufayli) va virusni ijobiy davolashni (VGC) yoki virusni (VGB) samarali yo'qotilyotganligini tasdiqlash uchun ishlatiladi.

Serologik test tizimlari. Tez diagnostika testlari (TDT) bir martalik ishlatiladigan test to'plamlari bo'lib, ulardan foydalanish oson, tez javob

olish mumkin, ular odatda test to'plamiga kiritilganlardan boshqa qo'shimcha reagentlarni talab qilmaydi. Sinov natijalari vizual tarzda baholanadi va oddiy sifatli natijani 30 daqiqadan kamroq vaqt ichida olish mumkin. Tekshiruvning soddaligi, arzonligi va tezligi, shuningdek venadan qon namunalari olish zarurati yo'qligi sababli bunday tahlillarni tibbiyot xodimlari ham, maxsus ma'lumotga ega bo'lmagan o'qitilgan ishchilar ham amalga oshirishi mumkin. Shunday qilib, kafolatlangan sifatdagil TDT dan foydalanish an'anaviy laboratoriya sinovlari xizmatlari mavjud bo'lgan yoki mavjud bo'lmagan sharoitlarda ayniqsa foydalidir. Bundan tashqari, ushbu testlardan maxsus ehtiyojlar bilan ishlashda yordam dasturlari doirasida quyidagi aholi guruhlarida foydalanish (masalan, qamoqda saqlash joylarida tibbiy xizmat ko'rsatish vaqtlarida, shuningdek, giyohvand moddalarni iste'mol qiluvchi shaxslarga profilaktika va davolash xizmatlarini ko'rsatishda) mumkin.

Laborator immunologik testlar. Ko'pgina klinik laboratoriyalarda serologik immunotestlar (IFA, IXLA va IEXL) yordamida antitelalar, antigenlarni yoki ularning kombinatsiyasini aniqlashga imkon beradi va faqat hosil bo'lgan immunkomplekslarni aniqlash prinsipi bilan farqlanadi.

Odatda sinov test tizimining ishlab chiqaruvchisi tomonidan o'rnatiladigan chegara qiymati testni qanday natijada reaktiv (ijobiy) deb hisoblash mumkinligini aniqlashga imkon beradi, shuning uchun IFA natijalari odatda olingan optik zichlikning chegara qiymatiga nisbati sifatida taqdim etiladi (OP/PZ) yoki sinov tizimining kritik optik zichligiga. Bunday turdagi test tahlillarning afzalligi ko'p sonli namunalarni (kuniga 40 dan ortiq) tekshirish va bu sharoitlarda eng tejamkor hisoblanadi. Ular sinovlarni jamoat muassasalari darajasida emas, birinchi navbatda laboratoriyalarda yoki sog'liqni saqlash muassasalarida o'tkazish uchun mo'ljallangan, chunki ixtisoslashgan muassasalarda doimo o'qitilgan xodimlar va zarur infratuzilma

(elektr energiyasi, sovutgich va saqlash joylari, iqlim nazorati mavjud) va bunday tahlillar odatda diagnostikani olib borishda sovuq zanjir sharoiti to'plamlarini ham talab qiladi va nozik pipetkalardan foydalaniladi. Ushbu testlar odatda faqat zardob namunalari bilan qo'llaniladi yoki venadan qon olishni (plazma) talab qiladi.

Tasdiqlovchi testlar. Ijobiy HBsAg testining tasdiqlanishi neytrallash testi bo'lib, takrorlanganda namunaning aniqlangan antigen reaktivligi neytrallanganligini tasdiqlashni talab qiladi. Laboratoriyada HBsAg aniqlangan qon nomunasiga, shu antigenni neytrallovchi AT reagent qo'shiladi. Buning natijasida HBsAg neytrallanadi. Olingan natijani nazorat namunasi bilan solishtirganda HBsAg ning titri yoki miqdorini yo'qolishiga olib keladi.

Ijobiy VGC antitela testini tasdiqlash chiziqli immunoanaliz yoki immunoblotting bo'lib, ular boshqa serologik test usullari bilan aniqlangan VGC antitelalari mavjudligini tasdiqlash uchun ishlatiladigan serologik testlardir. Tasdiqlovchi testlardan foydalanish aniq laboratoriya diagnostikasi natijasini ta'minlashi kerak, garchi ular ko'proq boshqa testlarga qaraganda qimmatroq bo'lsada. Bunday testlar faqat sub'ektning serologik holatini tasdiqlaydi va faol tashxis qo'yish uchun foydalanilmaydi ayniqsa virusimiy bosqich infeksiyasida.

Gepatit B va C virusini nuklein kislotalarini tekshirish usullari (NAT-Network Address Translation). Ushbu usulda virus nuklein kislotalarini - DNK yoki RNKni - virus genomining ma'lum bir hududini tanib olish orqali aniqlashga imkon beradi, keyin esa amplifikatsiya qilinadi. Amplifikatsiya etapi xisobiga, sinov namunasida oddiy sinov paytida har doim ham aniqlanmaydigan virusning juda kam konsentratsiyasini aniqlash mumkin bo'ladi. NAT ning (Tarmoq manzili tarjimai) laboratoriya sinovlarini

o'tkazish uchun maxsus jihozlarga ega bo'lish, reaksiyalarni qo'yish uchun laboratoriya sharoitlari va namunalarni yig'ish texnikasi uchun qat'iy talablarga rioya qilish, shuningdek, aniq o'lchovlarni amalga oshiradigan va ifloslanish xavfini oldini oladigan yuqori malakali xodimlarning mavjudligi zarur. NAT usullari virusning barcha genotiplari yoki subtiplarini bir xil samaradorlik bilan aniqlash xususiyatlariga ega. Istisno sifatida - maxsus optimallashtirilgan maqsadli usullar bo'lishi mumkin. Oxirgi yillarda ishlab chiqilgan, soddalashtirilgan va ishonchliroq NAT testlari yordam berish nuqtasida yoki uning yaqinida foydalanish uchun mo'ljallangan. Ulardan foydalanish tadqiqotni o'tkazishdagi logistika va texnik qiyinchiliklardan kelib chiqqan NAT boshqa laboratoriya sinovlarining kamchiliklarini bartaraf etishga imkon beradi.

VGB va VGC infeksiyasida kimlar uchun diagnostik test sinovlari o'tkaziladi.

2-jadval.

SGB infeksiyasiga shubhalangan kishilarda diagnostik test sinovlarini o'tkazish (JSST tavsiyasi 2017).

Mavzu	Tavsiyalar
Qanday serologik sinov tizimlaridan foydalaniladi	Kattalar, o'smirlarda surunkali SGB infeksiyasini tashxislash uchun va bolalar (12 oydan katta¹) serologik test (BT yoki laborator immunoanaliz²) minimal standart sifatiga, havsizligiga javob beruvchi testlardan foydalanish tavsiya etiladi³. (analitik va klinik sezgirlik va o'ziga xos maxsuslik xususiyatli) va gepatit B virusining yuza (HBsAg) antigenini aniqlash uchun mo'ljallangan.

	- Agar laboratoriya xizmatlaridan foydalanish imkoniyati va yaxshi foydalanish imkoniyati mavjud bo'lsa sinov laboratoriya immunologik test tizimlarini qo'llash afzal dastur hisoblanadi. - Laboratoriya sinov xizmatlaridan foydalanish imkoniyati cheklangan sharoitda va / yoki tezkor testlardan foydalanish imkoniyati mavjud bo'lgan aholi guruhlari uchun xizmatga muhtojlarning tezkor yo'nalishiga yordam berishda va davolashda- BDT dan foydalanish tavsiya etiladi.
Serologik sinov strategiyalari	• HBsAg serologik tarqalishi $\geq 0,4\%$ 4 bo'lgan sharoitlarda yoki populyasiyalarda HBV DNKsini batafsil o'rganish va jigar shikastlanish bosqichini aniqlashdan oldin bir martalik HBsAg uchun serologik test foydalanish tavsiya etiladi • Serologik HBsAg ($<0,4\%$) ning tarqalishi past bo'lgan sharoitlarda, ijobiy test natijasini neytrallash bosqichini o'z ichiga olgan bir xil sinov tizimidagi tasdiqlovchi, yoki HbsAg aniqlash uchun boshqa BDT dan foydalanish mumkin

Ilova: 1.To'liq emlash jadvali, shu jumladan tug'ilishdagi birinchi dozasi, JSSTning 2009 yilgi gepatit B vaktsinasi to'g'risidagi hujjatiga muvofiq barcha chaqaloqlar uchun qo'llanilishi kerak. Hayotning dastlabki olti oyida infeksiyaga shubha qilingan chaqaloqlarni tekshirish muammoli mavjud, chunki gepatit B virusining HBsAg va DNKsi ularda yetarlicha barqaror emas. Skrining maqsadida, agar gepatit B virusi infeksiyasiga shubha qilingan bo'lsa, chaqaloqlar 6 oydan 12 oygacha sinovdan o'tkazilishi kerak. Barcha yoshlardagi guruhlarda o'tkir VGB infeksiyasini tasdiqlashda HBsAg yoki anti-HBc IgM sinfining aniqlashga

asoslangan. Agar HBsAg 6 oy yoki undan ko‘proq vaqt davomida barqaror aniqlansa, surunkali gepatit tashxisi qo‘yiladi.

2. Laboratoriya immunologik testlariga immunoferment analiz (IFA), immunoxemiluminessent tahlil (IXLA) va immunoelektroxemilyuminessent tahlili (IEXL) kiradi.

3. Sinov tizimlari JSSTning qayta malakali tavsiyasiga ko‘ra minimal muvofiqlik mezonlariga javob berishi in vitro (IVD) diagnostika vositalari yoki IVD ni qat’iy me’yoriy baholash natijalariga muvofiq o‘tkazilishi shart. Barcha IVD lardan foydalanish ishlab chiqaruvchining ko‘rsatmalariga muvofiq va iloji bo‘lsa, milliy yoki xalqaro sxemalarda ishtirok etadigan muassasalarda, testlarni sifatni baholash orqali o‘tkazilishi mumkin.

4. Serologik turli chegaralarga muvofiq ijobiy natijaning prognostik qiymatini modellashtirish asosida sinov qilingan aholi guruhlarida va test tizimining diagnostik samaradorligi bilan taqqoslanishi.

5 SGB infeksiyasining surunkali xususiyatini tasdiqlashning yana bir keng tarqalgan usuli, bu HBsAg 6 oydan keyin qayta tekshirish xisoblanadi.

3-jadval.

SGS infeksiyasiga shubhalangan kishilarda diagnostik test sinovlarini o‘tkazish (JSST tavsiyasi 2017).

Mavzu	Tavsiyalar
Qanday serologik sinov tizimlaridan foydalaniladi	• Hozirgi yoki oldingi infeksiyani serologik tasdiqlash uchun kattalar, o‘smirlar va bolalar (yoki 18 oydan katta¹) uchun VGS (antitela yoki antitela / antigen) yoki (TDT yoki laboratoriya immunoanalizdan²) minimal standart sifatiga, havsizligiga javob beruvchi testlardan foydalanish tavsiya etiladi³. (analitik va klinik sezgirlik va o‘ziga xos maxsuslik xususiyatli). - Laboratoriya infratuzilmasi va laboratoriya sinovlari xizmatlaridan foydalanish imkoniyati cheklangan va

	(yoki) tezkor testlardan foydalanish yordam va davolash xizmatlariga muhtojlarning tezkor yo‘nalishiga yordam beradigan bunday kontengentlar uchun TDT tavsiya etiladi.
Serologik sinov strategiyalari	Kattalar va 18 oydan katta bolalar guruhlarida 1 o‘tmishda yoki hozirda infeksiyaning mavjudligini aniqlash uchun bitta serologik testdan foydalanish tavsiya etiladi, so‘ngra qo‘shimcha tadqiqotlar , viremiyani aniqlash uchun nuklein kislotalarni (NK) tekshirish o‘tkaziladi.

Ilova:

1. 18 oygacha bo‘lgan bolalarda HCV infeksiyasini faqat HCV ning RNK ni virusologik tekshirish orqali aniqlash mumkin, chunki bu yoshgacha transplental ona antitelasi chaqaloqning qonida aylanishni davom ettiradi, bu esa serologik test natijalarini buzishi mumkin.

2. Laboratoriya immunologik testlariga immunoferment analiz (IFA), immunoxemiluminessent tahlil (IXLA)va immunoelektroxemilyuminessent tahlili (IEXL) kiradi.

3. Sinov tizimlari JSST ning qayta malakali tavsiyasiga ko‘ra minimal muvofiqlik mezonlariga javob berishi in vitro (IVD) diagnostika vositalari yoki IVD ni qat’iy me’yoriy baholash natijalariga muvofiq o‘tkazilishi shart. Barcha IVD lardan foydalanish ishlab chiqaruvchining ko‘rsatmalariga muvofiq va iloji bo‘lsa, milliy yoki xalqaro sxemalarda ishtirok etadigan muassasalarda, testlarni sifatni baholash orqali o‘tkazilishi mumkin.

4. Sinov tizimlari JSST ning qayta malakali tavsiyasiga ko‘ra minimal muvofiqlik mezonlariga javob berishi in vitro (IVD) diagnostika vositalari yoki IVD ni qat’iy me’yoriy baholash natijalariga muvofiq o‘tkazilishi shart. Barcha IVD lardan foydalanish ishlab chiqaruvchining ko‘rsatmalariga muvofiq va iloji

bo'lsa, milliy yoki xalqaro sxemalarda ishtirok etadigan muassasalarda, testlarni sifatni baholash orqali o'tkazilishi mumkin. Agar test tizimidan foydalanish, test xizmatlaridan foydalanishni yaxshilashga imkon bersa (ya'ni, test yordam joyida yoki quruq qon tomchisini tekshirish uchun ishlatilsa) va/yoki foydalanuvchilar uchun test narxini pasaytirsas, analitik sezgirlikning past darajasi ham qabul qilinadi. Mavjud ma'lumotlarga ko'ra, aniqlash chegarasi 3000 ME/ml dan oshmaydigan sinov tizimidan foydalanishga ruxsat beriladi, bu virusmik infeksiya bosqichi bo'lgan bemorlarning 95 foizini tekshirilganlar orasidan aniqlashga imkon beradi.

II BOB. MIKRORNK LARNING MOLEKULYAR BIOLOGIK ASOSLARI INSON HUYAYRALARIDA UCHRASHI, BIOGENEZI VA FUNKSIYASINING O'ZIGA XOS XUSUSIYATI.

MikroRNK lar 1993-yilda Viktor Ambros [en], Rosalind Li va Rhoda Feynbraum tomonidan nematoda *Caenorhabditis elegans* rivojlanishida ishtirok etgan lin-14 genini o'rganishda kashf etishgan [24]. Ular LIN-14 oqsilining miqdori lin -4 genining qisqa RNK mahsuloti bilan tartibga solinishini aniqladilar. lin -4 genidan transkripsiyalangan 61 nukleotidning o'tmishdoshi 22 nukleotid RNK molekulasiga aylandi. Ushbu qisqa RNK molekulasida lin -14 dan transkripsiyalangan mRNKning ba'zi 3'-translatsiya qilinmaydigan mintaqasi (3'-UTR)) ketma-ketliklarini qisman o'zida saqlagan edi. Komplementarlik lin -14 mRNKning LIN -14 oqsiliga translyasiyasini ingibitsiya qilish uchun zarur va shart bo'lib chiqdi. SHunday qilib, lin -4 kichik RNK birinchi topilgan mikroRNK edi, garchi o'sha paytda bunday RNKlarning mavjudligi nematodaning o'ziga xos xususiyati deb hisoblangan. Faqatgina 2000 yilda *Caenorhabditis elegans* rivojlanishining o'tish bosqichlarida lin — 41, lin -14, lin -28, lin -42 va daf -12 ning ekspressiyasini ingibitsiya qiluvchi ikkinchi mikroRNK- let -7 kashf qilindi. Keyinchalik, ko'plab turlarda let -7 ning konservativligi aniqlandi[42][43] va bu hodisaning kengroq tarqalganligini ko'rsatdi.

Bu ushbu qisqa RNK topilmalar mikroRNKlar deb ataldi va ilmiy hamjamiyat qiziqishining boshlang'ich nuqtasi bo'lib xizmat qildi va tez orada o'xshash xususiyatlarga ega bo'lgan turli xil molekulalar topildi, ular endi kichik RNKlarning alohida sinfiga ajratila boshlanji [99,97].

MikroRNK vakillari ko'pchilik hayvonlar va o'simliklarda topilgan -uning oxirgi annatatsiyalangan bazasining so'nggi nashrida (miRBase. <http://www.mirbase.org>), mikroRNK 100 ga yaqin biologik turlarda 28 000 dan ortiq maxsus mikrornklar, shu jumladan 2400 ta inson mikroRNKlari haqida ma'lumotni o'z ichiga oladi, ulardan 1000 ga yaqini yuqori ishonch ko'rsatkichlari (highconfidence) bilan aniqlangan [42,91]. MikroRNKlar va ularning genlari tuzilishining xususiyatlari, ularning ifodalanishi va ta'sir etish mexanizmlari

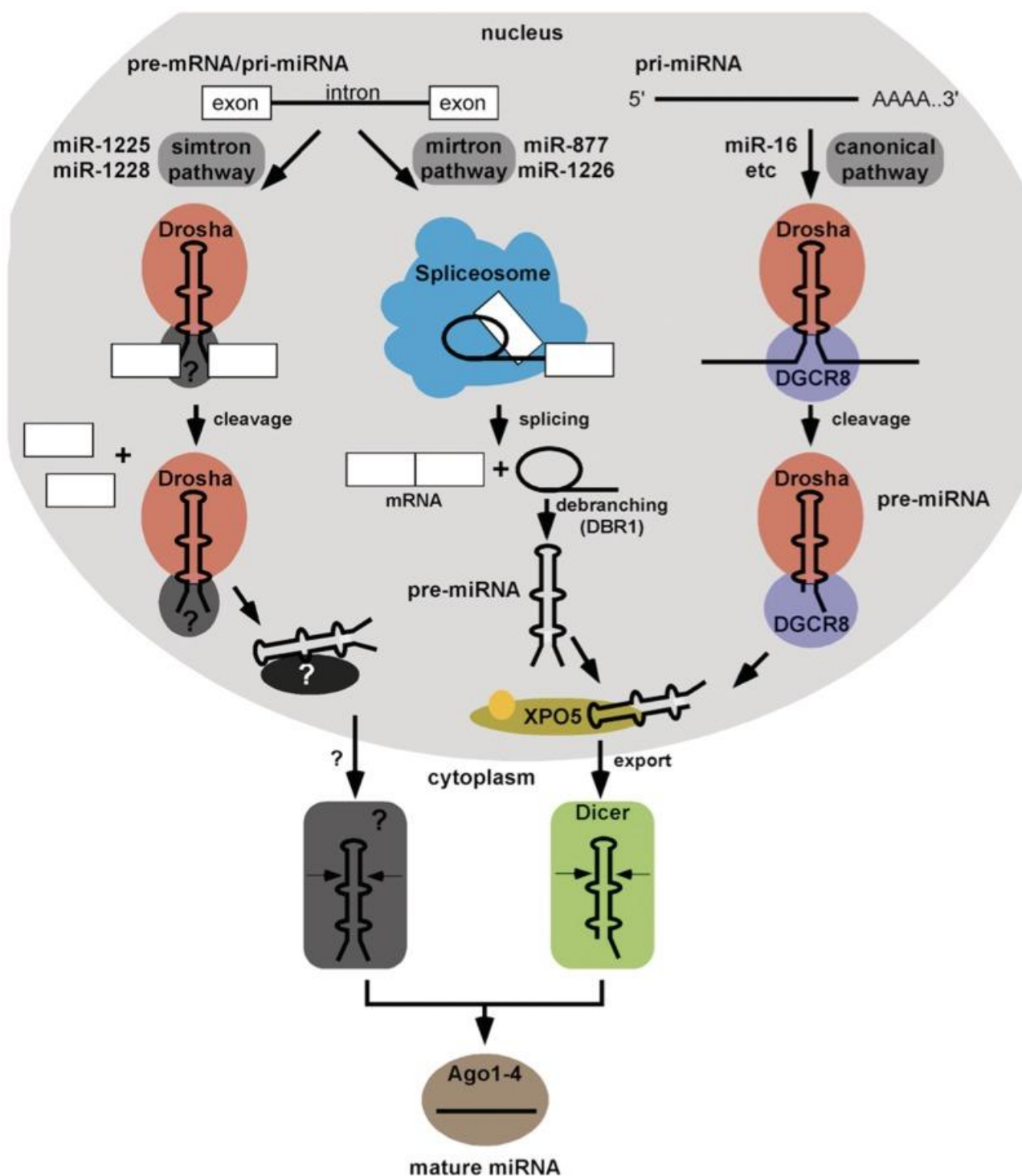
o'rganildi, hujayradagi mikroRNKlarning asosiy funksiyalari va ular bilan assatsiyalangan oqsil omillari spektri aniqlandi.

Umumiy qabul qilingan nomenklatura qoidalariga ko'ra, nomlash eksperimental ravishda aniqlangan va tasdiqlangan mikroRNKlarga, kashf etilganligi haqidagi xabar, nashr etilishidan oldin beriladi[45][46]. Pristavka «mir» qo'shtirnoq bilan ajratilgan, so'ngra nomlash tartibi haqida gapiradigan raqam. Masalan, mir-122, mir-456 dan oldin kashf etilgan va nomlangan. Pristavka «mir» mikroRNKdan oldingi, "MIR-" mikroRNKni kodlovchi genni, «miR» - esa etuk shaklni ko'rsatish uchun ishlatiladi.

MikroRNK ajratilgan tur nomida uch harfli qo'shimcha bilan ko'rsatilgan, masalan, hsa-miR-123 odam (*Homo sapiens*) va oar-miR-123 qo'y (*Ovis aries*). Virusli mikroRNKlar uchun ko'pincha «v-» qo'shimchasi, mikroRNK drozofillar uchun esa — «d-» qo'shimchasi qo'llaniladi.

2.1. MikroRNK ning paydo bo'lish mexanizmlari.

MikroRNKlar (miRNA) genlarning transkripsiyasidan boshlab murakkab jarayon orqali hosil bo'ladi. Bu jarayon mexanizmlari oxirgi yillarda yaxshi o'rganilmoqda va ularning umumiy biogenezing qisqacha ko'rinishi (.rasm) quyida keltirilgan:



Rasm 10. mikroRNK ning biogenezi (Internet resursidan olindi)

1. Transkripsiya (pri-miRNK): MikroRNKlar genomik DNK transkripsiyasi jarayonida hosil bo'ladi. RNK polimeraza II pre-miRNK (mikroRNK o'tmishdoshlari) ni kodlaydigan genlarning o'ziga xos joylarini transkripsiya qiladi.

2. Yadroda shpilka ko‘rinishida (pre-miRNK) hosil bo‘lishi: Pre-miRNK hujayra yadrosida o‘ziga xos "shpilka" tuzilishi ko‘rinishida hosil bo‘ladi. Bu pre-miRNKdan oldin hosil bo‘lgan o‘ziga xos ikkilamchi tuzilmalar tufayli sodir bo‘ladi.

3. Sitoplazmaga eksport qilish: Pre-miRNK yadrodan sitoplazmaga eksport qilinadi, bu erda keyingi ishlov berish amalga oshiriladi.

4. Dicer bilan qayta ishlash: sitoplazmada pre-miRNK Dicer’ fermenti bilan ishlov beriladi. Dicer’ pre-miRNKni taxminan 22 nukleotid uzunlikdagi etuk mikroRNKlarga ajratadi.

5. RISC- kompleksiga etuk miRNK ni kiritish: etuk mikroRNKlar RISC (RNA-induced silencing complex) kompleksiga kiradi. Ushbu kompleks mikroRNKlarga mRNK bilan o‘zaro ta’sir qilish va ularning translyasiyasi yoki degradatsiyasini tartibga solish imkonini beradi.

2.2. MikroRNKning regulyatorlik mexanizmlari.

Oxirgi yillarda ma’lum bo‘lishicha har bir mikroRNK ko‘p sonli bir tomonlama ro‘y berayotgan jarayonlar bilan bog‘liq bo‘lishi sababli, patologik fenotiplarning teskari rivojlanishi uchun bunday signallarni boshqarish potentsiali ilmiy izlanishlarda istiqbolli yo‘nalishlar qatoriga kiradi [54]. Aslida, ular yurakni qayta tiklash yoki fibrozning rivojlanishini sekinlashtirish yoki umuman to‘xtatish jarayonlari terapiya uchun potentsial maqsadlardan biri xisoblanadi. Odatda mikroRNKlar biologik suyuqliklarda, xususan plazmada uchraydi va patologik jarayonlarning informatsion biomarkeriga aylanishi mumkin. Bundan tashqari, aylanib yurovchi mikroRNK regulyator xususiyatini saqlab qoladi. Ular eksport qilingan hujayralarning funksiyalarini modulyasiya qilish orqali ma’lumotlarning gorizontal uzatilishida ishtirok etishlari mumkin [18]. Transport qilinuvchi mikroRNK tashuvchilar turli mikrobo‘lakchalar - mikrovezikulalar, endosomalar, lipoproteinlar, apoptotik jismlar ham bo‘lishi mumkin.

Ilmiy izlanishlarda, yaqinda mikroRNKlar faoliyatini tartibga solishning yangi varianti kashf qilindi-raqobatbardosh endogen RNKlar fenomeni (competing endogenous RNA-ceRNA). Raqobatbardosh RNKlar bir nechta mikroRNKni

bog'lash joylarini o'z ichiga olgan RNKlardir, buning natijasida ular mikroRNKlarni bog'lashlari va maqsadli ta'sir qilish samaradorligini kamaytirishlari mumkin [53]. MikroRNKlarni "singdirish" qobiliyati tufayli ular ko'pincha "mikroRNK gubkalari" (miRNAsponges) deb ataladi. So'nggi yillarda fanga ma'lum bo'lgan raqobatbardosh RNKlar orasida uzun kodlanmagan RNKlar (dnRNK, lncRNAili linRNA), halqasimon RNK lar (circularRNAs-circRNA) uchraydi, ular transkriptlardir [55].

MikroRNKlarning barqarorligi ularning maqsadli degradatsiyasi mexanizmlari orqali ham tartibga solinishi mumkin. Gantier va uning mualifdoshlari shuni ko'rsatdiki, digar fermenti yo'q bo'lganda hujayradagi mikroRNKning o'rtacha yashash ko'rsatkichi 119 soatni tashkil qiladi, ammo bu parametr turli mikroRNKlar uchun ikki baravar farq qiladi [187].

MikroRNKlarning tez maqsadli degradatsiyasiga neyronlarni misol qilib keltirish mumkin, ularda pri-mikroRNKlar transkripsiyasini blokirovka qilish etuk mikroRNKlar darajasining tez pasayishiga olib keladi va organizmning rivojlanishi jarayonida o'zgarishlar kuzatiladi [57]. Bundan tashqari, mikroRNKlarni tartibga solish ularning asosiy funksiyasini bajarishi bilan bevosita bog'liq bo'lishi mumkin. Shunday qilib, C.elegans da maqsadli vositachi miRNKni himoya qilish mexanizmiga ega (target-mediated miRNA protektion) –agar nishon hujayrada mikroRNK yo'q bo'lsa, u holda nishon hujayraning destabilizatsiyaga va degradatsiyasiga olib keladi [58].

Inson oqsillarini kodlovchi genlarning 60% dan ortig'i to'g'ridan-to'g'ri mikroRNKlar tomonidan boshqariladi. Bundan tashqari, ma'lum mikroRNK bir nechta nishonga, ba'zan bir xil signal yo'lining bir qismi sifatida bog'lanishi mumkin. Aksincha, ma'lum mRNK o'zining 3'-NTO ichida bir nechta turli mikroRNK bog'lanish joylarini va tartibga solishning bir necha darajalarini o'z ichiga olishi mumkin [2].

MikroRNKlar ustida olib borilgan oxirgi yillardagi tadqiqotlarda sezilarli yutuqlarga erishildi, ammo ba'zi bir muammolar hali hal qilingan emas. Birinchidan, ko'pgina tadqiqotlar mikroRNKlarning maqsadli nishon (mRNK)

yoʻnalish taʼsiriga qaratilgan, ammo, boshqa turli mikroRNKlar oʻrtasidagi oʻzaro taʼsir mexanizmlari yaxshi oʻrganilmagan. Ikkinchidan, bitta mikroRNK yuzlab nishon genlarga ega boʻlishi mumkin va bitta gen bir nechta mikroRNKlarga nishon boʻlishi mumkin. Muhim qiyinchiliklardan yana biri maʼlum oʻziga xos kasalliklarda qatnashuvchi mikroRNKni aniqlash xisoblanadi, chunki aniqlashning qiyinchiligi va asosiy sababi oʻziga xos kasallikda koʻplab turli mikroRNKlar oʻrtasida koʻplab aloqalar mavjudligidir. Bundan tashqari, potensial mikroRNKga asoslangan davolash jarayonlarida maqsadning oʻziga xosligi, xavfsizligi va samaradorligi kabi bir qancha biologik va texnik masalalarni ham hisobga olish zarur.

Shu bilan bir qatorda shu kunlarga kelib mikroRNK vositachiligidagi regulatsiya jarayonlari murakkab tizimining barcha tafsilotlari maʼlum emas, ammo mikroRNKlar va ular bilan bogʻliq boʻlgan oqsil omillari, mRNK translatsiyasini boshqarishni tartibga solishdan koʻra, ancha kengroq diapazonida ishtirok etishi aniq. Afsuski, mikroRNKlar va ularning faol komplekslarining taʼsir mexanizmlarini oʻrganish sohasidagi zamonaviy maʼlumotlar tarqoq va koʻpincha qarama-qarshi fikrlarni oʻzida tutadi, bu asosan qoʻllaniladigan eksperimental yondashuvlarning xilma-xilligi va koʻplab mikroRNKlarning asosiy taʼsir mexanizmlarini aniq tushunishning yoʻqligi bilan bogʻliq.

2.3. Zamonaviy bilim va yondashuvlarning hujayradan tashqari, qondagi mikroRNKlarini oʻrganishning yetishmasligi.

Ilmiy manbalarni oʻrganishdan maʼlum boʻliydiki, mikroRNKlarning hujayradan tashqari populyatsiyasi dastlab kelib chiqishi va aylanish shakli boʻyicha geterogendir, lekin ularni barcha tavsiflangan komplekslar mikroRNKlarning erkin aylanishiga va endotelial hujayralarga, qon hujayralarining elementlariga va uzoqda joylashgan turli organlar va toʻqima hujayralarga etkazilishiga imkon berishi bilan birlashtirilgan. Bugungi kunga kelib, mikroRNK qanday prinsip usulda "oʻralgan" (upakovka) va qaysi oʻralish tamoyili asosiy ekanligi toʻgʻrisida konsensus mavjud emas va zamonaviy adabiyotlarda

hujayradan tashqari mikroRNKning o‘ralishi bo‘yicha qarama-qarshi va ko‘pincha bir-biriga zid fikrlar, ma’lumotlar mavjud.

Izlanuvchilarning bir qismi hujayradan tashqari mikroRNKlarning asosiy qismi ekzosomalar tomonidan tashilishini ilmiy ishlarida takillamoqdalar [18]. Vickerss va hammualliflari esa plazma mikroRNKlarining muhim qismi lipoprotein zarralari bilan bog‘liqligini ko‘rsatdi [31].

MikroRNKlar shakllanish va boshqaruv funksiyalarini amalga oshirish jarayonida oqsillar bilan chambarchas bog‘liq bo‘lib, ular hujayralar ichida ham, hujayradan tashqari muhitda ham erkin mikroRNK molekulalari mavjudligi haqida ishonchli dalillar yo‘q [28]. Shuning uchun aylanib yuruvchi mikroRNKlarning asosiy qismi ma’lum protein molekulalari bilan bog‘liq deb taxmin qilish mumkin. Bunday holda, ular qon aylanishida ham ribonukleoprotein komplekslari shaklida, ham vesikulalar yoki lipoprotein zarralariga o‘ralgan holda paydo bo‘lishi mumkin. So‘nggi nashrlar shuni ko‘rsatmoqdaki mikroRNKlarning asosan membrana bilan qoplangan zarrachalarga o‘ralganganligini tasdiqlaydi, boshqa izlanuvchilarni natijalari esa qondagi mikroRNKlarning katta qismi oqsil komplekslari tarkibida aylanishini ko‘rsatadi [52].

2.4. MikroRNK ning kasalliklar rivojlanishiga ta’siri....

Taxminan 15-16 yillar oldin, birinchi marta bitta hujayra turi tomonidan ajratilgan MikroRNKlar boshqa hujayra turlariga o‘tkazilishi mumkinligi tasvirlangan. Bu hujayra MikroRNK dan tashqari, organizmda hujayradan tashqari, ya’ni aylanib yurovchi MikroRNK lar (circulatingmiRNA, c-miRNA) mavjudligini taxmin qilish uchun sabab bo‘ldi, keyinchalik bu MikroRNKlar qon plazmasida va boshqa biologik suyuqliklarda topilgan. Bugungi kunga kelib taxmin qilinganidek, qonda c-miRNA paydo bo‘lishi ularning hujayralar tomonidan sekretsia qilinishi va apoptoz va nekrozda hujayralarning o‘z o‘limi natijasi bo‘lishi mumkinligi isbotlandi.

Olib borilgan tadqiqotlar asosida MikroRNKlar endogen ribonukleazlarga (RNKni yo‘q qiluvchilarga) chidamli va zardob va qon plazmasida yuqori barqarorlikka ega ekanligi tezda aniqlandi. Va ularning miqdoriy ko‘rsatkichini yuqori sezuvchanlik va o‘ziga xos xususiyatga ega bo‘lgan bir necha usullar bilan aniqlash mumkin. Bu usullarning ichida eng keng tarqalgani mavjud vaqtda PZR va flyuorescent zondlar bilan gibridizatsiya usullari kiradi. Bu usullar yordamida biologik suyuqliklardan ajratilgan aylanib yuruvchi MikroRNKlar darajasini samarali tahlil qilish va ularni turli patologiyalar uchun biomarker sifatida ishlatish imkonini berdi.

MikroRNK tahlilidan qanday patologiyalarni aniqlash mumkin? degan savol tadqiqotchilar oldidagi asosiy muammolardan biri edi. Avvalo, birlamchi tadqiqotlar o‘z navbatida yoshga bog‘liq asosiy kasalliklarga (yurak-qon tomir, neyrodegenerativ va onkologik) qaratildi. SHunday qilib, ko‘plab tadqiqotlar MikroRNK darajasi va yurak-qon tomir kasalliklari (YUQK) kelib chiqishi o‘rtasidagi yaqin bog‘liqlikni ko‘rsatdi va MikroRNKlar YUQK rivojlanishi va patogenezida muhim rol o‘ynashi ko‘rsatib berildi. Bu tadqiqotlar natijasi MikroRNK larni kasallikning dastlabki bosqichlarda diagnostika belgisi (markeri) sifatida ishlatishga imkon beradi. Bugungi kunda ushbu maqsad uchun mos bo‘lgan bir nechta MikroRNKlar allaqachon aniqlangan.

2009-yilda o‘tkazilgan birinchi tadqiqotlardan birida miRNA -208 yurak hujayralarida maxsus ishlab chiqarilgani va uning qon plazmasidagi konsentratsiyasi miokard shikastlanishining aniq ko‘rsatkichi ekanligi ko‘rsatilgan [88]. Keyinchalik tadqiqotchilar yana ikkita MikroRNK, miR-423-5p i miRNA-499 ni aniqlashga muvaffaq bo‘lishdi, bu yurak etishmovchiligi va o‘tkir miokard infarkti tashxisida yaxshi samaradorlikni ko‘rsatdi [140,145].

10 yil davomida Nord-TrøndelagHealthStudy doirasida o'tkazilgan keng miqyosli tadqiqotlarda norvegiyalik olimlar bir qator aylanib yuruvchi MikroRNKlarni (miR-106a-5p, miR-424-5p, let-7g-5p, miR-144-3p i miR-660-5p,) aniqladilar, ularning darajasi va o'zgarishi xozircha sog'lom odamlarda kelajakdagi o'tkir miokard infarktini kelib chiqishi mumkinligini bashorat qilishi mumkin [61]. Bundan tashqari, xuddi shu ish shuni ko'rsatdiki, erkaklar va ayollarda miyokard infarkti xavfi bilan bog'liq o'ziga xos MikroRNKlar (mos ravishda miR-424-5p i miR-26a-5p) mavjud ekanligi qayd qilindi [140,145].

Bugungi kunda ma'lum bo'lgan mikroRNKlarni, yurak-qon tomir kasalliklarining potensial biomarkerlarini batafsil tizimli ko'rib chiqish 2018 yilda rus kardiologlari tomonidan amalga oshirildi [27].

Shuningdek, miyokard infarkti va yurak etishmovchiligidan tashqari, qonda aylanib yuruvchi mikroRNKlarni tahlil qilish insultni erta tashxislashda yordam berishi, shuningdek, bemorlarda prognostik rezultatni bashorat qilishi aniqlandi. Bu, ayniqsa, og'ir oqibatlariga olib keladigan gemoragik insult uchun juda muhim, chunki shifokorlar uchun mikroRNKdan tashqari, hozirgi vaqtda insult tashxisida joriy qon tekshiruvi uchun belgilangan biomarkerlar mavjud emas [106].

2018 yilda 572 bemor va 431 sog'lom nazorat guruhi ishtirokchilari va sakkizta tadqiqotchilar ma'lumotlari natijalarini o'z ichiga olgan katta tizimli adabiyotlar sharhi nashr etildi. Ushbu sharhga ko'ra, bugungi kunda kamida 22 mikroRNK ma'lum bo'lib, ularning differensial ekspressiyasi o'tkir ishemik insultdan keyingi eng erta davrda qayd etilgan [62].

Shu bilan bir qatorda mikroRNKlar saraton kasalligini erta tashxislashda o'ta muhim biomarker sifatida foydali ekanligi isbotlandi.

2014-17 yillarga kelib, aylanib yuruvchi mikroRNKlarning ifoda profillari, ayniqsa ularning kombinatsiyasidan foydalangan holda, ko'krak

o'smasini aniq va erta aniqlash uchun katta potensial diagnostik ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatadigan bir nechta keng ko'lamli tadqiqotlar, tizimli adabiyotlar sharhlari va meta-tahlillar o'tkazildi [90].

Boshqa tadqiqotlarda, shuningdek, boshqa onkologiya kasallik turlari uchun maxsus bo'lgan, aylanib yuruvchi mikroRNKlar kasallikning dastlabki bosqichlarida samaraliroq aniqlash tashhisda yordam berishi mumkin [134]. Umuman olganda, mikroRNK lar tahlili ushbu patologiyani deyarli barcha kasallik turlarining diagnostikasi uchun ishlatilishi mumkin.

Ammo bu hammasi emas. Ma'lum bo'lishicha, mikroRNKlar yoshga bog'liq bo'lgan asosiy neyro-degenerativ patologiyalarni tashxislashda ham samarali ishtirok etishi mumkinligi ma'lum bo'ldi, ammo ularning davolanishidagi ishtiroki va yutuqlari to'g'risidagi ilmiy ma'lumotlar etarli emas.

Yuqorida keltirilgan ma'lumotlarning isboti, 2015 yilda o'tkazilgan 8 ta tadqiqotning meta-tahlilida o'z ifodasini topdi. bunda neyrodegeneratsiya bilan og'rikan 459 bemor va nazorat guruhidagi 340 sog'lom odam ishtirok etdi, aylanib yuruvchi mikroRNKlarning diagnostik ko'rsatkichlarini o'rganish uchun. meta-tahlil mikroRNKlar neyrodegenerativ kasalliklarning klinik diagnostikasida potensial biomarkerlar bo'lishi mumkinligini tasdiqladi va ularning diagnostik aniqligi bir nechta mikroRNKlarni qo'llash yordamida yaxshiri natija bergan [115].

2018-yilda Xantington kasalligi bilan bog'liq genetik mutatsiyani tashuvchi odamlarning likvoridagi o'ziga xos mikroRNKlar darajasini o'rgangan Amerika nevrologlar tadqiqoti nashr etildi. Olingan natijada ular 6 ta mikroRNKni ((miR-520f-3p, miR-135b-3p, miR-4317, miR-3928-5p, miR-8082, miR-140-5p), aniqlashga muvaffaq bo'lishdi, ularning miqdoriy darajasi kasallikning birinchi alomatlari paydo bo'lishidan 20 yil oldin o'sishi kuzatilgan. Olimlarning ta'kidlashicha, bemorlarda davolanishni samarali

olib borish, kasallikning boshlanishini kechiktirish imkoniyatini oshiradi [61].

Boshqa tadqiqotlarda o'ziga xos mikroRNKlar (miR-455-3p , miR-501-3p, miR-26a-5p, miR-181k-3p, miR-126-5p, miR-22-3p, miR-148b-5p, miR-106b-3p, miR-6119-5p, miR-1246, miR-660-5p) topishgan bu mikroRNKlar yana bir og'ir neyropatologik kasalligi– Alsgeymerni aniqroq va erta tashxislash imkonini bergan [19].

So'nggi o'n yilliklarda metabolitik kasalliklar (masalan, qandli diabet) global muammoning xususiyatiga ega bo'lib, samarali profilaktika va davolash choralarini ishlab chiqishni talab qilmoqda. Metabolizmni buzadigan har qanday jarayon metabolik kasallikka olib kelishi mumkin. Va bu tezis munozarali ko'rinishga ega bo'lsa-da, shuni tan olish kerakki, bitta tasodifiy ta'sir kasallikka olib kelmasa ham, sezgir organizmga olib keladigan jarayonlarning yig'indisi patologiyani rivojlanishiga olib kelishi mumkin.

Oxirgi yillarda o'tkazilgan bir nechta tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, mikroRNKlar metabolizmni tartibga solish bilan bevosita bog'liq bo'lishi va bu jarayonlarda muhim rol o'ynashi mumkin. Bu birinchi marta meva chivinlarida (mushki) isbotlangan [81]: miR -14 funksiyalarining susayishi triatsilglitseridlarning umumiy miqdorini sezilarli darajada oshirdi, shu bilan birga hujayra arxitektonikasi saqlanib qoldi, adipotsitlarda lipid tomchilari sezilarli darajada oshdi. miR -14 ekspressiyasining kuchayishi bu xususiyatning suslashib ketishiga va triatsilglitseridlar kontsentratsiyasining pasayishiga olib keldi. Keyingi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, miR -278 insulin ishlab chiqarishni nazorat qiladi va miR -278 ni deletsiyasi bu jarayonni rag'batlantiradi [32]. Muhim ma'lumotlar glyukozaga bog'liq insulin sekretsiyasini tartibga solishda Langergans hujayralariga xos bo'lgan miR -375 ning roli ahamiyatga egaligi aniqlangan[32]. Shunday qilib, ushbu

mikroRNKlarning kamida ikkitasi qandli diabet uchun yangi terapevtik strategiyalar uchun nishonli maqsad bo'lishi mumkin.

Jigarda lipid almashinuvini tartibga soluvchi miR -122 aniqlangan. Sichqonlarda ushbu mikroRNKni maqsadga muvofiq oligonukleotid texnologiyasi yordamida ingibitsiya qilinishi natijasida qon plazmasidagi xolesterin miqdorining pasayishi va steatozeda jigar holatining yaxshilanishi kuzatilgan. Xuddi shu modelda miR-122 ni ingibitsiyasi uchun yangi antagonistlar (antagomirs) deb nomlangan mikroRNK ingibitorlarining yangi sinfi qo'llanilgan [28].

O'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, mikroRNKlar nafaqat tashxis qo'yishda, balki kasalliklarni davolashda terapevtik maqsadlar sifatida ham foydalanish imkoniyatiga ega [22, 23]. Keltirilgan ma'lumotlar ajablanarli emas. Zamonaviy hisob-kitoblarga ko'ra, inson genlarining taxminan 60% ifodasi mikroRNKlarning ta'siri bilan bevosita bog'liq va ularning ko'pchiligining funksiyalari hali aniqlanmagan [24].

Shunday qilib, mikroRNKlar o'zlarini juda sezgir biomarkerlar sifatida ko'rsatdilar, bu esa kasallikni eng uzoq yashirin kelib chiqish davrlaridayoq aniqlashga imkon beradi, bu xolda hali hech qanday kasallik alomatlari va patologik o'zgarishlar aniqlanmagan holda. Bu insonlarni sog'lom bo'lish uchun kurashda noyob vositaga aylantiradi. MikroRNKni o'rganish hozirgacha "biologiyaning qorong'u materiyasi" ni aniqlash deb xisoblansa-da, hozirgacha ma'lum bo'lgan ma'lumotlar, bu kichik molekulalarni o'rganish uchun katta istiqbollar mavjudligini ko'rsatadi.

2.5. Virusli infeksiyalarning rivojlanishida mikroRNKlarning roli.

Virusli infeksiya paytida mikroRNKlar virus replikatsiyasi, antigen taqdimoti va immun javobning regulyatori sifatida qatnashadi. Shu bilan bir qatorda ular sitotoksik ta'sir effektlarning keng doirasini ham keltirib chiqarishi mumkin. Bundan tashqari o'simliklar va ba'zi hayvon organizmlar

virusli infeksiyalardan himoya qilish uchun RNK interferensiya yoʻlidan foydalanishi ham adabiyot sharhlaridan maʼlumdir [26]. Viruslar nafaqat oʻziga xost mikroRNKlarining aberrant ifodasini hoʻjayin hujayrasida keltirib chiqaradi, balki oʻzlarining mikroRNKlarini ham kodlaydi [228 Kozlov].

Hozirgi vaqtda organizmning virusli infeksiyaga javob berishda ishtirok etuvchi gen regulyator mexanizmiga oʻxshash RNK-interferensiya funksiyasini bajaruvchi mikroRNKlarning toʻgʻrisida maʼlumotlar olingan [35,118]. MikroRNKlarni viruslar tomonidan kodlash boʻyicha maʼlumot 2004 yilga toʻgʻri keladi, bunda Epshtein-Barr virusida birinchi boʻlib mikroRNKlari topilgan [229]. Hozirgi vaqtda Epshtein-Barr virusi genomida kodlangan 44 ta yetuk mikroRNK lar maʼlum [230, 231].

Soʻnggi tadqiqotlar natijasida olingan maʼlumotlarga qaraganda koronavirusda virusli mikroRNK CoV2-miR-O7a mavjudligini koʻrsatildi. Tadqiqotchilar fikricha, ushbu mikroRNK interferon signalizatsiyasini tartibga solishi mumkin [232–234].

Oxirgi yillarda OIV, sitomegalovirus (SMV) va papillomavirus va boshqa viruslarda koʻplab mikroRNKlar topilgan [41, 42].

JSST maʼlumotlariga koʻra, 2023 yilda dunyo boʻylab 325 millionga yaqin odam gepatit B virusi bilan va kamida 200 million kishi gepatit C virusi bilan kasallangan. Butunjahon gepatit ittifoqi maʼlumotlariga koʻra, 2021 yil iyul holatiga koʻra, har yili 1,4 million kishi gepatit B va C virusidan vafot etadi. Ularning 2,7 millioni OIV va gepatit B bilan birgalikda (koinfeksiya) kasallangan. HBV virusi bilan infeksiya nafaqat gepatitning sababi, balki GSK rivojlanishi xavfini 100 baravar oshiradi [234].

Birinchi marotaba HBV virusida mikroRNK ni nisbatan yaqinda, 2017 yilda identifikatsiya qilingan. HBV-miR-3 HBV ning genining 373–393 nukleotidlari orasida joylashgan [235]. Keyinchalik mualliflar [236] ushbu

mikroRNK interferon keltirib chiqaradigan antivirus javobni aktivlashtirishi, shuningdek, M1 makrofaglarini polarizatsiya qilishi va IL-6 sekretsiyasini oshirish qobiliyati mumkinligini ma'lum qildi.

HBV-miR-3 o'simani supressiya qiluvchi PTEN mRNKning 3' mintaqasi bilan bog'lanib, uning translyasiyasini ingibitsiya qiladi, natijada o'sma hujayralarining apoptozdan qochishiga va ularning proliferatsiyasini oshirishga yordam beradi [237].

Gepatit B virusi tomonidan kodlangan yana bir mikroRNK 2022 yilda V. Loukachov va mualifdoshlari tomonidan topilgan. [238]. HBVmiR-6 HBV genomining 255 va 325 nukleotidlari orasida joylashgan. Mualliflar bu HBVmiR-6 virusli replikatsiyasida va virusni hujayradan tashqariga chiqarishda ishtirok etishini taxmin qilishadi. HBV namunalarida ilgari aniqlangan HBV-miR-3 dan farqli o'laroq, HBV-miR-6 kasallikning rivojlanishining ilk davr bosqichlarida aniqlangan, bu kasallikning turli bosqichlarida mikroRNKning ekspressiyasi o'zgarishidan dalolat berishi mumkin.

MikroRNKlarning muhim vazifalaridan biri hujayra infeksiyasi jarayonida va uning davom etishi paytida virus replikatsiyasini nazorat qilishdir. Misol uchun, hepatit C virusi (HCV) Flaviviridae oilasiga mansub kichik (50 nm) bir ipli RNK virusi bo'lib, surunkali jigar kasalligining eng keng tarqalgan formalaridan biridir. miR-122 jigarga xos bo'lib HCV replikatsiyasini va virusli RNK to'planishini taminlashi mumkin. miR-122 ning 2'-O-metillangan RNK oligonukleotid (2'-OMe-anti-miR-122) yordamida miR-122 ingibitsiya qilinishi avtonom replikatsiya qiluvchi virus RNK miqdori suspenziyasi 80% miqdorida kamayishiga sabab bo'ldi. SHunday qilib, miR-122 kelajakda antivirus terapiya uchun istiqbolli

maqsadli nishon bo'lishi mumkin, chunki miR-122 tez virus genomini ingibitsiya qilishi mumkin.

Bundan tashqari, mikroRNKlarni muhim mexanizmlari mavjud bo'lib, bu mexanizm asosida mikroRNK ho'jayin organizmida virusli infeksiyalarni cheklashlari va hujayralarni himoya qilishlari mumkin. Masalan, hujayra miR-32 si inson hujayralarida PFV -1 retrovirusining to'planishini samarali ravishda cheklaydi, chunki PFV -1 virusini kodlashtirishda qatnashuvchi Tas oqsiliga ta'sir qiladi [35].

Oxirgi yillarda mikroRNKlardan noinvaziv biomarkerlar sifatida foydalanish jigar kasalliklarida alohida qiziqish uyg'otmoqda.

Oxirgi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, mikroRNKlar jigarda shakllanadi va uning turli funksiyalarini modulyasiya qiladi. MikroRNK ekspressiyasining buzilishi ko'plab jigar kasalliklarida, jumladan virusli gepatit, gepatotsellyulyar karsinoma va polikistik jigar kasalliklarida asosiy patogen omil bo'lishi mumkin.

So'nggi ilmiy ma'lumotlarga ko'ra, mikroRNKlar jigar to'qimalarining holatini, shu jumladan fibroz va kanserogenez jarayonlarini diagnostika qilish va monitoring qilish uchun potentsial markerdir. MikroRNK molekulalari barcha turdagi jigar to'qimalari hujayralarini, shu jumladan Kupffer hujayralarini tartibga solish va farqlashda ishtirok etadi deb taxmin qilinadi.

Misol uchun, sichqonlarning jigarida mikroRNK-122 ekspressiyasini ingibitsiya qilish, xolesterin va lipid almashinuvining pasayishiga olib keladi, mikroRNK-181 embrion jigarda ko'p miqdorda mavjud bo'lib, jigar organogenezinini tartibga soluvchi eng muhim miRNKlardan biridir. So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatmoqda-ki, mikroRNK-155, mikroRNK-29, mikroRNK-199 lar jigar to'qimalarida fibrotik o'zgarishlarning shakllanishiga hissa qo'shadigan gepatotsitar o'sish omili (HGF), o'sma nekrotik omil alfa (TNFa) ekspressiyasida ishtirok etishini ko'rsatadi [16].

Turli xil oʻziga xos miRNKlarning haddan tashqari koʻpayishi jigar fibrozini kechiktirishi yoki rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Shunday qilib, mikroRNK-21 ning regulyasiyasi gepatotsellyulyar karsinoma [17] rivojlanishiga yordam berishi mumkin.

MikroRNK-21 ning ortib borayotgan ekspressiyasi fibrozga sabab boʻladi, SMAD ning stimulyasiyasi transformatsion oʻsish omilining (TGFb) koʻpayishiga sabab boʻladi. TGFb- esa fibriogenezni muhim mediatr xisoblanadi va matriks metalloproteinaza 2 (MMR2)ning ekspressiyasini taminlaydi, bu esa hujayralararo matriksni va fibroblastlarning infiltratsiyasiga sabab boʻladi.

Hayvonlarda oʻtkazilgan tadqiqotlar shuni koʻrsatadiki, mikroRNK-21 ning funksional modulyasiyasi hujayra proliferatsiyasini va gepatotsitlar faolligini ragʻbatlantiradi, shuningdek hujayra oʻlimini kamaytiradi. MikroRNK-21 ning oʻziga xos ingibitorlarini oʻrganish, hujayra proliferatsiyasining intensivligi va jigar hujayralarining hayotiy faolligining pasayishiga sabab boʻldi, bu quyidagi miRNKning funksional effektini aniqlaydi.

Oxirgi tadqiqotlar shuni koʻrsatdiki, gepatotsellyulyar karsinoma, jigar sirrozi va surunkali gepatit B bilan ogʻrigan bemorlarning qon zardobida oshqozon saratoni bilan ogʻrigan bemorlar va sogʻlom odamlar koʻrsatkichlari bilan solishtirganda miRNA885 ekspressiyasi ishonarli darajada yuqori ekanligi aniqlanadi. Boshqa tadqiqotchilar surunkali gepatit B boʻlgan bolalar va kattalarda mikroRNK-885 ning ishonarli koʻpayishini tasdiqladilar.

2.6. MikroRNK aniqlashda tadqiqot usullari...

Tadqiqotchilar fiziologik va patologik jarayonlarda mikroRNKlarning rolini intensiv ravishda oʻrganayotgan boʻlsalar-da, mikroRNKlarni ajratib

olish uchun bir nechta texnologiyalar ishlab chiqilgan. Biroq, ajratilgan mikroRNKlarning barqarorligiga ko'pincha savllar tug'iladi [109]. MikroRNKlar mRNKlarga qaraganda ancha oson lizisga uchraydi, qisman ularning uzunligi tufayli, shuningdek, RNKazalarning doimiy mavjudligi tufayli. Shuning uchun namunalar muz ustida sovutilishi kerak va mikroRNKlar bilan ishlash uchun faqat RNKazsiz uskunalardan foydalanish kerak [101,147].

MikroRNK ekspressiyasi ikki bosqichli polimeraza zanjiri reaksiyasida (PZR) miqdoriy aniqlash mumkin: birinchi etap teskari transkripsiyali PZR, so'ngra real vaqtda PZR. MikroRNKlarning mutlaq yoki nisbiy miqdorini aniqlash uchun ushbu usulning variatsiyalari mavjud [53,148]. MikroRNKlar, shuningdek, yuzlab yoki minglab mikroRNK nishonlarining namunalari bilan mikrochiplar bilan gibridizatsiyalanish mumkin va shu bilan turli namunalardagi miRNKlarning nisbiy miqdori aniqlaydi [54].

Yangi mikroRNKlarni topish va ularning ketma-ketligini yuqori o'tkazuvchanlik sekvensiyasi usullari (mikroRNK ketma-ketligi) yordamida tavsiflash mumkin [49]. MikroRNKlarning faolligi eksperimental usulda yopiq nuklein kislota oligonukleotidlari yordamida (angl. *Lockednucleicacid*, *LNA*) susaytirish mumkin. [67,93], shuningdek, 2'-O-metil guruhiga ega bo'lgan oligoribonukleotid [103] yordamida eksperimental ravishda ingibitsiya qilish mumkin. Bundan tashqari, mikroRNKlarni qo'shimcha komplementar oligonukleotid, antagomir yordamida o'chirib qo'yish mumkin.

MikroRNKning etilishini fazoviy blokirovka qiluvchi oligonukleotidlar yordamida bir necha nuqtada to'xtatish mumkin [94]. Ular, shuningdek, mikroRNK bilan bog'lanuvchi mRNK saytini blokirovka qilish uchun ham ishlatilishi mumkin [54]. MiRNKlarni (*insitu*) joyida aniqlash uchun LNK[147] yoki morfolino[96] problaridan foydalanish mumkin. LNK yopiq

konformatsiyaga ega bo'lgani uchun u gibridlanish qobiliyatini, sezuvchanligini va o'ziga xosligini oshirib, uni mikroRNKni aniqlash uchun ideal zondga aylantiradi[89].

2.6.1.Qondan mikroRNKni ajratib olish usullari

Yuqori sifatli mikroRNK preparatlarini olish, shubhasiz, ularni tahlil qilishning asosiy bosqichidir. Aylanib yuruvchi qon mikroRNKlarining tavsiflangan tadqiqotlarida biologik materialning manbalari plazma yoki zardob xisoblanadi.

Vaqt o'tishi bilan marker molekulalarining ifodalanishining barqarorligi, ya'ni fiziologik omillarga bog'liq holda qonda ularning darajasida tebranishlarning yo'qligi kasallik belgilariga qo'yiladigan asosiy talablardan biridir. Biroq, ma'lumki, demografik xususiyatlar, shuningdek, jismoniy faollik, turmush tarzi, ovqatlanish va dori-darmonlar qondagi mikroRNK konsentratsiyasi va ekspression profiliga ta'sir qiladi [102a].

Kellers va hammualliflar [89a] RL (tashxisdan oldin va keyin) va sog'lom donorlarda turli vaqtlarda (2 kundan 32 kungacha) olingan qon zardobi namunalardagi 904 mikroRNK profilini o'rgandilar. Mualliflar mikroRNK profili bir necha yillar davomida barqaror ekanligini ifodalashdi va sezilarli o'zgarishlar tashxis vaqtiga yaqinroq aniqlanganligini ko'rsatishdi.

Bir necha yillardan keyin xuddi shu mualliflar tomonidan olib borilgan va o'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, o'rganilgan 529 ta zardobidagi mikroRNKning 168 mikroRNK si konsentratsiyasi vaqt o'tishi bilan o'zgargan, 56 mikroRNK darajasi esa individual o'zgarishlarga duchor bo'lgan va 169 mikroRNK materialni olish bilan bog'liq bo'lgan o'zgarishlarga duchor bo'lgan, yoki qon namunalarini qayta ishlashda o'zgargan. Faqat qolgan 135 mikroRNK zardobda ko'proq yoki kamroq ekspressiyasining barqarorligi saqlangan [89b].

Namuna tayyorlash bosqichida asosiy strategik qaror qon namunalaridan mikroRNKni ajratib olish usulini tanlashdir. MikroRNKni biologik suyuqliklardan ajratib olish usuli tahlil uchun mos mikroRNK preparatlarini ishlab chiqarishga to'sqinlik qiluvchi uchta asosiy muammoni samarali hal qilishi zarur:

1. MikroRNKni qondagi degradatsiyadan himoya qiluvchi komplekslarni to'liq yo'q qilishni ta'minlash

2. Ajratib olish jarayonida mikroRNKni qon plazmasida mavjud bo'lgan RNK gidrolizlovchi fermentlardan himoya qilish.

3. Proteinlar, lipidlar, lipoproteinlar, proteoglikanlar, polisaxaridlar, past molekulyar og'irlikdagi moddalar va boshqalarni o'z ichiga olishi mumkin bo'lgan teskari transkripsiya yoki polimeraza zanjiri polimeraza reaksiyasini aralashmalar bilan mikroRNK preparatining ifloslanishini oldini olish.

Hozirgi vaqtda qo'llaniladigan va qondan mikroRNKlarni ajratib olishning mashhur usullaridan katta qismi 1987 yilda Chomczynskis va uning hamkasblari tomonidan taklif qilingan kislotali fenol-guanidin ekstraksiyasidan foydalanishga asoslangan [53]. Bu usul RNK, DNK va oqsil fraksiyalarini samarali fraksiyalash imkonini beradi va RNK ajratib olishda "sifatning oltin standarti" hisoblanadi. Qondan mikroRNKni ajratib olish uchun tijoratda mavjud bo'lgan to'plamlarga TRIzolLS (LifeTechnologies, SSHA), miRVANA (LifeTechnologies, SSHA) va boshqalar kiradi.

Ekstraksiyadan keyin qisqa RNKlar bilan preparatlarni tozalash va boyitish uchun qattiq fazali sorbentlar bilan ustunlarda qo'shimcha tozalash bosqichi qo'llaniladi [104a]. Bu usul samarali va keng qo'llanilishiga qaramay, amalda ekstraksiya protokolinig uzunligi va mehnat intensivligi (ekstraksiya 40 dan 60 minutgacha koo'p vaqt talab etiladi), reaktivlarning yuqori sifati kabi bir qator kamchiliklarga ega (birinchi navbatda, fenol), protsedurani bajarishdagi qiyinchilik va samaradorlikning tadqiqotchining

malakasiga bog'liqligi ham xisobga olish zarur. Bundan tashqari, fenoldan foydalanish qo'shimcha jihozlar, ish joyi va zaharli chiqindilarni yo'q qilish tizimini talab qiladi, bu esa klinik amaliyotda mikroRNKni muntazam izolyasiya qilish usulining yaroqliligini pasaytiradi. Usulning eng jiddiy kamchiligi shundaki, Kim va hammualliflarning fikriga ko'ra, uni qo'llashda guanin va sitozin miqdori past bo'lgan RNKning qisman yo'qolishi sodir bo'ladi [63a]. Bundan tashqari, mikroRNK izolyatsiyasining samaradorligini boshqa ajratish usullari bilan taqqoslash ko'pincha fenol-xloroform ekstraksiyasi uchun noqulay bo'lib chiqadi [90a].

Aylanib yuruvchi mikroRNKlarni ajratib olishning muqobil yondashuvlari taklif qilingan [99a]. Masalan, miRCURY to'plamida (Exiqon, Daniya) ko'p mehnat talab qiladigan organik ekstraksiya usullari o'rniga xususiy reagentlar yordamida denaturatsiya qiluvchi vosita bilan ishlov berilgan namunadan oqsillar va lipoproteinlar cho'ktiriladi, so'ngra mikroRNK ustunlarda tozalanadi. Ushbu usul tartibi ekstraksiya vaqtini sezilarli darajada qisqartiradi (30 daqiqagacha) va juda zaharli kimyoviy vositalardan foydalanmaydi. Bundan tashqari, bir nechta tadqiqotlarda mualliflar bu yondashuv hech bo'lmaganda fenol-xloroform ekstraksiyasi kabi samarali ekanligini ko'rsatishgan, ammo mikroRNK-ketmalash tahlili uchun olingan preparatlardan foydalanish uchun qo'shimcha fosforlanish bosqichi talab qilinishi mumkinligi haqida dalillar mavjud. Biroq, bu usulning kamchiliklari ham bo'lishi mumkin, chunki ba'zi mikroRNKlar komplekslarning to'liq denaturatsiyasi tufayli va/yoki mikroRNKlarning biopolimerlar bilan birgalikda cho'kishi natijasida yo'qolishi mumkin.

Hozirgi kunda metodologiyaaning sezilarli darajada rivojlanishiga qaramay, muammoga ko'ra, mikroRNKni qondan ajratishning maqbul usuli mavjud emas va bu muammoni hal qilishning yangi yondashuvlarini ishlab chiqish va optimallashtirish bo'yicha ishlarni davom ettirish zarur.

2.6.2. MikroRNK kontsentratsiyasini aniqlash usullari

Namunalarda individual mikroRNKlarning ifodasini miqdoriy aniqlash uchun kichik RNK ketma-ketligi, gibridizatsiya mikrochip tahlil usullari va miqdoriy OT-PZRga asoslangan yondashuvlar qo'llaniladi.

Ketma-ketlik (Sekvenirovanie). RNK ketma-ketligi aylanib yuruvchi mikroRNKlarni o'rganish uchun keng ko'lamli va samarali usuldir. Boshqa usullardan asosiy farqi barcha mikroRNKlar (shu jumladan, ilgari noma'lum bo'lganlar), ularning prekursorlari va boshqa RNKlarning ifodasini bir vaqtning o'zida tekshiruv materialida o'rganish mumkindir, bu esa namunadagi RNKning butun spektrini baholash imkonini beradi. SHu bilan birga, bu usulning bir qator aniq kamchiliklari ham bor.

Bu usulning boshlang'ich davrida ko'p miqdorda RNK talab qilinadi, bu biologik suyuqliklar bilan ishlashda har doim ham mavjud emas. RNKning ketma-ketlashtirishga tayyorlash nisbatan uzoq vaqt talab etadi va uskunalari va sarf materiallari narxi ancha yuqori. Manbalarni ketma-ketlikka tayyorlash jarayonida bog'lash va oldindan kuchaytirish bosqichlari namunadagi individual mikroRNKlarni ko'rsatishda tizimli xatolarni keltirib chiqarishi va hatto noyob ketma-ketliklar va izoformlarning yo'qolishiga olib kelishi mumkin [118a]. Turchinovich va boshqalar mikroRNKlarni ajratib olishda quyidagi usulni taklif qilishdi CATS (Capture and Amplification by Tailing and Switching). Matritsani o'zgartirish qobiliyatiga xos bo'lgan ferment hisobidan mikroRNK adapterlarni liadenislash va keyinchalik sichqoncha leykoz virusining (MMLV-RT) orqaga qaytaruvchi transkriptaza fermenti yordamida zanjirni sintezlashni taklif qilishdi [137a]. Langevin va hamkasblari o'xshash prinsipga asoslangan Peregrine RNK tarqatish uchun bibliotekalar tayyorlash usulini taklif qilishdi [96a].

Sekvenirlash natijasida olinadigan ma'lumotlar maxsus ishlov berishni

talab qiladi, natijasi ko‘pincha har bir aniq holatda tanlangan bioinformatik yondashuvga bog‘liq bo‘lib, o‘qishni tekislash va annotatsiya qilishda mikroRNK kichik uzunligi tufayli muammolar yuzaga kelishi mumkin [50a].

Keltirilgan sabablar sekvenirlash natijasida tadqiqotlar o‘rtasida katta farqlar vujudga kelishi mumkin va har doim mustaqil verifikatsiya qilishni talab etadi, masalan OT-PZR yordamida [97a].

Mikrochip tahlili. MikroRNK ekspressiyasini tadqiqotda mikrochipli gibrizatsiya tahlilidan ham foydalanish mumkin. Sekvenirlashdan farqli o‘laroq, mikrochip tahlili muayyan cheklangan mikroRNK yig‘imining ekspressiyasini tadqiq qilishga va yuzlab mikroRNKlarni parallel ravishda detektatsiya qilish imkonini beradi. Sekvenirlash holatidagi kabi, mikrochiplarda tahlil qilish uchun ko‘proq boshlang‘ich miqdordagi RNK (100 dan 1000 ng gacha RNK) zarur bo‘ladi va, odatda, ma’lumotlarga xato kiritishi mumkin bo‘lganda pre-damplifikatsiya talab qilinadi [51]. Bunday tahlil boshqa usullarga nisbatan kam maxsuslikka ega, biroq qiymat narxi kam bo‘lgani uchun katta guruhdagi bemorlarning mikroRNK ekspressiyasi profillarini solishtirish imkonini beradi. Shu bilan bir qatorda OT-PZR yordamida mikrochipli tahlil natijalarini verifikatsiyalash talab etiladi.

Bugungi kunda ushbu yo‘nalishning bir necha modifikatsiyasi taklif etilgan. Jumladan, Nanostring nCounter tizimi mikroRNK multipleks tahlilini o‘ziga xos fluoressentik qismli zondlardan foydalanish hisobiga o‘tkazish imkonini beradi [150]. MikroRNK erish temperaturasidagi farqlar hisobidan kelib chiqadigan xatolarni bartaraf etish uchun LNA asosidagi zondlardan foydalanish mumkin [151].

Umuman olganda, mikrochip tahlili namunadagi mikroRNK taxminiy spektri ma’lum bo‘lgan hollarda oddiy va arzon alterantiv sekvenirlash hisoblanadi.

Xulosa. Bu borada so‘nggi 10 yildagi adabiyot manba ma’lumotlarni

tahlil qildik. SHunday qilib, surunkali virusli hepatit B va C butun dunyo bo'ylab jigar kasalliklari kelib chiqishiga katta hissa qo'shib, jigar fibrozi, jigar sirrozi va hepatotsellyulyar karsinoma rivojlanish xavfini oshiradi. Oxirgi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, mikroRNKlar jigarga ekspressiyalanadi va uning turli funksiyalarini boshqaradi va modulyasiya qiladi. MikroRNK ekspressiyasi va uning jigar patologiyasida qatnashishida, ko'plab jigar kasalliklari, jumladan virusli hepatit, hepatotsellyulyar karsinoma va jigar polikistozi kasalliklari asosiy patogen omil bo'lishi mumkin. So'nggi ilmiy ma'lumotlarga ko'ra, mikroRNKlar jigar to'qimalarining holatini, shu jumladan fibroz va kanserogenez jarayonlarini diagnostika qilish va monitoring qilish uchun potensial marker bo'lishi mumkin. MikroRNK molekulalari barcha turdagi jigar to'qimalari hujayralarini, shu jumladan Kupfer hujayralarini tartibga solish va farqlashda ishtirok etadi deb taxmin qilinmoqda. So'nggi tadqiqotlar jigar to'qimalarida fibrotik o'zgarishlar shakllanishiga hissa qo'shadigan hepatotsitlar o'sish omili (HGF), o'simta nekroz qilish omili alfa ($TNF\alpha$)ning jigar patogenezida qatnashuvi mikroRNK-155, mikroRNK-29, mikroRNK-199 ishtirokida ro'y berar ekan. Turli xil o'ziga xos miRNKlarning haddan tashqari ko'payishi jigar fibrozini kechiktirishi yoki rivojlanishiga olib kelishi mumkin. SHunday qilib, mikroRNK-21 ning regulyasiyasi hepatotsellyulyar karsinomaning rivojlanishiga yordam berishi mumkin.

Kasallikni, uning o'ziga xos mikroRNKlarini va ularning tartibga solish mexanizmlarini o'rganish bir qator virusli kasalliklarni, shu jumladan V va S hepatitlarini kechishini tezroq va aniqroq bashorat qilish va tashxislash uchun istiqbolli skrining vositasiga aylanishi mumkin bo'lgan aylanib yurovchi mikroRNKlarning rolini aniqlashga yordam beradi. SHu bois bu borada olib borilayotgan ilmiy ishlar juda dolzarb, deb hisoblagadi.

III -BOB. TADQIQOT MATERIALLARI VA USULLARI

Ushbu ilmiy izlanish O'zbekiston Respublikasi Virusologiya ilmiy-tadqiqot institutida davolangan surunkali jigar kasalliklari bilan og'rigan 76 nafar bemor o'rtasida o'tkazilgan tekshuruv ma'lumotlariga asoslangan. Referens laboratoriya mudiri t.f.n. Alieva L.E., O'zbekiston Respublikasi Virusologiya ilmiy-tadqiqot instituti direktori professor Musabaev E.I.

3.1. O'tkazilgan tadqiqotning ko'lami, tabiati va usullari.

Ushbu izlanishda qo'yilgan muammolarni hal qilish uchun quyidagi tadqiqot usullari qo'llanildi:

- umumiy klinik tadqiqotlar va laboratoriya usullari;
- molekulyar genetik usullar;
- statistik tahlil.

2.1.1. Surunkali gepatit kasalliklari uchun umumiy klinik tadqiqotlar;

4-jadval.

Surunkali virusli gepatit uchun o'tkazilgan tadqiqotlarning umumiy soni

№	Tekshuruv usullari	Tekshuruv miqdori	
		SGB (n=36)	SGC (n=40)
1	Umumiy klinik qonni tekshirish (umumiy qon tahlili)	36	40
2	Umumiy siydik tahlili.	36	40
3	Biokimyoviy qon tahlili (18 ko'rsatkich)	36	40
4	IFA yordamida qondagi SGB va SGC virus markerlarini aniqlash	36	40
5	PZR yordamida qon tarkibidagi HCV RNK sini va HBV ni i DNK sini miqdoriy baholash	26	27
6	Molekulyar genetik tadqiqotlar. Surunkali	26	27

	virusli gepatit B va C bilan ogʻrigan bemorlarning qon plazmasidagi mikroRNK-199a va 155 ning tarkibini aniqlash.		
	Jami	196	214

Bemorlar, oʻtkazilgan tadqiqotga qarab, quyidagi guruhlariga boʻlindi; Birinchi guruhga SGB bilan kasallangan 36 bemor kiradi. Ikkinchi guruhga surunkali gepatit C bilan kasallangan 40 nafar bemor kirdi (2.2-jadval). Bemorlarning koʻpchiligi 18 yoshdan 50 yoshgacha boʻlgan (81,6%) mehnatga layoqatli yoshdagi erkaklar va ayollar boʻlgan. 24 nafar erkaklar (46,1%) va 28 nafar ayollar (53,8%). Biz tekshirgan bemorlar orasida surunkali gepatit C bilan kasallangan yoshlar koʻpchilikni tashkil etdi, ularning oʻrtacha $37,2 \pm 1,41$ yoshni tashkil etdi. Surunkali gepatit B bilan ogʻrigan bemorlarning oʻrtacha yoshi $46,2 \pm 2,02$ tashkil etdi, bu surunkali gepatit B bilan ogʻrigan bemorlarning koʻrsatkichlaridan ($R < 0,001$) ishonarli darajada farq qildi. Nazorat guruhi SVGB va SVGC infeksiyasining belgilariga ega boʻlmagan 30 nafar sogʻlom odamlardan iborat boʻldi.

SGB va SGC bilan ogʻrigan bemorlarning tashxisi Oʻzbekiston Respublikasi Sogʻliqni saqlash vazirligining 2000-yil 30-oktabrdagi “Respublikada virusli gepatit bilan kasallanish darajasini pasaytirish chora-tadbirlari toʻgʻrisida”gi 560-sonli buyrugʻiga asosan oʻtkazildi. SGB va SGC bilan kasallangan bemorlar odatda kasallikning kuchayishi boshlanganidan 1-5 kun oʻtgach kasalxonaga yotqizilgan va ambulatoriya sharoitida ham kuzatilgan. SGB va SGC diagnostikasi klinik koʻrinishlarga asoslangan edi: kasallikning bosqichma-bosqich boshlanishi, kasallikning sekinlik bilan rivojlanishi, intoksikatsiya va dispeptik sindromlarning xarakterli xususiyatlari, hepatomegaliya; epidemiologik tahlil maʼlumotlari - oxirgi 6

Surunkali virusli gepatit bilan ogʻrigan bemorlarning jinsi va yoshi boʻyicha tekshirilganlar soni

Surunkali virusli gepatit		Ayollar						Erkaklar					Jami
		18-29 yosh	30-39 yosh	40-49 yosh	50-59 yosh	60 va undan katta	jami	18-29 yosh	30-39 yosh	40-49 yosh	50-59 yosh	60 va undan katta	
SVGC	abs.	5	9	9	2	-	25	3	6	4	1	1	15
	% da	12,5	22,5	22,5	5		62,5	7,5	15	8	2,5	2,5	37,5
SVGB	abs.	1	6	9	4	1	21	1	4	5	4	1	15
	% da	2,8	16,7	25	11,2	2,8	58,5	2,7	11,1	13,9	11,1	2,7	41,5
Jami tekshirilganlar	abs.	6	15	18	6	1	46	4	10	9	5	2	30
	% da	7,9	19,7	23,7	7,9	1,3	60,5	5,3	13,2	11,8	6,6	2,6	39,5

oy davomida parenteral aralashuvlar, SGB va SGC bilan kasallangan bemorlar bilan aloqa qilish.

SVGB infeksiyasining tashxisi IFAda HBsAg, HBeAg aniqlanishi bilan tasdiqlangan. antiHBe-, anti Hbcore IgM i IgG aniqlanganda, tashxis HBV DNK PZR bilan tasdiqlangan. Oxirgi verifikatsiyada va boshqa virusli gepatitni istisno qilish uchun qon zardobi anti-HAV IgM va anti-HDV IgM uchun sinovdan o'tkazildi.

Surunkali virusli gepatit C tashxisini tekshirishda biz etiologik tamoyilga asoslanib Los-Anjelesdagi Butunjahon gastroenterologlar kongressi (1994) tomonidan qabul qilingan surunkali gepatitning xalqaro tasnifidan foydalandik.

Klinik tashxisga aniqlik kiritish XKT-10amalga oshirildi, surunkali virusli gepatit C (B17.1.) ga muvofiq 6 oydan ortiq gepatit C virusi RNK va ferment bilan bog'liq immunoferment tahlili (IFA) bilan aniqlangan boshqa serologik belgilar mavjudligini hisobga olgan holda (test tizimlari yordamida "Vektor-Best" YOAJ (Novosibirsk, Rossiya)amalga oshirildi. Surunkali gepatit C bilan kasallangan bemorlarda polimeraza zanjiri reaksiyasi (PZR) usuli yordamida Vektor-Best ZAO (Novosibirsk, Rossiya) test tizimlaridan foydalanildi.

Barcha bemorlar virusli yukni aniqlash uchun sinovdan o'tkazildi. Qon plazmasida DNK HBV va RNK HCVni aniqlash va virus yukini aniqlash Federal Davlat byudjet muassasasi Markaziy Epidemiologiya ilmiy-tadqiqot institutining «AmpliSens HBV-Monitor-FRT» i «AmpliSens HBV» test tizimlaridan foydalangan holda PZR yordamida amalga oshirildi. Rospotrebnadzor (Rossiya) tamonidan sertifikatlangan pastki aniqlash chegarasi 300 nusxa / ml, natijalar log kopiy/ml. sifatida taqdim etiladi. Genotiplash uchun genom bo'laklarini kuchaytirish Rossiya Tibbiyot fanlari akademiyasining Shimoli-g'arbiy bo'limining Gripp ilmiy-tadqiqot institutida ishlab chiqilgan usul yordamida turga xos praymerlar yordamida amalga oshirildi. HBV DNK fragmentlarining ketma-

ketligi Applied Biosystem (AQSH) kompaniyasining ABI PRISM 3100 genetik analizatorida amalga oshirildi.

Umumiy klinik qon tekshiruvi gemoglobin, eritrotsitlar, trombositlar va leykotsitlar darajasini, leykotsitlar formulasi va ECHT hisoblash bilan aniqlashni o'z ichiga oladi. Siydikni umumiy tahlil qilishda uning nisbiy zichligi, reaksiyasi, oqsil, shakar, aseton tanalari, urobilin va safro pigmentlarining tarkibi o'rganildi.

Siydik cho'kmasining mikroskopiyasi qizil qon tanachalari, oq qon hujayralari, tuzlar, quyma va siydik yo'llarining epiteliysi mavjudligini aniqlash bilan baholadi. Biokimyoviy qon tekshiruvi paytida bilirubin, xolesterin, umumiy protein, albumin, globulin, karbamid, kreatinin, glyukoza, qon zardobida temir va natriy, ALT, AST, IF, GGTP, amilaza faolligi (Spektr biokimyoviy testida). analizator Hitachi, Yaponiya) aniqlandi .

3.2. MikroRNK ni aniqlash, molekulyar genetik usullar

Ilmiy ishda quyidagi materiallar ishlatilgan: $MgCl_2$, $NaCl$, KCl , $(NH_4)_2SO_4$, $LiClO_4$, $CaCl_2$, natriy asetat, 2-merkaptotanol, dietilpirokarbonat, N-lauroilsarkosin (Sarkosyl), poliakrilamid, N-N'-metilen-bisakrilamid, karbamid, ditiotreitol (DTT), spermidin, tris, glitsurin, GITS, EDTA, Tveen 20 (Sigma-Aldrich); nukleotid trifosfatlar (dNTP), PZR uchun bufer, teskari transkripsiya uchun (BiolabMix, Rossiya, Rossiya); glikogen, ribonukleaza ingibitori RiboLock (Fermentas, Litva);

RNK elutsiyasi uchun eritma (Biosilika, Rossiya); va fermentlar: T4 polinukleotid kinaza, termostabil (Taq) DNK polimeraza (BiolabMix, Rossiya), sichqon leykemiya virusining teskari transkriptazasi b.f.d. Xodireva S.N.tamonidan (Fermentlarning bioorganik kimyosi laboratoriyasi, Kimyoviy biologik fizika instituti, Rossiya Fanlar akademiyasi Sibir filiali, Novosibirsk, Rossiya) etkazib berildi.

Barcha eritmaları tayyorlash uchun biz Arium 611 VF qurilmasida olingan deionizatsiyalangan pirogensiz suvdan foydalandik. Ribonukleazlar bilan potentsial ifloslanishning oldini olish uchun suv dietil pirokarbonat (0,1%) bilan

kamida 4 soat davomida inkubatsiya qilingan va keyin reagentni inaktivatsiya qilish uchun avtoklavlandi.

Ilmiy ishda quyidagi texnik jihozlardan foydalanildi: suv tozalash apparati Arium 611 VF (Sartorius stedim biotech, Germaniya); rN-metr Sartorius PB-11 (Sartorius stedim biotech, Germaniya); sentrifuga Heraeus Pico 17 (Thermo Scientific, Germaniya); ; sovutishli sentrifuga Eppendorf 5810R (Eppendorf, Germaniya); sentrifuga J21 (Bekman, Buyuk Britaniya);; sheyker Vortex-genie 2 (Scientific Industries, AQSH); spektrofotometr Genesys UV Genesys 10uv (Thermo Scientific, AQSh); PZR kuchaytirgichlari iCycler iQ5 (BioRad, AQSH) va LightCycler480 II (Roche, SHveysariya); termotsikler TProfessional Basic Thermocycler (Biometra, Gyotingen, Germaniya); sintillyasion R-zarrachalar hisoblagichi Tri-Carb 2800 TR (PerkinElmer,AQSH). Nuklein kislotalarni sorbsiyalash uchun shisha tolali filtrli mikrokolonkalar (Bio Silika MCHJ, Rossiya).

Ishlab chiqaruvchining metodik ko'rsatmalariga muvofiq (QIAGEN, Germaniya) «MiRNeasy Serum/ «MiRNeasy Serum/Plasma Kit» nabor to'plamidan foydalanib, umumiy RNK qon plazmasidan ajratildi. Reaksiyani normallashtirish va ichki nazorat sifatida K«MiRNeasy Serum/ Plasma Spike-In Control» naboridan va uning tarkibidagi C.elegans miR-39 miRNA mimic to'plami ishlatildi. Teskari transkripsiyali PZR (PKR-dan) «MiScript II RT Kit» (QIAGEN, Germaniya)yordamida amalga oshirildi.TT- PZR reaksiyasi shartlari: 37 ° C-60 min; 95°S-5 min. Real vaqt rejimida PZR «MiScript SYBR® Green PCR Kit» (QIAGEN, Germaniya) yordamida amalga oshirildi.

Ichki nazoratni aniqlash uchun universal teskari praymer, oldinga qarab Ce_miR-39_1 miScript® Primer Assay va maxsus teskari praymerlar (mikroRNA-199a va mikroRNA-155) (QIAGEN, Germaniya). ishlatildi. PZR shartlari: 95 ° C- 15 min; 94°C-15 sek.; 55°C 30 sek; 70 ° C - 30 sek - 40 sikl.

3.2.1. Qon namunalarini va plazmani ajratib olish. Jami RNK qon plazmasidan «MiRNeasy Serum/Plasma Kit» to'plami yordamida ishlab chiqaruvchining ko'rsatmalariga muvofiq (QIAGEN, Germaniya), tarkibida

K2EDTA (18 mg) 10 ml hajmgacha ajratildi. Material olingandan so'ng, probirkalar 10 soniya davomida teskari aylantirish orqali aralashtiriladi va 4 ° C da 4 soatdan ko'p bo'lmagan vaqtda, ishlov berilgunga qadar saqlanadi. Hujayrasiz fraksiya yangi probirkaga o'tkaziladi va 1200* g da 20 daqiqa davomida sentrifuga qilindi; supernatant yig'ib olindi va -80 ° C da alikvotlarda saqlandi. Eritgandan so'ng, kriopresipitatlardan tozalash uchun namunalar 3000* g da 5 daqiqa davomida sentrifuga qilindi.

3.2.2. Bir fazali usul yordamida qon plazmasidan mikroRNK preparatlarini olish.

2 ml kolbadagi 150 mkl hajmdagi plazma namunasiga 4,5 mkl 2-merkaptotanol va 300 mkl denaturatsiya qiluvchi bufer (6 M GITS, 15 mM Tris-asetat, rN 6,5) qo'shildi, aralashtirildi va 5 min inkubatsiya qilindi xona haroratida. Olingan probirkadagi eritmaga 1,35 ml etanol-xloroform eritmasi 2:1 qo'shildi, yaxshilab aralashtirildi, xona haroratida 5 daqiqa davomida inkubatsiya qilindi va Heraeus Pico 17 ish stoli sentrifugasida 17000g 5 daqiqa davomida sentrifuga qilindi. Supernatant vakuum nasosi yordamida shisha tolali filtrli kolonkaga olinadi va qo'shilmalar olib tashlandi. Kolonka ikki marta bufer (1 M GITS, 2,5 mM Tris-asetat, 50% etanol, 25% xloroform, 1% 2-merkaptotanol) bilan Heraeus Pico 17 ish stoli sentrifugasida 400 g , 1 daqiqada yuviladi. Ikkinchi yuvish o'zgarishidan so'ng, kolonka 1 daqiqa davomida 17000 g da sentrifuga qilindi. Keyin kolonka ikki marta bufer (10 mM Tris-HCl, pH 7,5, 0,1 M NaCl, 75% etanol) bilan 400g , 1 daqiqada yuvildi. Ikkinchi yuvish o'zgarishidan so'ng, ustun 17000 g, 1 daqiqada sentrifuga qilindi. RNK elusiyasi uchun kolonka xona haroratida 10-15 daqiqa davomida 120 mkl RNK eritmasi bilan inkubatsiya qilindi. Elyuat 400 g, 1 min va 10000 g, 1 daqiqada ketma-ket sentrifugalash orqali to'planadi va muzda yoki -20 ° C da saqlanadi.

3.2.3. Kislotali fenol-xloroform bilan ekstraksiya yordamida qon plazmasidan mikroRNK preparatlarini tayyorlash.

Qon plazmasi RNK preparatlari Chomczynski i Sacchi [538]. tomonidan modifikatsiya qilingan protokol yordamida olindi. 300 mkl plazmada, 435 mkl

denaturatsiya qiluvchi bufer (6,75M GITS, 15 mM Tris-atsetat, rN 6,5, 0,75% (w/v) Sarkosyl, 1,5% 2-merkaptotanol), Sarkosil 1,5% 2-merkaptotanol) sekinlik bilan qo'shib borildi va 73 mkl atsetat natriya qo'shiladi, pH 4.0, Vor-tex da aralashtirildi. Olingan aralashmaga 735 mkl suv bilan to'yingan fenol qo'shildi va inversiyasi probirkalarda aralashtirildi.

Suvli va organik fazalarni ajratish uchun 150 mkl xloroform aralashmasi: izoamil spirti (49:1) qo'shildi, 10 soniya chayqatish orqali aralashtiriladi va muzda 15 daqiqa davomida inkubatsiya qilinadi. Fazalarni ajratishni yakunlash uchun hosil bo'lgan aralashma 4 ° C da 20 daqiqa davomida 10000 g da sentrifuga qilindi.

Yuqori suvli faza yig'ilib, yangi probirkaga o'tkazildi. Olingan suvli fazaning hajmi taxminan plazma va denaturatsiya qiluvchi tamponning umumiy hajmiga teng bo'lsa (bu holda, 735 mkl). Suvli fazaga teng hajmdagi etanol qo'shildi va vakuum kolonkasi yordamida shisha tolali filtrlı ustunga (OOO BioSilika, Novosibirsk, Rossiya)) qo'yiladi. Sliv olib tashlandi. Kolonka ikki marta bufer (4 M GITS, 10 mM tris-atsetat, 50% etanol, 1% 2-merkaptotanol) bilan Heraeus Pico 17 stol usti sentrifugasida 400 g, 1 daqiqada yuvildi. Ikkinchi yuvish o'zgarishidan so'ng, ustun 17000 g, 1 daqiqada sentrifuga qilindi. Keyin kolonka ikki marta bufer (10 mM tris-HCl, pH 7,5, 0,1 M NaCl, 75% etanol) bilan 400 gg, 1 daqiqada yuvildi. Ikkinchi yuvish o'zgarishidan so'ng, ustun 17000 gg, 1 daqiqada sentrifuga qilindi. Ribonuklein kislotalarni elutsiya qilish uchun kolonka xona haroratida 10-15 daqiqa davomida eritmada, RNK elutsiyasi uchun 120 mkl eritma (OOO BioSilika) bilan inkubatsiya qilindi. Elyuat 400 g, 1 min va 10000 g da 1 min. ketma-ket sentrifugalash orqali yig'ildi.

3.2.4. RNK ning izopropanol bilan cho'ktirilishi.

120 mkl obiyomdagi RNK preparatiga 2 mkl glikogen (20 mg/ml), 12 mkl 3 M natriy atsetat, pH 7,5 qo'shildi va Vorteksda aralashtiriladi. Olingan eritmaga 132 mkl obiyomda izopropanol qo'shildi, yaxshilab aralashtirildi, -20 ° C da 30 daqiqa davomida inkubatsiya qilindi va 12000 g, 10 min 4 ° C da sentrifuga qilindi. Supernatant dekantatsiya yo'li bilan olib tashlandi. Cho'kma ketma-ket

75% va 96% etanol bilan 7500 g 4 ° C da 5 daqiqa davomida yuvildi va supernatant olib tashlandi. Ikkinchi yuvishdan keyin choʻkma havoda quritilgan va suvda eritiladi.

2.2.5. P-nishonlangan riboligonukleotidlarni tayyorlash va ular bilan ishlash.

Sintetik ribooligonukleotidga hsa-miR-199a va hsa-miR-155 ketma-ketligi boʻyicha radioaktiv fosfor izotopi almashtirilgan nusxa koʻchirish reaksiyasida T4 polinukleotid kinaz yordamida kiritildi. Buning uchun 0,2 o.e. ribooligonukleotid 5 ed. bilan inkubatsiya qilindi. T4 polinukleotid kinaza buferda 50 mM tris-HCl (pH 7,6 pri 25°S), 10 mM MgCl₂, 5 mM DTT, 0,1 mavjuddir. Reaksiya aralashmasini 37°C da 1 soat davomida inkubatsiya qilgandan soʻng 5 ed. qoʻshildi. T4 polinukleotid kinaz va reaksiya aralashmasini -20 ° C da 10-12 soat davomida inkubatsiya qilindi.

Radioaktiv nishonlangan riboligonukleotid 8 M karbamid bilan 16% poliakrilamid gelida (30:1 akrilamid: bisakrilamid) gel elektroforezi orqali tozalandi. Reaksiya mahsulotining geldagi holati avtoradiografiya yordamida aniqlandi. Radioaktiv nishonlangan ribo-oligonukleotidlar geldan DEAE tsellyulozasiga elektroelyusiya (200 V, 1 soat) orqali oʻtkazildi, suvda 20 mkl 3 M litiy perxloratning beshta ketma ketlikda elutsiya qilindi va 2% dan 10 baravar ortiq choʻkma asetonidagi litiy perxlorat eritmasi (5 min, 14000 g) bilan choʻktirildi. Olingan choʻkma ikki marta aseton bilan yuviladi va xona haroratida 1 soat davomida quritiladi. Belgilangan riboligonukleotid 30 mkl suvda eritildi. Konsentratsiya spektrofotometr yordamida aniqlandi.

Tadqiqotimizda 1:9 nisbatda radioaktiv nishonlangan va nishonlanmagan ribooligonukleotid aralashmasi ishlatilgan. Tayyorlangandan soʻng, aralash muz ustida saqlangan va 100 mkl namunaga 100 nmol miqdorida 2-merkaptotanol va denaturatsiya qiluvchi vositani qoʻshgandan soʻng, izolyasiyalash uchun namunalarga qoʻshildi.

Preparatlarning radioaktivligi Cherenkov usulida Tri-Carb 2800 TR zarracha hisoblagichida tegishli eritmaning teng hajmida suyultirilgan (yuvish buferi,

elyusiya buferi, suv) teng miqdordagi ribooligonukleotidni o'z ichiga olgan nazorat namunalariga nisbatan o'lchandi.

3.2.6. Teskari transkripsiya va miqdoriy real vaqtda PZR.

Real vaqt rejimida PZR nabori «MiScript SYBR® Green PCR Kit» (QIAGEN, Germaniya) yordamida amalga oshirildi. Ichki nazoratni aniqlash uchun universal teskari praymer, to'g'ridan-to'g'ri Ce_miR-39_1 miScript® Primer Assay va maxsus teskari praymerlar (mikroRNK-199a va mikroRNK-155) (QIAGEN, Germaniya) ishlatildi.

Teskari transkripsiya uchun primerlarning nukleotidlar ketma-ketligi. Har bir 20 mkl teskari transkripsiya reaksiyasida 7 mkl RNK preparati, har bir o'ziga xos OT praymerining 50 nM da, 1 ed. ribonukleaza inhibitori RiboLock mavjud. 100 ed.aktiv sichqon leykemiya virusi teskari transkriptazasi M-MLV-RT da, 4 mkl 5ob'yomda bufer (250 mM tris-HCl, pH 8,3 pri 25°C, 250 mM KCl, 20 mM MgCl₂, 50 mM DTT) va 0,25 mM har bir nukleotid uchun trifosfat olindi. Reaksiya termotsiklerda quyidagi sharoitlarda amalga oshirildi: 16°C - 30 min, 42°C - 30 min, 70°C - 10 min. Olingan kDNK preparatlari 4 ° S da 1 soatdan ko'p bo'lmagan vaqt davomida saqlandi.

Miqdoriy TaqMan real vaqtda PZR 2,5 mkl kDNK, 1,25 birlikni o'z ichiga olgan 30 mkl umumiy hajmda Taq DNK polimeraza, 3 mkl 10x PZR buferi (750 mM tris-HCl, pH 8.8 25°C, 200 mM (NH₄)₂SO₄, 0,1% (v/v) Tween 20), 4 mM MgCl₂, 0,25 mM har bir nukleotid trifosfat, 600 nM mikroRNKga xos to'g'ridan to'g'ri praymer, 800 nM universal teskari praymer va 300 nM maxsus TaqMan zondi ishtirokida amalga oshirildi.

3.2.7. Qon plazmasidagi mikroRNK profili ekspressiyasining aniqlash

MikroRNK preparatlari 600 mkl qon plazmasidan bir fazali protokol yordamida izopropanol bilan cho'ktirilib olindi, hosil bo'lgan cho'kmalar havoda quritilgan va -20 ° C da saqlanadi. Barcha namunalarda mikroRNKlar mavjudligini miqdoriy OT-PZR (profillash uchun miR-16 va miR-126; tekshirish uchun miR-23a va miRR-451a) yordamida tekshirildi.

Olingan namunalar tahlil qilish uchun quruq muz ustida laboratoriyaga yuborildi. Namunalardagi miRNKlarning ekspressiyasini miRCURY LNA miRNA qPCR yordamida (Exiqon, Vedbaek, Daniya) aniqlandi. Tahlil qilishdan oldin namuna cho'kmalari 60 mkl suvda eritildi. Olingan namunadan 7 mkl eritmasi, teskari transkripsiya reaksiyasida ($V=35$ mkl) shablon sifatida miRCURY LNA™ Universal RT microRNA PCR, Polyadenylation and cDNA synthesis kit yordamida (Exiqon, Vedbaek, Daniya) qo'llanildi. kDNK preparatlari suv bilan 50 marta suyultirildi va konsentratsiyasi miqdoriy PZR yordamida oldindan tayyorlangan primer to'plamlari (mikroRNK foydalanishga tayyor PZR, mikroRNK uchun sarum/plazma fokus paneli yoki boshqa mikroRNK uchun maxsus mo'ljallangan primer paneli) va ExiLent SYBR® Green master mix (Qiagen, SSHA) dan foydalanildi. Teskari transkripsiyaning salbiy nazorati sifatida, shablon RNK yo'qligida, miqdoriy real vaqt rejimida PZR LightCycler 480 sistemasida amalga oshirildi.

3.3. Statistik usullar

Olingan natijalarni statistik qayta ishlash variatsion statistikaning umumiy qabul qilingan usullaridan foydalangan holda amalga oshirildi. Ko'rsatkichlar orasidagi farqlarning chastotasini baholash uchun, o'rganilayotgan ko'rsatkichlarning o'zgaruvchanligi normal taqsimot qonuniga to'g'ri keladigan holatlarda t-kriteriy Studentdan foydalanildi va nol statistik gipotezaning muhimligining kritik darajasi (muhim farqlar yo'qligida) ko'rsatkich 0,05 ga teng deb qabul qilindi. MikroRNK ekspressiyasini miqdoriy baholash natijalarini talqin qilish quyidagi ko'rsatkichlar yordamida amalga oshirildi: ΔSt ko'rsatkichi indikator - o'rganilayotgan mikroRNKning Ct qiymatlari va ichki nazorat o'rtasidagi farqi; $\Delta\Delta Ct$ -ko'rsatkichi indikator sinov namunasi va nazorat namunasining ΔCt qiymatlari o'rtasidagi farqi. Nisbiy ifodani tahlil qilish uchun K.J.Livak [91a] tomonidan taklif qilingan $2^{-\Delta\Delta Ct}$ usulidan foydalanildi. Natijalarni statistik taxlil qilishda Mann-Uitni U-mezonidan foydalanish bilan amalga oshirildi.

IV. TADQIQOTLARNING XUSUSIY QISMI

Virusli etiologik kasalliklar guruhida etakchi o'rinni egallagan B va C viruslar keltirib chiqaruvchi hepatitlari, ayrim hollarda kasallikning surunkali kechishiga sabab bo'ladi. Zamonaviy bosqichda jamiyat rivojiga xavf qiluvchi virus hepatitlarining yuqori, surunkali kasallik ko'rsatkichlari, shuningdek, ularning onkologik hepatotsellyulyar karsinoma bilan aniq bog'liqligi unga misol bo'la oladi [108].

Virusli hepatit va ayniqsa, hepatit C genomlarining yuqori geterogenligi nafaqat gen mutatsiyalar va genlar ekspressiyasi profilini, balki yangi biologik markyorlarga asoslangan molekulyarni aniqlashda prinsipal muhim rol o'ynaydi. Bunday yangi biomarkyorlar mikroRNK (microRNA, miRNA, miR) hisoblanadi. MikroRNK lar 19 dan 24 tagacha bo'lgan nukleotidlar tutovchi kodlanmagan RNK sinfidir. Bu mikroRNK lar turli mexanizmlar ishtirokida genlarning ekspressiyasini boshqarishda qatnashadi, lekin shu kungacha oxirigacha, mikroRNK lar to'liq o'rganilmagan [115].

Ko'plab tadqiqotlar natijalari odamlarda gepatobiliar tizimning shikastlanishida gepatovirus infeksiyalarining sezilarli darajada ishtirok etishini ko'rsatadi. So'nggi yillarda kasalliklarni shakllantirishda kichik kodlanmagan RNK molekulalarining (mikroRNK) ishtiroki va diagnostik qiymatini aniqlash bo'yicha ko'plab tadqiqotlar olib borilmoqda [43]. MikroRNKlar transkripsiyadan keyingi darajadagi gen ekspressiyasini tartibga soluvchi molekulalar xisoblanadi [115].

MikroRNKlar hujayra faolligining har bir jihatini, jumladan, hujayralarning differentsiatsiyasi, rivojlanishi, metabolizmi, ko'payishi va apoptozini, shu jumladan virusli infeksiyalar jarayonida ishtirok etishni potentsial tartibga solishi isbotlangan [43,44]. Aylanib yuurovchi mikroRNKlar barqaror va tana suyuqliklarida parchalanishdan himoyalangan bo'lib, ularni ko'plab kasalliklarda universal biomarkerga aylantiradi. [92]. Hozirgacha barcha genlarning 60% dan ortig'ini ifodalashni tartibga soluvchi 2500 ga yaqin mikroRNKlar topilgan.

4.1. Umumiy klinik tadqiqotlar va olingan natijalar tahlili

Ushbu ish 2018-2022 yillarda davolangan jigarning surunkali kasalliklari bo'lgan 76 nafar bemorni O'zbekiston Respublikasidagi virusologiya ilmiy-tadqiqot instituti referens laboratoriyasida (2018-2022) o'tkazilgan tekshiruv ma'lumotlariga asoslanadi.

Bemorlar olib borilayotgan tadqiqotga qarab quyidagi guruhlariga bo'lingan; birinchi guruhga 36 ta SVGB bemorlari, ikkinchi guruhga SVGC bilan kasallangan 40 bemorlar kiritilgan. Nazorat guruhi VGB va VGC infeksiyasi belgilari (markyori) bo'lmagan 30 sog'lom odamlardan iborat bo'lgan.

SVGB bilan tekshirilganlar orasida erkaklar 41,7 foizni (15), ayollar 58,3 foizni (21) tashkil etdi (1 – rasm). SVGC bilan og'rikan bemorlarda ayollar ham ustunlik qilishgan (62,5% erkaklarga nisbatan 37,5%).

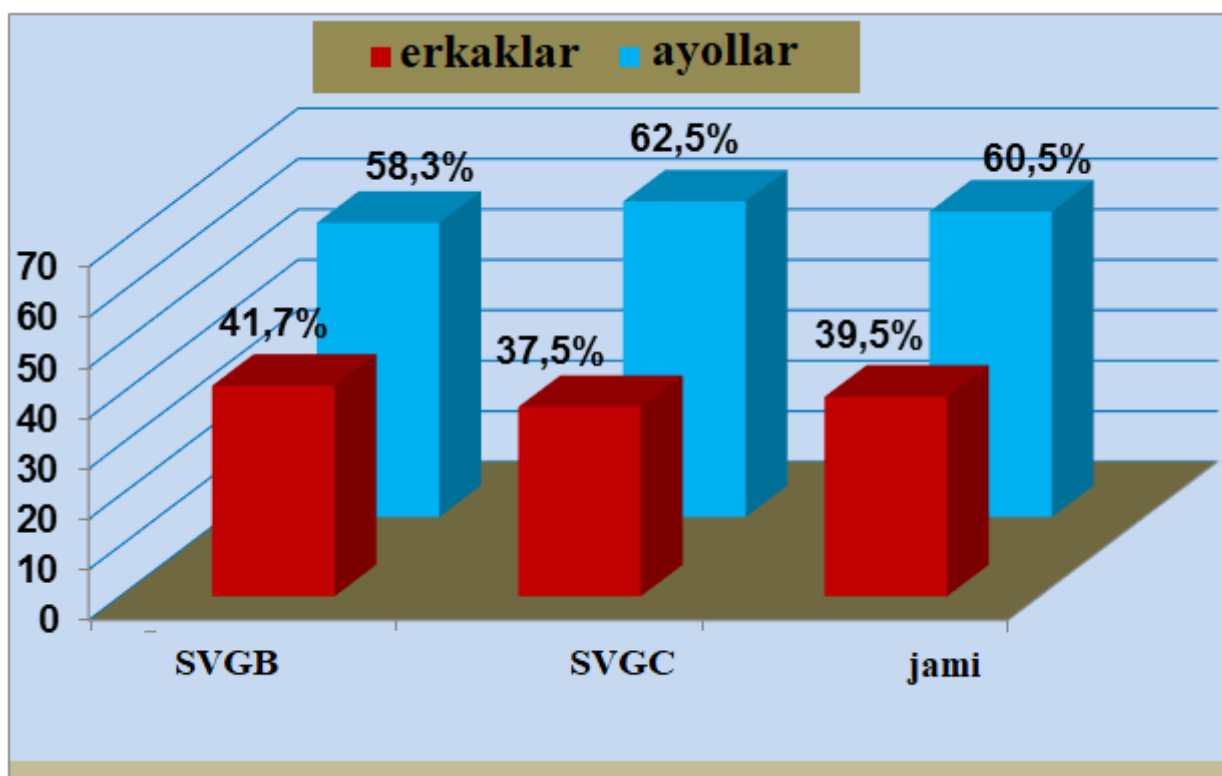


Diagramma 1. Bemorlarning jinsi bo'yicha taqsimlanishi

Surunkali jigar kasalligi bilan og'rikan bemorlarni o'rganishda yosh jihatida 2-rasmda keltirilgan. Taqdim etilgan diagrammadan ko'rinib turibdiki, (rasm.2) turli yoshdagi SVGB bilan og'rikan bemorlarda SVGC bilan solishtirganda ba'zi farqlar mavjud ekan. Eng kam kasallanish SVGB da 18-29 yoshda (5,6%) uchragan

bo'lsa, SVGC bilan og'rgan bemorlarda esa bu ko'rsatkich 20% ni tashkil etgan. Eng yuqori kasallanish SVGB da 40-49 yoshdagi bemorlarda 41,7% (36) qayd qilingan.

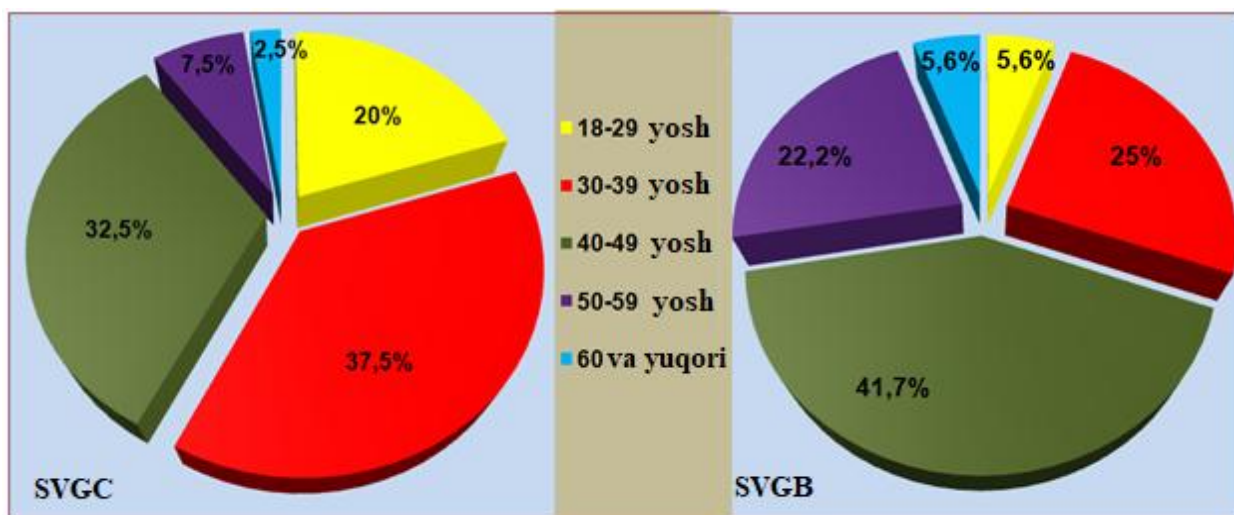


Diagramma 2. Bemorlarning yoshiga qarab taqsimlanishi

SVGC bilan og'rgan bemorlarda esa 30-39 yoshdagi odamlarda yuqori kasallanish (37,5%) ro'yhatga olindi. 50-59 yoshdagi SVGB bilan og'rgan bemorlar soni -8 (22,2%), 60 va undan katta yoshdagi bemorlar soni -2 (5,6%) ni tashkil etdi. 50-59 yoshdagi SVGC bilan og'rgan bemorlarda bu ko'rsatkichlar 7,5% ni va 60 va undan katta yoshdagi bemorlarda bemorlarda esa 2,5% ni tashkil etdi (3.2 - rasm).

Shunday qilib, surunkali virusli jigar kasalliklari bilan og'rgan bemorlarni jinsi va yoshi jihatidan o'rganishda quyidagi xususiyatlar aniqlandi:

SVGB va SVGC bilan kasallangan barcha tekshirilgan guruh bemorlarda kasallanish erkaklarga (39,5) qaraganda ayollar (60,5%) orasida ko'proq qayd etildi. 18-29 yoshdagi bemorlar orasida SVGB hepatitining o'ziga xos ko'rsatkichining keskin pasayishi Respublikada VGB ni epidemik holatining yaxshilanishi va HBs-vaksinasi bilan ommaviy emlashning joriy etilishi, emlash dasturiga (1997) kirgan kontingentning yosh doirasi bilan izohlanishi mumkin.

4.2. Surunkali virusli (B, C) hepatitlarda biokimyoviy tadqiqotlar natijasi.

SVGB va SVGC bilan tekshirilgan bemorlarning metabolik jarayonlarining funksional holati quyidagi biokimyoviy ko'rsatkichlar bilan tavsiflanadi: qondagi umumiy protein, albumin, globulinlar, umumiy xolesterin, umumiy bilirubin, aminotransferazalarning faolligi (AlAT va AsAT) va ishqoriy fosfataza va timol testi.

Biokimyoviy ko'rsatkichlarni SVGB va SVGC bemorlarda o'rganganimizda ikkala guruhda ham bemorlarning ko'pchiligida dastlab AlAT, AsAT va timol testining faolligi ko'rsatkichi yuqori ekanligi (1-jadval), va jigar ichi xolestaz sindromining namoyon bo'lishi (giperbilirubinemiya, ishqoriy fosfataza (IF)) faolligini oshganligi kuzatildi.

6-jadval.

Surunkali virusli gepatit B va C bilan og'rigan bemorlarda biokimyoviy ko'rsatkichlar

Ko'rsatkichlar	Nazorat guruhi	SVGB	SVGC
AlAT mmol/l	0,71 ± 0,48	3,3 ± 0,78*	3,59± 0,68*
AsAT mmol/l	0,64 ± 0,056	2,13 ± 0,63*	3,14± 0,84*
Bilirubin mmol/l	14,56 ± 0,59	22,46 ± 0,4**	25,5± 0,65**
Xolesterin mmol/l	5,4 ± 0,15	4,0 ± 0,14**	3,98 ± 0,13**
Ishqoriy fosfotaza ed.	23,18 ± 2,45	252,21 ± 2,44**	235,4± 2,44**
Umumiy oqsil g/l	72,4 ± 0,29	75,64 ± 0,58**	68,6± 1,58
Albumin%	61,08 ± 0,42	61,97 ± 0,084*	56,55± 0,091**
α-globulinlar %	8,26 ± 0,24	12,32 ± 0,45**	12,58± 0,38**
β-globulinlar %	9,95 ± 0,74	11,15 ± 0,35*	12,15± 0,43*

γ -globulinlar%	$13,75 \pm 0,54$	$14,58 \pm 0,53^*$	$15,25 \pm 0,63^*$
Timol probasi ed	$2,43 \pm 0,25$	$5,23 \pm 0,51^{**}$	$5,38 \pm 0,61^{**}$

Eslatma. Nazorat bilan farqlar uchun ahamiyatlilik darajalari: * - $R < 0,05$; *** - $R < 0,001$.

Biz sitolitik sindromning mavjudligini aminotransferaza (AlAT) va aspartat aminotransferaza (AsAT) darajasidagi o'zgarishlar bilan baholadik. SVGB bilan og'riqan bemorlarda bu ko'rsatkich 69,4% hollarda kuzatildi. AlAT darajasining normal qiymatlarga nisbatan 1,5-2 baravar oshishi 23 (63,8%) bemorda aniqlandi, 2 bemorlarda esa (5,6%) bu ko'rsatkich 3-5 marta oshganligi ma'lum bo'ldi.

Surunkali gepatit C bilan og'riqan bemorlarda esa, bu ko'rsatkichlar 82,5% hollatlarda kuzatildi. SVGC og'riqan bemorlarda AlAT darajasining normal qiymatlarga nisbatan 1,5-2 baravar oshishi 24 (60%) bemorda, 9 (22,5%) bemorda esa bu ko'rsatkich 3-5 marta oshganligi aniqlandi. Har ikkala guruhdagi bemorlarda (mos ravishda 83,3%, 85%) xolestaz ko'rsatkichi bo'lgan ishqoriy fosfatazaning ko'payishi kuzatildi.

Har ikkala guruh bemorlarning 52,7% va 57,5% (mos ravishda) bizning kuzatishlarimizda qon zardobida α , β -globulinlar va timol testining ko'payishi bilan tavsiflangan mezenximal-yallig'lanish sindromi kuzatildi. SHu bilan birga, timol testining o'sishi darajasi SVGB bilan og'riqan bemorlarda 58,3% va 70% SVGC da qayd etildi.

Surunkali gepatit B va surunkali gepatit C bilan og'riqan bemorlarda umumiy oqsil va oqsil fraksiyalari tarkibini ko'rib chiqqanimizda quyidagi natijalarni oldik: giperproteinemiya bemorlarning 38,8% va 27,5% (mos ravishda)da kuzatildi, gipoalbuminemiya esa (mos ravishda) 55,5% va 67,5% bemorlarda aniqlanganligi qayd etildi, bu ko'rsatkichlar jigar hujayralarining shikastlanishining kuchayishini aks ettiradi. Bemorlarda γ -globulinlarning ko'payishi 19,4% va 32,5% (mos ravishda)da, bu kasallikni retsidivi ro'y

berganligini aks etiradi. Bu ko'rsatkichlar nazorat guruhiga nisbatan mos ravishda ishonchli ($r < 0,05$) oshgan.

Jigarning pigment funksiyasining aks etishi qon zardobida bilirubin va unikanish mahsulotlarining tarkibiga bog'liqdir. Jilber sindromi bolalarning 14,3 foizida kuzatiladi. Tekshiruv o'tkazilgan bemorlarning 16,7% va 22,5% da (mos ravishda) umumiy bilirubin darajasining 21 mkmol/l dan oshganligi qayd etildi. Bu ko'rsatkichlar nazorat guruhiga nisbatan mos ravishda ishonchli ($r < 0,001$) oshgan.

4.3. Surunkali virusli gepatit (B, C) uchun virus yuklanishi

Surunkali virusli gepatit B va C da, gepatit B (HBV) va C (HCV)ning qo'zg'atuvchisini aniqlash bo'yicha tadqiqot o'tkazildi, bunda virusning genetik materiali (DNK yoki RNK) mavjudligi va uning miqdori qon namunasida (virus yuklamasi) real vaqtda PZR yordamida aniqlandi.

Polimeraza zanjiri reaksiyasi juda sezgir va o'ziga xos usul xisoblanadi. PZR usulida virusning DNK B (HBV) yoki RNK C (HCV) ni sifat yoki miqdoriy jihatdan aniqlashi mumkin. Virus yuklanishini miqdoriy aniqlash kasallikning intensivligini, terapiya samaradorligini yoki antiviral preparatlarga qarshilik rivojlanishini baholashga imkon beradi.

Qonda virusning konsentratsiyasi va o'tkir virusli gepatit B va C ning kechish natijasi o'rtasida bog'liqlik mavjud. Viremiyaning past darajasi bilan infeksiyaning surunkali holatga o'tish ehtimoli nolga yaqinlashadi va virus bilan kasallangan odam boshqalar uchun xavfli emas. Yuqori virus yuklamasida esa ($< 10^5$ nusxa / ml) bemorlarda surunkali holat tez-tez uchraydi va bemor infeksiyaning potentsial manbai hisoblanadi.

Antivirus terapiyaning samaradorligi qondagi virusli DNK yoki virusli RNK miqdorini kamaytirish orqali baholanadi. Davolash boshlanganidan 3-6 oy o'tgach, o'tkazilgan terapevtik javobga ega bo'lgan virusli yuklanish 1-2 darajaga kamayishi kerak. Davolash paytida virus miqdori kamaymasligi yoki uning ko'payishi terapiyani qayta ko'rib chiqish va o'zgartirishni talab qiladi.

Gepatit B yoki C virusining DNK yoki RNK miqdorini aniqlash kasallikning klinik ko‘rinishi va biokimyoviy ko‘rsatkichlari, infeksiya belgilari, shuningdek, jigarining punktsion biopsiyasi natijasi bilan birgalikda kasallikni kechishini bashorat qilish imkonini beradi. va antiviral terapiya zarurligini ko‘rsatadi.

Surunkali virusli hepatit B va C bilan og‘rigan bemorlarda virus yuklama (VYU) natijasi kasallikning davomiyligiga qarab 2-jadvalda ko‘rsatilgan. 2-jadvaldan ko‘rinib turibdiki, SVGB va SVGC bilan kasallangan bemorlarda VYU darajasi hepatit turiga va uning davomiyligiga bog‘liq ekan. SVGB bilan og‘rigan bemorlar ko‘rsatkichlarini SVGC bilan og‘rigan bemorlar ko‘rsatkichlari bilan solishtirganda, umumiy virus yuklama ko‘rsatkichlari sezilarli darajada SVGB da ishonarli darajada past ($R < 0,05$) ekanligi aniqlandi, shuni takidlash lozimki, bu ko‘rsatkich SVGB asosan kasallikning davomiyligi (5 yil va undan ortiq) bog‘liqligi aniqlandi (2-jadval).

7-jadval.

Surunkali virusli hepatit B va C bo‘lgan bemorlarda kasallikning davomiyligiga qarab virus yuklamasi ($M \pm m$)

Kasallikning davomiyligi	O‘rtacha virus yuklanishi 1d ME/ml	
	CVGV bilan kasallangan bemorlarda (n = 27)	CVGS bilan kasallangan bemorlarda (p = 31)
5 yilgacha	$5,83 \pm 1,12$	$5,62 \pm 0,62$
10 yilgacha	$4,58 \pm 0,56$	$6,36 \pm 0,04^*$
10 yildan ortiq	$4,22 \pm 0,82$	$6,75 \pm 0,73^*$

Eslatma. Farqlarning ishonarliligi: * - $p < 0,05$.

Ko‘rinib turibdiki, surunkali virusli hepatitning har xil turlari bilan kasalanish davrida, kasallikning keyingi bosqichlarida jigarda kechayotgan nekrotik-yallig‘lanish jarayonining mexanizmlarida, gepatotsitlarning

shikastlanishida va umuman yallig'lanish faolligini saqlashda virus replikatsiyasining bevosita roli boshqacha kechar ekan. Kasallikning davomiyligi 5 yildan kam bo'lgan SVGB bilan og'rigan bemorlarda umumiy VYU qiymatlari $5,83 \pm 1,12$ lg ME/ml ni tashkil etdi; 5 dan 10 yilgacha- $4,58 \pm 0,56$ lg ME/ml ni va 10 yildan yuqori bo'lganda - $4,22 \pm 0,82$ lg ME/ml ni tashkil etdi.

Bundan xulosa qilish mumkin-ki, SVGB davomiyligi oshgani sayin, HBV ning replikativ faolligi pasayadi, bu jigarda virus keltirib chiqaradigan nekrotik infiltrativ yallig'lanish o'zgarishlarning og'irligining pasayishini aks ettiradi [2]. Kasallikning davomiyligi 5 va 5-10 yildan kam bo'lgan bemorlar orasida faol bo'lmagan, minimal faol va o'rtacha faol surunkali gepatit bilan og'rigan bemorlar ko'proq, kasallik davomiyligi 10 yildan ortiq bo'lgan bemorlarda esa, yuqori faol, jigarda aniq nekrotik infiltratsiya jarayoni ustunlik qiladi, bu kasallikning kechki bosqichlarida jigar shikastlanishining boshqa mexanizmlarining va ularning ahamiyatini ko'rsatadi.

4.4. Surunkali virusli gepatit B va C da aylanib yurovchi mikroRNK-199a ekspressiyasi va uning tahlili

Bugungi kunda ko'plab tadqiqotlar mikroRNKlarning virusli gepatitdagi rolini o'rganishga bag'ishlangan [14,16,47,52]. MikroRNKlar gen ekspressiyasining asosiy regulyatorlari bo'lib, turli kasalliklarning diagnostikasi va prognozi uchun invaziv bo'lmagan marker sifatida, shu jumladan jigar kasalliklari ham ishlatilmoqda [17,19,34,36]. Miko-155 ni o'rganish bu miRNKning immun va yallig'lanish jarayonlarida ishtirok etishi va jigar fibrozisi va jigar karsinomasi (GSK) belgilaridan biri deb hisoblanishi bilan bog'liq. MikroRNK-199a esa, shuning uchun tanlanganki, chunki u gepatit C virusi replikatsiyasini ingibitsiyalaydi, va GSKni yomon bashorat ko'rsatkichi xisoblanadi. Shu munosabat bilan surunkali virusli gepatitda ushbu mikroRNKlarning ifodasini o'rganish bizda qiziqish tug'dirdi. SVGB va SVGC bilan kasallangan bemorlarda mikroRNA-199a va mikroRNK-155 ning ko'rsatkich darajalari nazorat guruhiga (sog'lom shaxslarga) nisbatan o'rganildi. SVGB, SVGC va nazorat guruhlari

boʻlgan bemorlarning qon plazmasi namunalari bir vaqtning oʻzida va bir xil laboratoriya sharoitida sinovdan oʻtkazildi.

Ushbu boʻlimda biz SVGB va SVGC da mikroRNA-199a va mikroRNA-155 koʻrsatkich darajasini aniqlovchi tadqiqotlardan olingan maʼlumotlarni tahlil qildik.

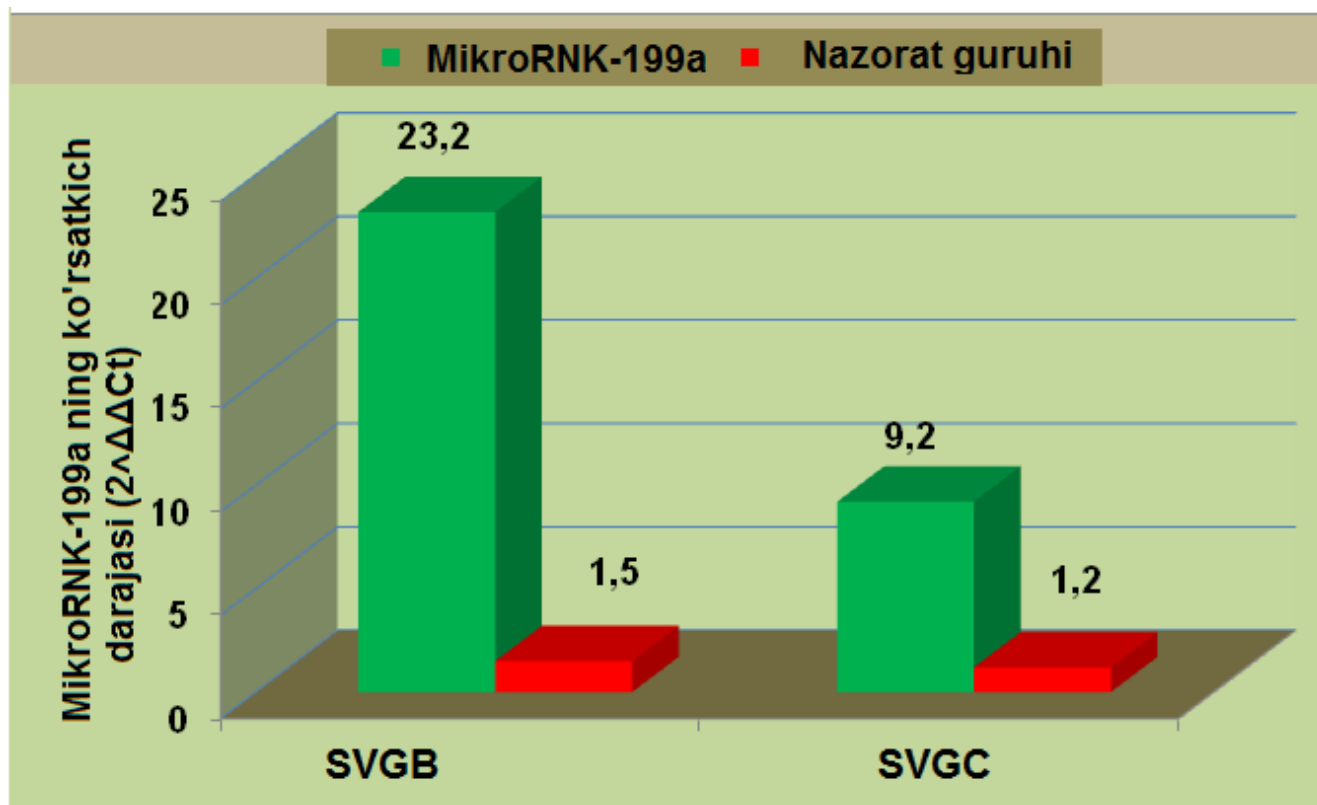


Diagramma 3. Surunkali virusli hepatit B va C da MikroRNK-199a ning koʻrsatkich darajasi.

Sogʻlom odamlarni koʻrsatkichini oʻrganish shuni koʻrsatdiki, ularning qon plazmasidagi mikroRNK-199a ning koʻrsatkich darajasi 0,75 dan 1,73 ($2^{\Delta\Delta Ct}$) gacha ekan, oʻrtacha qiymati esa $1,5 \pm 0,08$ ($2^{\Delta\Delta Ct}$) toʻgʻri keldi.

Surunkali hepatit C bilan ogʻrigan bemorlarda bu koʻrsatkich sogʻlom odamlarga nisbatan keskin ishonarli oshadi ($R < 0,001$), oʻrtacha $9,2 \pm 0,85$ ($2^{\Delta\Delta Ct}$), individual koʻrsatkichlar 7,2 dan 13,5 ($2^{\Delta\Delta Ct}$) gacha. Olingan natijalar shuni koʻrsatmoqdaki, surunkali hepatit C bilan ogʻrigan bemorlarning qon plazmasida MikroRNK-199a ning koʻrsatkich darajasi, sogʻlom nazorat guruhiga nisbatan 6,1 marotiba yuqori ekan.

SVGB bilan kasallangan bemorlarning qon plazmasida MikroRNK-199a ning ko'rsatkich darajasi ancha yuqori ekanligi ma'lum bo'ldi. Ushbu guruhda individual ko'rsatkich qon plazmasi 15,6 dan 31,2 gacha, o'rtacha ko'rsat mikroRNK-199a ni $23,2 \pm 0,98$ ($2^{\Delta\Delta Ct}$) miqdori bilan qayd etildi.

Shunday qilib, SVGC bilan og'rikan bemorlarning qon plazmasida mikroRNK-199a ning ekspression darajasi sog'lom odamlarga nisbatan 2,5 baravar oshgan. SVGB bilan og'rikan bemorlarda esa bu ko'rsatkich 15,5 barobar sog'lom nazorat guruhiga va surunkali gepatit S nisbatan esa 2,5 barobar ishonarli yuqori ekanligi aniqlandi.

Sog'lom nazorat guruhi odamlarining qon plazmasida aylanib yuruvchi mikroRNK-155 ni miqdoriy ko'rsatkichini o'rganish shuni ko'rsatdiki (4-jadval), sog'lom kishilarning qon plazmasida uning individual ko'rsatkich tarkibi 0,75 dan 1,73 gacha ($2^{\Delta\Delta Ct}$) va o'rtacha qiymati $1,5 \pm 0,08$ ($2^{\Delta\Delta Ct}$) ni tashkil qildi.

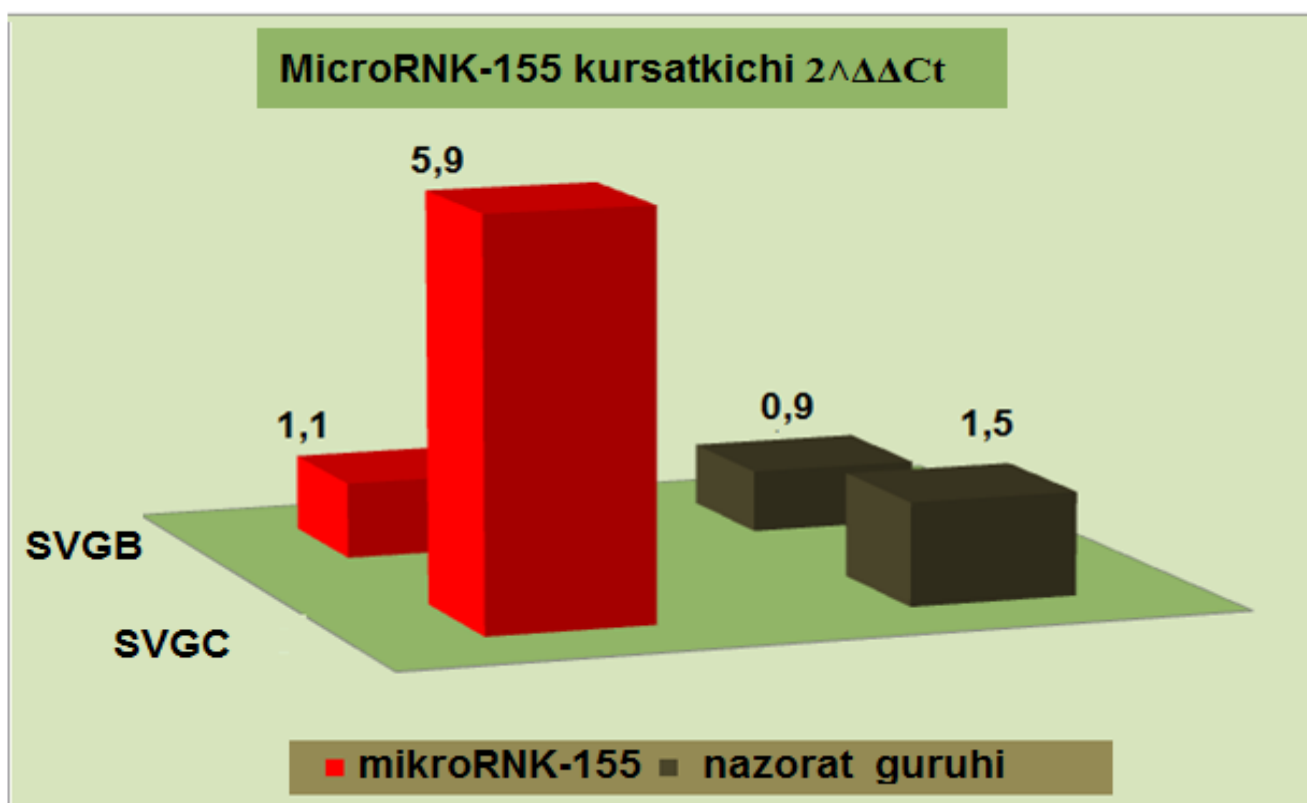


Diagramma 4. Surunkali virusli gepatit B va C da MikroRNK-155 ning ko'rsatkich darajasi.

Surunkali gepatit B virusi bilan og'rikan bemorlarni qon plazmasida mikroRNK 155 ning ekspressiyasi sog'lom odamlarga qaraganda kamroq

registratsiya qilindi va o'rtacha $1,1 \pm 0,02$ $2^{\Delta\Delta Ct}$ qiymatini tashkil qildi. Shunisi qiziqarliki, surunkali gepatit C da esa mikroRNK 155 surunkali gepatit B va sog'lom nazorat guruhi ko'rsatkichlariga nisbatan mos ravishda ($R < 0,001$) ishonarli darajada yuqori ekanligi aniqlandi.

Surunkali gepatit C infeksiyasi bilan og'rigan bemorlarda mikroRNK 155 ni ko'rsatkich darajasi takroriy jigar infeksiyasining (retsdiv) bosqichiga qarab o'zgarib turishi aniqladi va surunkali gepatit C bilan og'rigan bemorlarda infeksiyani qaytalanish darajasi bilan mikroRNK 155 ko'rsatkichi oshib borishi aniqlandi. Ushbu guruhda individual qiymatlar 3,38 dan 8,62 $2^{\Delta\Delta Ct}$ gacha registratsiya qilindi. Umuman olganda, guruhda mikroRNK 155 o'rtacha miqdori $5,9 \pm 0,78$ $2^{\Delta\Delta Ct}$ ni tashkil etdi, bu sog'lom odamlar va SVGB bilan kasallangan bemorlarga nisbatan mos ravishda ishonarli 3,9 va 5,6 baravar yuqori ekanligi aniqlandi ($R < 0,001$).

XOTIMA

MikroRNK ekspressiyasining disregulyasiyasi surunkali virusli gepatit B va C bilan bog'liq jigar fibrozining patogen omillaridan biri bo'lishi mumkin [75,131].

Chang C.C. va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, mikroRNK-199a, mikroRNK-16, mikroRNK-193b, mikroRNK-222 va mikroRNK-324 ning ko'rsatkich darajalari sog'lom guruhga nisbatan HCV infeksiyasi bo'lgan bemorlarda sezilarli darajada yuqori bo'lgan. Mualliflar fikricha mikroRNKlarning ekspressiya darajalari yuqorida keltirilgan mikroRNKlarda HCV infeksiyasini rivojlanish xavfining muhim biomarkerlari sifatida rol o'ynashi mumkin [52,55, 58].

Wang H. va boshqalar HCV-infeksiyasi HCV bilan kasallangan inson gepatotsitlarida va Huh7.5.1. hujayra liniyalarida mikroRNK-199a-5p ning ekspressiyasining kuchayishi to'g'risida ma'lumot berishadi. MikroRNK-199a-5p ning ingibitsiyasi nafaqat HCV RNK replikatsiyasini, balki, onkogen oqsil HC3 va HC5A darajasida ham replikatsiyani suslashtirgan [140]. MikroRNK-199a,

mikroRNK-196, mikroRNK-448 va let-7b to'g'ridan-to'g'ri HKV RNK bilan o'zaro ta'sir qiladi va mikroRNK-199a HCV to'qimalarining tropizmiga bilvosita hissa qo'shishi taxmin qilingan [109a]. Boshqa mualliflar esa, mikroRNK-199a davolashning terapevtik samaradorligini aks ettiruvchi potensial biomarker ekanligini ko'rsatishadi [87,88a]. Murakami Y. va boshqalarning ilmiy ishida mikroRNK-199a-ni bevosita hepatit S virusining replikatsiyasi boshqarib turishini ko'rsatadi, bu esa kelajakda uni yangi antivirus terapiya sifatida qo'llash imkoniyatini beradi.

Ibodullaev N.S., muallifdoshlar o'tkazgan tadqiqotlarida surunkali hepatit B da aylani brovchi mikro RNK199a ning miqdoriy ko'rsatkichi, surunkali hepatit C bilan og'rgan bemorlarning ko'rsatkichidan ancha yuqori ekanligini ko'rsatdi. Shu bilan bir qatorda SGBda aylanib yurovchi mikroRNK-155 ning miqdor darajasida o'zgarishi aniqlanmagan, ammo bu mikroRNK ning SGBdagi darajasiga nisbatan SGCda uning ko'rsatkich miqdori yuqori ekanligi qayd qilingan. Bizning olgan natijalarimiz ham olingan natijalarni tasdiqlaydi. Aylanib yuruvchi mikro RNK199a miqdoriy ko'rsatkichi plazmada surunkali hepatit C bilan og'rgan bemorlarning ko'rsatkichiga nisbatan surunkali hepatit B da ishonarli ($R < 0,001$) yuqori ekanligi, aylanib yurovchi mikroRNK-155 ning miqdor ko'rsatkichi esa surunkali hepatit B bilan og'rgan bemorlarning ko'rsatkichiga nisbatan ishonarli ($R < 0,001$) oshganligi aniqlandi.

Ge J. va muallifdoshlar o'rganishgan tatqiqotda, surunkali hepatit B infeksiyasida mikroRNK-155 ko'rsatkichi va funksiyasini o'rganib chiqilar va mikroRNK-155 ning periferik qon mononuklear hujayralaridagi ekspressiyasi surunkali hepatit B infeksiyasi bo'lgan bemorlarda sog'lom odamlarga qaraganda pastroq ekanligini aniqladilar [76].

Bizning olgan natijalarimizda esa surunkali hepatit B infeksiyasi bilan og'rgan bemorlarda mikroRNK-155 ning kursatkichi nazorat guruhiga nisbatan ishonarli ($R > 0,05$) farq qilmadi.

Nazorat guruhiga nisbatan surinkali HCV- infeksiyasi bo'lgan bemorlarning qon zardobida mikroRNK-155 ning ko'payishi kuzatildi va mualliflar, bizning

fikrimizcha surunkali HCV- infeksiyasi bo'lgan bemorlar mikroRNK-155 yallig'lanishning ijobiy regulyatori bo'lib, monotsitlarda, bemorlarning qon zardobida ham yallig'lanishning faollashtiruvchi omil bo'lishi mumkin.

Boshqa mualliflarning fikricha, HCV bilan kasallangan bemorlarning qon zardobida mikroRNK-155 va mikroRNK-122 ning ko'payishi o'rtasidagi ijobiy korrelyasion bog'liqlik hepatotsitlarning shikastlanishidan kelib chiqqan yallig'lanish ko'rsatkichi bo'lishi mumkin [16,56,76,77,120].

Grek M. va boshqalarni ma'lumotlariga ko'ra, surunkali HCV infeksiyasi bo'lgan bemorlarning periferik qon va mononuklear hujayralarida HCV ning RNK replikatsiyasi mikroRNK-155 va mikroRNK-196b [57,70] ning muvofiqlashtirilgan ekspressiyasi bilan bog'liq.

Biz o'tkazgan tadqiqotlarimizda SGBda mikroRNK-199a ning o'rtacha ko'rsatkich darajasi $23,22^{\Delta\Delta Ct}$ nazorat guruhida esa bu ko'rsatkich $1,52^{\Delta\Delta Ct}$ ni tashkil etdi. SGCda mikroRNK-199a ko'rsatkichi o'rtacha 9,2 nazorat guruhida esa 1,2 qiymatini ko'rsatdi. MikroRNK-155 SGVda 1,1, nazorat guruhida esa 0,9 qiymatini ko'rsatdi. Ushbu mikroRNK ko'rsatkichida bu guruh bemorlarda hech qanday ishonarli o'zgarish aniqlanmadi. Surunkali HBV infeksiyasida mikroRNK-155 ingibitsiya qilinishi mumkin va uning disregulyasiyasiga olib keladi.

SVGC da mikroRNK-155 ko'rsatkichi $5,9^{\Delta\Delta Kt}$ tashkil qildi, nazorat guruhida esa bu ko'rsatkich 1,5 ni tashkil etdi. Qiyosiy tahlilda shu narsa ma'lum bo'ldiki, mikroRNK-155 ning ko'rsatkich darajasi surunkali gepatit B bilan og'rigan bemorlar guruhida yuqori bo'lgan va nazorat guruhi va surunkali gepatit B ko'rsatkichlari bilan solishtirganda bu ko'rsatkich ishogarli ($R < 0,001$) yuqori ekanligi aniqlandi.

Gyongyi Szabo va Shashi Balaning keltirilgan ma'lumotlarga ko'ra, HCV infeksiyasi paytida mikroRNK-155 darajasining oshishi HCV infeksiyasining hepatotsitlarga zarar etkazishi va natijada immunitet hujayralarini mahalliy va tizimli faollashtiruvchi molekulalarning ajralib chiqishi va yallig'lanish jarayonini kelib chiqish bilan bog'lashadi [71]. Shu bilan bir qatorda, periferik monositlarning

faollashishi mikroRNK-155 miqdorining oshishiga olib keladi, bu esa keyinchalik periferik qon oqimiga TFN ning siteziga sabab bo'ladi [47].

Shunday qilib mikroRNK-199a ning surinkali gepatit B infeksiyasi bilan og'rigan bemorlarning qon plazmasida ekspessiya ko'rsatkichi o'rtacha $23,2 \pm 0,98$ ($2^{\Delta\Delta Ct}$) tashkil qildi, bu ko'rsatkich nazorat va SVGC bilan kasallangan bemorlarning ko'rsatkichlaridan ishonarli ($R < 0,001$) darajada yuqori, shu bilan bir qatorda mikroRNK-155, SVGB bilan og'rigan bemorlarda nazorat guruhiga nisbatan ishonarli o'zgarishlar ($P > 0,05$) aniqlanmadi

Surinkali gepatit C bilan og'rigan bemorlarda infeksiyani qaytalanish darajasi bilan mikroRNK 155 ko'rsatkichini oshib borishi aniqlandi. Ushbu guruhda mikroRNK 155 o'rtacha qiymati $5,9 \pm 0,78$ $2^{\Delta\Delta Ct}$ ni tashkil etdi, bu sog'lom odamlar va SVGB bilan kasallangan bemorlarga nisbatan mos ravishda ishonarli 3,9 va 5,6 baravar yuqori ekanligi aniqlandi ($R < 0,001$) va SVGC bilan og'rigan bemorlarda nazorat guruhiga nisbatan mikroRNK 199a ko'rsatkichida ishonarli o'zgarishlar ($P > 0,05$) aniqlanmadi.

Olingan natijalar asosida shuni aytish zarurki MikroRNK-199a va mikroRNK-155 ekspressiyasining surinkali gepatit B va C infeksiyalaridagi biokimyoviy parametrlar bilan korrilatsin bog'liqligini o'rganish, surunkali virusli gepatitlarda jigar fibrozi, sirrozi GSK ni tashxislashda instrumental usullar bir fatorda xavf guruhlarini aniqlash uchun prognostik ahamiyatga ega bo'lishi mumkin.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR..

1. Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С., Кан Н.Г., Жураева Д.Э. Влияние вирусной нагрузки на исход вирусного гепатита В. // Тиббиётда янги кун, 1 (25/1) 2019.-С.73-76.
2. Ахмедова М.Д., Ташпулатова Ш.А. Клинико-иммунологические аспекты течения хронического вирусного гепатита В с дельта-инфекцией у беременных // Инфекционные болезни: новости,мнения, обучение.2023.Т.12. №3.С.96-100. D01: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-3-96-100>
3. Антонова Т.В. Хронический гепатит С у больных с метаболическим синдромом / Т.В. Антонова, М.А. Романова, Е.Г. Сергеева // Журнал инфектологии. 2011. №3 (3). С. 91-96.
4. Апросина З.Г. Патогенез хронического гепатита В / З. Г. Апросина, В.В.Серов // Арх. патологии. 2001. № 2. С.58-62.
5. Бригада К.С., Хикматуллин А.С., Локтева Л.М. Диагностическая ценность PIVKAI при гепатоцеллюлярной карциноме на фоне циррозов HBV и HCV этиологии // Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2019.-№5.-С. 89-92.
6. Булыгин В.Г., Дударев В.А., Аксенова Н.А. Биохимические показатели крови при разных стадиях хронизации вирусного гепатита в у детей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 4. – С. 49-52;
7. Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный» / С.Н. Бацких, С.В. Морозов, В.П. Чуланов, В.И. Покровский // Терапевтический архив. 2012. №11. С. 1-7.
8. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение: библиотека врача-специалиста / Н.Д. Ющук, Е.А. Климова, О.О. Знойко, Г.Н. Кареткина, С.Л. Максимов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 160 с.
9. Гепатит В. Всемирная организация здравоохранения. Информационные бюллетени ВОЗ 2023 18.07. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.

10. Новости ООН. Глобальный взгляд Человеческие судьбы. Борьбу с гепатитом нельзя откладывать: успешный опыт Узбекистана.
<https://news.un.org/ru/story/2021/07/1407172> [дата доступа: 18.07.2021].
11. Гепатоцеллюлярная карцинома – день сегодняшний / М.И. Семендяева, А.И. Меркулов, Е.В. Пастухов, Е.В. Гайдашева, В.Н. Лесняк, О.В. Шутова // Клиническая практика. 2013. №2. С. 35-49.
12. Громова Н.И. Спонтанное выздоровление и неблагоприятные исходы при естественном течении инфекции вирусом гепатита С / Н.И. Громова // Клиническая медицина. 2012. № 4. С. 52-56.
13. Еналеева Д.Ш. Современные аспекты естественного течения хронического вирусного гепатита В / Д.Ш. Еналеева // Казанский медицинский журнал. 2012. № 2. С. 161-166.
14. Жолдасова Е.А., Ибадуллаева Н.С., Волкова Н.Н., Мусабаев Э.И., Эгамова И.Н., Ходжаева М.Э. Неинвазивные сывороточные маркеры фиброза печени при хроническом вирусном гепатите Д. // Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2019.-№5.-С. 117-120.
15. Знойко О.О. Клинико-патогенетические особенности естественного течения вирусного гепатита С и оптимизация лабораторно-диагностических критериев исходов заболевания: автореф. дис. ... докт. мед.наук: 14.00.10 / М., 2007. 44 с.
16. Ибадуллаева Н.С., Жолдасова Е.А., Мусабаев Э.И., Эгамова И.Н., Ходжаева М.Э. Экспрессия циркулирующих микроРНК-199а и микроРНК-155 при хронических вирусных гепатитах.// Тиббиётда янги кун, 1 (25/1) 2019.-С.112-115.
17. Ибадуллаева Н.С., Жолдасова Е.А., Мусабаев Э.И., Эгамова И.Н., Ходжаева М.Э. Прогностическая значимость микроРНК 122 при фиброзе печени ассоциированной с хронической HDV инфекцией. // Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2019.-№5.-С. 121-125.

18. Кондратов, К. МикроРНК как маркер повреждения миокарда / К. Кондратов // Трансляционная медицина / под. ред. Е. В. Шляхто. - СПб. : Фонд высоких медицинских технологий, 2015. - С. 235-239.
19. Kozlov D.S., Rodimova S.A., Kuznetsova D.S. The role of microRNAs in liver functioning: from biogenesis to therapeutic approaches (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2023; 15(5): 54, <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.5.06.б>
20. Косоногова И. И. Медико-социальные аспекты вирусных гепатитов С парентеральным путем передачи / И.И. Косоногова, Е.В. Волчкова// Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. № 1. С. 28-39.
21. F.Mamatmusaeva, L.Tuychiyev, Z.Nuruzova, N.Yodgorova, Z.Orinboyeva / Optimizing the treatment of biliary disease in children with viral hepatitis/ *International Journal of Pharmaceutical Research* /Oct-Dec 2020\ Vol 12/, Hindiston, Issue 4, pp. 536-541
22. Нечаев В.В., Мукомолов С.Л., Назаров В.Ю., Пожидаева Л.Н., Чахарьян В.В. Хронические вирусные гепатиты: прошлое, настоящее, будущее // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2013. - № 3. - С. 4-9.
23. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Москва, 2015. 206 с.
24. Останкова Ю.В., Семенов А.В., Файзуллаев Х.Н., Казакова Е.И. и др. Молекулярно-биологические маркеры гепатита В у пациентов с фиброзом/ циррозом печени в Узбекистане // Журн. микробиол. 2016. № 5. С. 34–43.
25. Полиморфизм гена ИЛ-28В как предиктор ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С / Т.В. Симанкова И.В., Гармаш, О.С.Аришева, Н.В.Манухина // Клиническая фармакология и терапия. 2012. Т. 21, № 1. С. 17-22.

26. Рашидова М. А., Даренская М.А., Шолохов Л.Ф., Гутник И.Н. Современные представления о вирусных гепатитах (Обзор литературы). – Бюллетень ВСНЦ со РАМН.2015(106).С.67-73.
27. Ромакина В. В., Жиров И. В., Насонова С. Н., Засеева А. В., Кочетов А. Г., Лянг О. В., Терещенко С. Н. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 2018;58(1):66–71.
28. Соколова Л.К.и друг. Сахарный диабет и атеросклероз: эпигенетические механизмы патогенеза. Обзор литературы.// Український кардіологічний журнал №6/2017.-С.-104-117.
29. Семенов А.В., Останкова Ю.В., Файзуллаев Х.Н., Казакова Е.И. и др. Кольцевая ковалентно замкнутая ДНК ВГВ как маркер распространенности оккультного гепатита В у пациентов с ВГВ, ВГД и ВГС инфекцией в Узбе-кистане // Журн. ми кробиол. 2016. № 5. С. 43–49.
30. Сравнительный анализ аллелей гена интерлейкина-28В у пациентов при хроническом гепатите С и его сочетании с ВИЧ-инфекцией / В.Х. Фазылов, Э.Р. Манапова, С.В. Ткачева [и др.] // Казанский медицинский журнал. 2013. Т. ХСІV, № 3. С. 316-320.
31. Федоров, А. В. Современные методы модулирования и визуализация эндогенных микроРНК / А. В. Федоров, А. А. Костарева // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. - 2012. - № 5. - С. 77-81.
32. Федоров, А. В. Перспективы использования микроРНК в качестве биомаркера ишемического повреждения миокарда / А. В. Федоров, А. А. Костарева, М. М. Галагудза, С. М. Минасян, Д. И. Курапеев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2012. -Т. 11, № 3 (43). - С. 69-75
33. Хазанов А.И. Гепатоцеллюлярная карцинома / А. И. Хазанов // Гастроэнте-рология и гепатология: пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011. С. 759-766.

34. Шадрин В.О., Досенко В.Е. МикроРНК как диагностические биомаркеры поражения печени при Эпштейн–Барр вирусных гепатитах у детей. Современная педиатрия 1(65)/2015.
35. Ющук Н.Д., Малов С.И. и другие. Исследование сывороточной микроРНК-122 при гепатите С и ассоциированной с ним гепатоцеллюлярной карциноме//Вестник РАМН. — 2019. — Т.74. — №6. — С. 388–395
36. Юсупов А.Х., Алиев Ш.Р., и друг. Циркуляцияловчи микроРНК-199А нинг сурункали вирусли гепатитларда экспрессияси ва ахамияти.// Научно-практический журнал ООО «RE-HEALTH» 2020 №4 -С.375-379.
- 36а.Юсупов Ш.Р., Аитов К.А., Савилов Е.Д., Абдуллаева Д.К., Умиров С.Э. Этиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов в хорезмской области узбекистана. *Байкальский медицинский журнал*. 2023;2(2):37-44. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-2-37-44>
- 337.Якупова Ф.М., Гарипова Р.В., Гилмуллина Ф.С., Созинова Ю.М., Загидов М.М. Вирусные гепатиты В и С как профессиональные заболевания. Медицинский вестник Юга России. 2022;13(4):39- 44. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-4-39-44>
38. Жумаева З. К. Вирусный гепатит В современные взгляды, диагностика и лечение. Doktor axborotnomasi 2024, №2 (140-146). <https://www.sammu.uz/ru/article/4055>
39. Akeno N., Blackard J.T., Tomer Y. HCV E2 protein binds directly to thyroid cells and induces IL-8 production: A new mechanism for HCV induced thyroid autoimmunity // Journal of autoimmunity. - 2008. - Vol. 31, N4. - P. 339344.
40. Aliyev Sh.R., Abdullayev U.V. Expression of Circulating Microma-199a and Microma-155 in Chronic Viral Hepatitis B and Chronic Viral Hepatitis C //International Journal of Integrative and Modern Medicine/n Volume 2, Issue 10, 2024. <https://medicaljournals.eu/index.php/IJIMM/article/view/1046/1027>

41. Almeida M.I., Reis R.M., Calin G.A. MicroRNA history: Discovery, recent applications, and next frontiers // *Mutat. Res. - Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* 2011. Vol. 717, № 1-2. P. 1-8.
42. Axtell M.J., Westholm J.O., Lai E.C. Vive la difference: biogenesis and evolution of microRNAs in plants and animals. // *Genome Biol. BioMed Central*, 2011. Vol. 12, № 4. P.221.
43. Ambros V. The functions of animal microRNAs // *Nature*. 2004. Vol. 431, № 7006. P. 350-355.
44. Bartel D.P., Chen C.-Z. Micromanagers of gene expression: the potentially widespread influence of metazoan microRNAs // *Nat. Rev. Genet.* 2004. Vol. 5, № 5. P. 396-400.
45. Bartel D P. Metazoan MicroRNAs // *Cell*. 2018. Vol. 173.
46. Bartholomeusz A, Schaefer S. Hepatitis B virus genotypes: comparison of genotyping methods. *Rev Med Virol.* 2004 Jan- Feb;14(1):3-16. doi: 10.1002/rmv.400.
47. Bala S., Tilahun Y., Taha O., Alao H., Kodys K., CatalanoD., Szabo G. Increased microRNA-155 expression in the serum and peripheral monocytes in chronic HCV infection // *J Transl Med.* 2012. - Jul 30;10:151. doi: 10.1186/1479-5876-10-151.
48. Bendinelli M., Vatteroni M.L., Maggi F., Pistello M. Hepatitis C virus: biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description and diagnosis // In: *Viral hepatitis: diagnosis, therapy, and prevention* / Ed.: S. Specter. – Humana Press, 1999. – P. 65–127.
49. Buermans H. P., Ariyurek Y., van Ommen G., den Dunnen J. T., 't Hoen PA. New methods for next generation sequencing based microRNA expression profiling (англ.) // [BMC Genomics](#) (англ.)[русск.](#) : journal. — 2010. — December (vol. 11). — P. 716.
50. Byron S.A. et al. Translating RNA sequencing into clinical diagnostics: opportunities and challenges // *Nat. Rev. Genet.* 2016. Vol. 17, № 5. P. 257-271.

51. Dragomir M.P., Knutsen E., Calin G.A. Classical and noncanonical functions of miRNAs in cancers. *Trends Genet* 2022; 38(4): 379– 394. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.10.002>.

.

52. Cermelli S. Circulating microRNAs in patients with chronic hepatitis C and non@alcoholic fatty liver disease / S. Cermelli, A. Ruggieri, J. A. Marrero // *PLoS One* 6. — 2011. — e23937. Gao B. and Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new the@ rapeutic targets / B. Gao // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 141. —P. 1572—1585.

53. *Chen C., Ridzon D. A., Broomer A. J., Zhou Z., Lee D. H., Nguyen J. T., Barbisin M., Xu N. L., Mahuvakar V. R., Andersen M. R., Lao K. Q., Livak K. J., Guegler K. J.* Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT- 2005. — Vol. 33, no. 20. — P. e179.

53a. Chomczynski P., Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. // *Anal. Biochem*. 1987. Vol. 162, № 1. P. 156-159.

54. *Choi W. Y., Giraldez A. J., Schier A. F.* Target protectors reveal dampening and balancing of Nodal agonist and antagonist by miR-430 (англ.)// *Science : journal*. — 2007. — October (vol. 318, no. 5848). — P. 271—274.

55. Chang C.C., Lin C.C., Hsieh W.L., Lai H.W., Tsai C.H., Cheng Y.W. MicroRNA expression profiling in PBMCs: a potential diagnostic biomarker of chronic hepatitis C // *Dis Markers*. 2014;2014:367157. doi: 10.1155/2014/367157. Epub 2014 Nov 18.

56. Circulating microRNAs in exosomes indicate hepatocyte injury and inflammation in alcoholic, drug@induced, and inflammatory liver dis@ eases / Bala S., Petrasek J., Mundkur S. [et al.] // *Hepatology*. — 2012. — Vol. 56. — P. 1946—1957.

57. Circulating microRNAs: molecular microsensors in gastrointestinal cancer / Blanco-Calvo M., Calvo L., Figueroa A. [et al.] // *Sensors* (Basel). — 2012. — Vol. 12. — P. 9349—9362.
58. Conrad K.D., Niepmann M. The role of microRNAs in hepatitis C virus RNA replication // *Arch Virol.* – 2014. – May 159(5). - P.849-862.
59. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C / C. Hézode, F. Roudot-Thoraval, S. Nguyen [et al.] // *Hepatology*. 2005. N 42.P. 63-71.
60. Di Bisceglie A.M. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma / A.M. Di Bisceglie // *Hepatology*. 1997. 26.P. 34-38.
61. Dirkx E., Gladka M.M., Philippen L.E. et al. Nfat and miR-25 cooperate to reactivate the transcription factor Hand2 in heart failure. *Nat Cell Biol* 2013;15 (11):1282–1293. DOI: 10.1038/ncb2866.
62. Dewdney B, Trollope A, Moxon J, Thomas Manapurathe D, Biro E, Golledge J. Circulating MicroRNAs as Biomarkers for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Mar;27(3):522-530
63. Effect of treatment with peginterferon or interferon alpha-2b and ribavirin on steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C /T. Poynard , V. Ratziu J. McHutchison [et al.] // *Albrecht JHepatology*. 2003. N 38. P. 75-85.
- 63a. El-Khoury V. et al. Assessing cellular and circulating miRNA recovery: the impact of the RNA isolation method and the quantity of input material // *Sci. Rep.* / ed. Carter D.R.F. 2016. Vol. 6, № 1. P. 19529.
64. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression /H.H. Thein , Q. Yi , G.J. Dore , M.D. Kohn // *Hepatology* 2008. N 48(2).P. 418-31.
65. Fattovich G. Natural history of hepatitis B / G. Fattovich // *J Hepatol*. 2003. N 39, Suppl 1. P. 50–8.
66. Fletcher N.F. Hepatitis C virus and the brain / N.F. Fletcher, J.A. McKeating // *J Viral Hepat*. 2012. N 19(5).P. 301–6.

67. Flynt A. S., Li N., Thatcher E. J., Solnica-Krezel L., Patton J. G. Zebrafish miR-214 modulates Hedgehog signaling to specify muscle cell fate (англ.) // [Nat. Genet.](#) : journal. — 2007. — February (vol. 39, no. 2). — P. 259—263.
68. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus / D.L. Thomas, C.L.Thio , M.P. Martin [et al.] // Nature. 2009. N 461. P. 798-801.
69. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study / A. Rauch, Z. Kutalik, P. Des-combes [et al.] // Gastroenterology. 2010. N 138. P. 1338-1345.
70. Grek M., Piekarska A., Bartkowiak J., Fendler W. et al. Coordinated increase of miRNA-155 and miRNA-196b expression correlates with the detection of the antigenomic strand of hepatitis C virus in peripheral blood mononuclear cells //Int J Mol Med. 2011. - Nov;28(5):875-80. doi: 10.3892/ijmm.2011.748. Epub 2011 Jul 12.
71. Gyongyi Szabo Shashi Bala. MicroRNAs in liver disease // Nat Rev Gastroenterol Hepatology. 2013.-September;10(9): 542-552. doi:10.1038/nrgastro.2013.87.
72. Gupta A., Nagilla P., Le H. S., Bunney C., Zych C., Thalamuthu A., Bar-Joseph Z., Mathavan S., Ayyavoo V. Comparative expression profile of miRNA and mRNA in primary peripheral blood mononuclear cells infected with human immunodeficiency virus (HIV-1) (англ.) // Mammano, Fabrizio. — 2011. — Vol. 6, no. 7. — P. e22730.
73. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // Lancet. 2012. N 380.P. 2095-2128.
74. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection/ World Health Organization, 2014. 122p.
75. Gang Li., Guohong Cai., Demin Li., Wen Yin. MicroRNAs and liver disease: viral hepatitis, liver fibrosis and hepatocellular carcinoma //Postgrad Med J. -2014. - 90. - P.106-112.

76. Ge J, Huang Z., Liu H, Chen J., Xie Z. et al. Lower Expression of MicroRNA-155 Contributes to Dysfunction of Natural Killer Cells in Patients with Chronic Hepatitis B //Front Immunol. 2017.- Sep;22;8:1173. doi:10.3389/fimmu.2017.01173. eCollection 2017.
- 77.. Genomewide microRNA down@regulation as a negative feedback mechanism in the early phases of liver regeneration / Shu J., Kren B. T., Xia Z. [et al.] // Hepatology. — 2011. — Vol. 54. — P. 609—619.
- 78.. Genomewide microRNA down@regulation as a negative feedback mechanism in the early phases of liver regeneration / Shu J., Kren B. T., Xia Z. [et al.] // Hepatology. — 2011. — Vol. 54. — P. 609—619.
79. Goncalves B.d.S., Meadows A., Pereira D.G., Puri R., Pillai S.S. Insight into the inter-organ crosstalk and prognostic role of liver-derived micrnas in metabolic disease progression. Biomedicines 2023; 11(6): 1597. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061597>.
80. Griffiths-Jones S., Saini H. K., van Dongen S., Enright A. J. miRBase: tools for microRNA genomics (англ.) // [Nucleic Acids Res.](#) (англ.)[русск.](#) : journal. — 2008. — January (vol. 36, no. Database issue). — P. D154—8.
81. HCV genotype 3: an independent predictor of fibrosis progression in chronic hepatitis C / S. De Nicola, A. Aghemo, M.G. Rumi, M.Colombo // J He-patol 2009. N 51 (5). P. 964—966.
82. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV / F. Kanwal, J.R. Kramer, J. Ilyas, Z. Duan, H.B. El-Serag //Hepatology. 2014. N 60(1). P. 98- 105.
83. Hepatitis C and hepatic steatosis / J.H. Patel, J.F. Cobbold, H.C. Thomas, S.D. Taylor-Robinson // QJM. 2010. N 103(5).P. 293—303.
84. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis / A.I. Gomaa, S.A. Khan, M.B. Toledano, I. Waked, S.D. Taylor-Robinson // World J Gastroenterol. 2008. N 14. P. 4300-8.

85. Hrabec P. Evidence for human leukocyte antigen heterozygote advantage against hepatitis C virus infection/ P. Hrabec, C. Kuiken, K. Yusim // *Hepatology*. 2007. N 46. P. 1713-21.
86. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C /L. Fartoux, O. Chazouillères, D. Wendum [et al.] // *Hepatology*. 2005. N 41 (1). P. 82—87.
87. Jennifer Louten., Michael Beach., Kristina Palermino., Maria Weeks., Gabrielle Holenstein. MicroRNAs Expressed during Viral Infection: Biomarker Potential and Therapeutic Considerations // *Biomarker Insights*. – 2015. - 10(S4). - P.25-52.
88. Ji X., Takahashi R., Hiura Y. et al. Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury. *Clin. Chem*. 2009. 55 (11). P. 1944 -1949.
- 88a. Jiao X., Fan Z., Chen H., He P., Li Y., Zhang Q., Ke C. Serum and exosomal miR-122 and miR-199a as a biomarker to predict therapeutic efficacy of hepatitis C patients // *J Med Virol*. 2017 Sep;89(9):1597-1605. doi: 10.1002/jmv.24829. Epub 2017 May 29.
89. Kaur H., Arora A., Wengel J., Maiti S., Arora A., Wengel J., Maiti S. Thermodynamic, Counterion, and Hydration Effects for the Incorporation of Locked Nucleic Acid Nucleotides into DNA Duplexes (англ.) // *Biochemistry : journal*. — 2006. — Vol. 45, no. 23. — P. 7347—7355.
- 89a. Keller A. et al. Stable serum miRNA profiles as potential tool for non-invasive lung cancer diagnosis // *RNA Biol*. 2011. Vol. 8, № 3. P. 506-516.
- 89b. Keller A. et al. Sources to variability in circulating human miRNA signatures // *RNA Biol*. 2017. Vol. 14, № 12. P. 1791-1798.
90. Kong W., He L., Coppola M. et al. MicroRNA-155 regulates cell survival, growth, and chemosensitivity by targeting FOXO3a in breast cancer. *J Biol Chem* 2010;285(23):17869–79. PMID: 20371610. DOI: 10.1074/jbc.M110.101055
- 90a. Kim Y.-K.K. et al. Short Structured RNAs with Low GC Content Are Selectively Lost during Extraction from a Small Number of Cells // *Mol. Cell*. 2012. Vol. 46, № 6. P. 893-895.

91. Kozomara A., Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. // *Nucleic Acids Res.* 2014. Vol. 42, № Database issue. P. D68-73.
- 91a. Kenneth J. Livak and Thomas D. Schmittgen. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ Method // *METHODS* 25, 2001, 402-408
92. Kloosterman W.P., Plasterk R.H.A. The Diverse Functions of MicroRNAs in Animal Development and Disease // *Dev. Cell.* Elsevier Inc, 2006. Vol. 11, № 4. P. 441-450.
93. Kloosterman W. P., Wienholds E., Ketting R. F., Plasterk R. H. Substrate requirements for let-7 function in the developing zebrafish embryo (англ.) // [Nucleic Acids Res.](#) (англ.)[русск.](#) : journal. — 2004. — Vol. 32, no. 21. — P. 6284—6291.
94. Kloosterman W. P., Lagendijk A. K., Ketting R. F., Moulton J. D., Plasterk R. H. Targeted inhibition of miRNA maturation with morpholinos reveals a role for miR-375 in pancreatic islet development (англ.) // [PLoS Biol.](#) : journal.-2007. - August (vol. 5, no. 8). — P. e203. .
95. Kramvis A, Kew MC. Relationship of genotypes of hepatitis B virus to mutations, disease progression and response to antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2005 Sep;12(5):456-64. doi: 10.1111/j.1365- 2893.
96. Lagendijk A. K., Moulton J. D., Bakkers J. Revealing details: whole mount microRNA in situ hybridization protocol for zebrafish embryos and adult tissues (англ.) // *Bio Open* : journal. — 2012.
- 96a. Langevin S.A. et al. Peregrine: a rapid and unbiased method to produce strand-specific RNA- Seq libraries from small quantities of starting material // *RNA Biol.* 2013. Vol. 10, № 4. P. 502-515.
97. Lau N.C. et al. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. // *Science.* American Association for the Advancement of Science, 125 2001. Vol. 294, № 5543. P. 858-862.

- 97a. Laurent L.C. et al. Meeting report: Discussions and preliminary findings on extracellular RNA measurement methods from laboratories in the NIH Extracellular RNA Communication Consortium // J. Extracell. Vesicles. 2015. Vol. 4, № 1.
98. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. Cell. 1993. V. 75. No. 5. P.843-854.
99. Lee R.C. et al. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*. // Science. American Association for the Advancement of Science, 2001. Vol. 294, № 5543. P. 862-864
100. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study / M. Wiese, F. Berr, M. Lafrenz, H. Porst, U. Oesen // Hepatology. 2000. N 32. P. 91-96.
101. Liu C. G., Calin G. A., Volinia S., Croce C. M. MicroRNA expression profiling using microarrays (англ.) // [Nat Protoc](#) (англ.)[русск.](#) : journal. — 2008. — Vol. 3, no. 4. — P. 563—578.
102. Macdonald A., Harris M. Hepatitis C virus NS5A: tales of a promiscuous protein // The journal of general virology. - 2004. - Vol. 85, N9. - P. 2485-2502.
- 102a. 533. Max K.E.A. et al. Human plasma and serum extracellular small RNA reference profiles and their
103. Meister G., Landthaler M., Dorsett Y., Tuschl T. Sequence-specific inhibition of microRNA- and siRNA-induced RNA silencing (англ.) // RNA : journal. — 2004. — March (vol. 10, no. 3). — P. 544—550.
104. Micallef J.M. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies / J.M. Micallef, J.M. Kaldor and G.J. Dore // Journal of Viral Hepatitis. 2006. N 13(1).P. 34-41.
- 104a. Chomczynski P., Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. // Anal. Biochem. 1987. Vol. 162, № 1. P. 156-159.

105. Miller R.H., Purcell R.H. Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups (non-A, non-B hepatitis/potyvirus/carmovirus/ picornavirus/ alphavirus) // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – V. 87. –P. 2057–2061.
106. Mick E, Shah R, Tanriverdi K, et al. Stroke and Circulating Extracellular RNAs. *Stroke*. 2017 Apr;48(4):828-834. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015140. Epub 2017 Mar 13.
107. MicroRNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis / Roderburg C., Urban G. W., Bettermann K. [et al.]// *Hepatology*. — 2011. — Vol. 53. — P. 209—218.
108. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer / Meng F., Henson R., Wehber Janek H. [et al.] // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 133. — P. 647—658.
109. Mraz M., Malinova K., Mayer J., Pospisilova S. MicroRNA isolation and stability in stored RNA samples (англ.) // [Biochem. Biophys. Res. Commun.](#) (англ.) [русск.](#) : journal. — 2009. — December (vol. 390, no. 1). — P. 1—4.
- 109a. Murakami Y., Aly H.H., Tajima A., Inoue I., Shimotohno K. Regulation of the hepatitis C virus genome replication by miR-199a // *J Hepatol*. 2009 Mar;50(3):453-60. doi: 10.1016/j.jhep.2008.06.010. Epub 2008 Jul 9.
110. Nam S., Li M., Choi K., Balch C., Kim S., Nephew K. P. MicroRNA and mRNA integrated analysis (MMIA): a web tool for examining biological functions of microRNA expression (англ.) // [Nucleic Acids Res.](#) (англ.) [русск.](#) : journal. — 2009. — July (vol. 37, no. Web Server issue). — P. W356—62.
111. Negro F. Hepatitis C virus-induced steatosis: an overview / F. Negro // *Dig Dis*. 2010. N 28(1).P. 294–99.
112. Nielsen J. A., Lau P., Maric D., Barker J. L., Hudson L. D. Integrating microRNA and mRNA expression profiles of neuronal progenitors to identify

regulatory networks underlying the onset of cortical neurogenesis (англ.) // BMC Neurosci : journal. — 2009. — Vol. 10. — P. 98.

113. Poordad F., McCone J. Jr., Bacon B.R., et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1infection // N. Engl. J. Med. – 2011. – N 364 (13). – P. 1195–206.

114. Poynard T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups / T. Poynard, P. Bedossa, P. Opolon // Lancet. 1997. N 349. P. 825–832.

115. [Рогаев е.И.](#), [Боринская С.А.](#), [Исламгулов Д.В.](#), [Григоренко А.П.](#) Микрорнк человека в норме и патологии// МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ.- Том: 42:№ [5](#) .- 2008.-С. 751-764

116. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study / S.D. Ryder, W.L. Irving, D.A. Jones [et al.] // Gut. 2004. N 53. P. 451-455

117. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography/ R. Masuzaki, R. Tateishi, H. Yoshida [et al.] // Hepatology. 2009. N 49. P. 1954-1961.

118. Plaisance-Bonstaff K., Renne R. Viral miRNAs // Methods Mol Biol.. — 2011. — T. 721. — C. 43—66.

118a. . Laurent L.C. et al. Meeting report: Discussions and preliminary findings on extracellular RNA measurement methods from laboratories in the NIH Extracellular RNA Communication Consortium // J. Extracell. Vesicles. 2015. Vol. 4, № 1.

119. Rantala M. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review / M. Rantala, M.J. Van de Laar // Euro Surveill. 2008. N 13 (21). P. 1-8.

120. Qiu Z., Dai Y. Roadmap of miR-122-related clinical application from bench to bedside //Expert Opin Investig Drugs. - 2014.-Mar. 23(3). P.347-355.

121. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C/T. Poynard, V. Ratziu, Y. Benhamou [et al.] // J Hepatol. 2001. N 34.P. 730-9.

122. Reed E.R., Latourelle J.C., Bockholt J.H. et al. (2017) MicroRNAs in CSF as prodromal biomarkers for Huntington disease in the PREDICT-HD study. *Neurology*, Dec. 27 [Epub. ahead of print].
123. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours/ M. Danta, D. Brown, S. Bhagani [et al.] // *Aids*. 2007. N 21. P. 983-91
124. Reinhart B.J. et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. // *Nature*. 2000. Vol. 403, № 6772. P. 901-906.
125. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level / C.J. Chen, H.I. Yang, J. Su [et al.] // *JAMA*. 2006. N 1. P. 65-73.
126. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression: a systematic review and meta-analysis/ A. Probst, T. Dang, M. Bochud [et al.] // *Journal of Viral Hepatitis*. 2011. N 18(11). P. 745-759.
127. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: a systematic review/ K.A. Gebo, H.F. Herlong, M.S. Torbenson [et al.] // *Hepatology*. 2002. N 36(5), suppl 1. P. 161-72.
128. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2007 Jan 7;13(1):14-21.
129. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients/ J. Westin, H. Nordlinder, M. Lagging [et al.] // *J Hepatol*. 2002. N 37. P. 837—842.
130. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way/L. Rubbia-Brandt, P. Fabris, S. Paganin [et al.] // *Gut*. 2004. N 53 (3). P. 406 – 412.
131. Song G., Jia H., Xu H., Liu W. et al. Studying the association of microRNA-210 level with chronic hepatitis B progression // *J Viral Hepat*. - 2014. - Apr. 21(4). P.272-280.
132. Suzuki R., Sakamoto S., Tsutsumi T. et al. Molecular determinants for subcellular localization of hepatitis C virus core protein // *J.Virol*. - 2005. - Vol. 79, N2.-P. 1271-1281.

133. Shingara J., Keiger K., Shelton J., Laosinchai-Wolf W., Powers P., Conrad R., Brown D., Labourier E. An optimized isolation and labeling platform for accurate microRNA expression profiling (англ.) // RNA : journal. — 2005. — September (vol. 11, no. 9). — P. 1461—1470.
134. Tang W., Yu F., Yao H. et al. MiR-27a regulates endothelial differentiation of breast cancer stem like cells. *Oncogene* 2014;33(20):2629–38. PMID: 23752185. DOI: 10.1038/onc.2013.214
135. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients / A. Sangiovanni, G.M. Prati, P. Fasani [et al.] // *Hepatology*. 2006. N 43. P. 1303-10.
136. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference / A. Hatzakis, S. Wait, J. Bruix [et al.] // *J Viral Hepat.* 2011. N 18, suppl 1. P. 1-16.
137. Tran T.T. Hepatitis B: epidemiology and natural history / T.T. Tran, P. Martin // *Clin Liver Dis.* 2004. N 8. P. 255–66.
- 137a. Turchinovich A. et al. Capture and Amplification by Tailing and Switching (CATS). An ultrasensitive ligation-independent method for generation of DNA libraries for deep sequencing from picogram amounts of DNA and RNA. // *RNA Biol.* 2014. Vol. 11, № 7. P. 817-828.
138. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan / C.E. Stevens, R.P. Beasley, J. Tsui, W.C. Lee // *N Engl J Med.* 1975. N 292. P. 771-4.
139. Viral load as predictor of mortality from hepatocellular carcinoma and chronic liver disease in chronic hepatitis B infection/ G. Chen, W.Y. Lin, F.M. Shen [et al.] // *J Hepatol.* 2005. N 42, suppl 2. P. 173.
140. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Wu F, Ping J, Ming L. Identification of microRNAs as diagnostic biomarkers for acute myocardial infarction in Asian populations: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(24):e7173.

141. Wasley A. Surveillance for acute viral hepatitis--United States / A. Was-ley, S. Grytdal, K. Gallagher: Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // MMWR Surveill Summ. 2008. N 57. P. 1-24.
142. Wang X., He Y., Mackowiak B., Gao B. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. Gut 2021; 70(4): 784 – 795. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322526>.
143. Weber F. Interaction of hepatitis C virus with the type I interferon system // World journal of gastroenterology. - 2007. - Vol. 13, N36. - P. 4818-4823.
144. Wolk B., Grenon C., Ivashkina N. et al. Stable human lymphoblastoid cell lines constitutively expressing hepatitis C virus proteins // The journal of general virology. - 2005. - Vol. 86, N6. - P. 1737-1746
145. Yan H1, Ma F, Zhang Y, Wang C, Qiu D, Zhou K, Hua Y, Li Y. miRNAs as biomarkers for diagnosis of heart failure: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017 Jun;96(22):e6825.
146. Yao Z.Q., Nguyen D.T., Hiotellis A.I., Hahn Y.S. Hepatitis C virus core protein inhibits human T lymphocyte responses by a complement-dependent regulatory pathway // Journal of Immunology. - 2001. - Vol. 167, N9. - P. 5264-5272.
147. You Y., Moreira B. G., Behlke M. A., Owczarzy R. Design of LNA probes that improve mismatch discrimination (англ.) // [Nucleic Acids Res](#) (англ.)[русск.](#) : journal. — 2006. — Vol. 34, no. 8. — P. e60.
148. Zheng H., Fu R., Wang J. T., Liu Q., Chen H., Jiang S. W. Advances in the Techniques for the Prediction of microRNA Targets (англ.) // Int J Mol Sci. : journal. — 2013. — April (vol. 14, no. 4). — P. 8179—8187.
149. Zheng Y., Chen X., Lu T., Lin Z., Liu C., Yuan D., Yuan C. miR-871-5p/PGC1 α regulates aging-induced lipid deposition in hepatocytes through fatty acid β -oxidation. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2023; 2023: glad185, <https://doi.org/10.1093/gerona/glad185>.
150. Geiss G.K. et al. Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe160 pairs // Nat. Biotechnol. 2008. Vol. 26, № 3. P. 317-325.

151. Castoldi M. et al. A sensitive array for microRNA expression profiling (miChip) based on locked nucleic acids (LNA). // RNA. 2006. Vol. 12, № 5. P. 913-920.

MUNDARIJA

QISQARTMALAR RO'YXATI.....	3
SO'Z BOSHI.....	4
I BOB. Surunkali virusli hepatitlarning zamonaviy muammolari.....	7
1.1. Hepatit B (HBV) virusi.....	11
1.1.1. Hepatit B (HBV), tuzilishi va hayot faoliyati.....	12
1.1.2. Hepatit B virusining mutatsion o'zgaruvchanligi.....	17
1.1.3. HBV epidemiologiyasi, davolash, profilaktikasi.....	22
1.2. Hepatit C (HBV) virusi	25
1.2.1. HCV virusining tuzilishi va hayot faoliyati.....	27
1.2.2. Hepatit C virusining mutatsion o'zgaruvchanligi.....	31
1.2.3. HCV epidemiologiyasi, davolash, profilaktikasi.....	36
1.3. Surunkali virusli hepatitlarning zamonaviy laboratoriya diagnostikasi.....	39
II BOB. MikroRNK larning molekulyar biologik asoslari inson hujayra-	
larida uchrashi, biogenezi va funksiyasining o'ziga xos xususiyati.....	48
2.1. MikroRNK ning paydo bo'lish mexanizmlari.....	49
2.2. MikroRNKning regulyatorlik mexanizmlari.....	51
2.3. Zamonaviy bilim va yondashuvlarning hujayradan tashqari va qondagi mikroRNKlarini o'rganishning yetishmasligi	53
2.4. MikroRNK ning kasalliklar rivojlanishiga ta'siri.....	54
2.5. Virusli infeksiyalarning rivojlanishida mikroRNK larning roli.....	59
3.6. MikroRNK aniqlashda tadqiqot usullari.....	63
2.6.1.Qondan mikroRNKni ajratib olish usullari.....	65
2.6.2. MikroRNK kontsentratsiyasini aniqlash usullari.....	68
III. BOB. TADQIQOT MATERIALLARI VA USULLARI.....	71
3.1.O'tkazilgan tadqiqotlarning ko'lami, tabiati va usullari	71
3.2. MikroRNK ni aniqlash, molekulyar genetik usullar.....	75
3.2.1. Qon namunalaridan plazmani ajratib olish.....	76
3.2.2. Bir fazali usul yordamida qon plazmasidan mikroRNK namunalarini	

olish.....	76
3.2.3. Kislotali fenol-xloroform bilan ekstraktsiya yordamida qon plazmasidan mikroRNK preparatlarini tayyorlash.....	77
3.2.4. RNK ning izopropanol bilan cho'ktirilishi.....	78
3.2.5. R-nishonlangan riboligonukleotidlarni tayyorlash va ular bilan ishlash.....	78
3.2.6. Teskari transkripsiya va miqdoriy real vaqtda PZR.....	79
3.2.7. Qon plazmasidagi mikroRNK profili ekspressiyasining aniqlash.....	80
3.3. Statistika tahlil.....	81
IV. TADQIQOTLARNING XUSUSIY QISMI	82
4.1. Umumiy klinik tadqiqotlar va olingan natijalar tahlili.....	83
4.2. Surunkali virusli (B, C) hepatitlarda biokimyoviy tadqiqotlar natijasi.....	84
4.3. Surunkali virusli hepatit (B, C) uchun virus yuklanishlari.....	87
4.4. Surunkali virusli hepatit B va C da mikroRNK-155, mikroRNK-199a ning ekspressiyasi va uning tahlili.....	89
XOTIMA.....	92
FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR.....	96