

**ЖИГАР ЦИРРОЗИ РИВОЖЛАНИШИДА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК
МАЪЛУМОТЛАРНИНГ ТАШХИСИЙ АХАМИЯТИ.**

Адабиётлар шархи.

Равзатов Жасурбек Бахромович.

Андижон давлат тиббиёт институти оилавий шифокорларни тайёрлаш кафедраси PhD,
ассистенти.

Акбарова Саида Бахтиёровна.

Андижон давлат тиббиёт институти нормал физиология кафедраси PhD, ассистенти.

Аннотация: Жигар циррозит билан оғриган беморларнинг жисмоний муаммолари таннархи юқори бўлган муолажаларни талаб қилади ва, афсуски, уларнинг аксарияти бундай даволанишни қоплаш учун етарли даражада даромадга эга эмас. Америка Қўшма Штатларида ЖЦ нинг тиббий муолажалар, касалхонага ётқизишлар ва иш вақтини йўқотиш каби билвосита харажатларни ўз ичига олган маблағлар 2 миллиард доллардан ортиқни ташкил этади.

Калит сўзлар: Жигар циррози (ЖЦ), портал гипертензия, гепатит В, С, генлар полиморфизми, TGF-β1, цитохром-С.

Жигар циррози (ЖЦ) диффуз жараён ҳисобланиб, аъзода фиброз ва унинг меъёрий тузилмасининг бузилиши ҳамда регенерация тугунчалари ҳосил бўлиши билан кечади [1]. Касаллик турли кучайиб борувчи компенсация ва декомпенсацияга ўтиб, портал гипертензия шаклланади [2]. Кейинроқ у ривожланиб бориб, турли хил патофизиологик механизмлар юзага келишига сабаб бўлади. Ушбу патофизиологик ўзгаришлар ЖЦ асоратлари, хусусан асцит, кенгайган қизилўнгач ва ошқозон веналаридан қон кетиши, жигар энцефалопатияси, гепаторенал синдром, юзага келади [3]. Шуни таъкидлаш лозимки, қайд этилган патофизиологик жараёнларнинг босқичма-босқич ривожланиши ЖЦ нинг этиологик омилига, яшаш шароитига, беморнинг нутритив ҳолатига ва касаллик ривожланишида эҳтимолий аҳамияти бўлган қатор генлар полиморфизмига боғлиқ бўлиши мумкин. ЖЦ касалланиш ва ўлимнинг асосий сабабларидан бири ҳисобланиб, жаҳондаги жами ўлимнинг 2,4% ни ташкил этади [4].

ЖЦ аниқланган беморлар ёши ва жинси ҳисобга олинган ҳолда 1990-2017 йиллар оралиғида 195 мамлакат ва ҳудудларда ўтказилган “Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study” эпидемиологик тадқиқот маълумотларида куйидагилар аниқланган. 2017 йилда дунёда 112 млн компенсация ва 10,6 млн декомпенсация босқичидаги ЖЦ мавжуд беморлар аниқланган. Бу 1990 йилга нисбатан (мос равишда 65,9 ва 5,20 млн) беморлар сонининг кескин ошганлигидан далолат беради. Касалликнинг компенсация босқичидаги ёшга нисбатан беморлар сони ҳар 100 000 аҳолига 1990 йилда 1354,4 га тенг бўлган бўлса, 2017 йилга келиб бу кўрсаткичлар 1395,0 га этган [5]. Декомпенсация босқичидаги беморлар сони эса ҳар 100 000 аҳолига 1990 йилда 110,6 дан 2017 йилда 132,5 кишига ошган. Гендер фарқлар ўрганилганда 2017 йилда эркакларда касалликнинг компенсация босқичи 58,8%, декомпенсация босқичи 60,3% ҳолларда қайд этилган. Бу рақамлар ЖЦ билан кўпроқ эркаклар касалланишини тасдиқлайди. 2021 йилги маълумотларга кўра, Республикамизда ҳар 1000 кишига 5-6 та ЖЦ га чалинган беморлар тўғри келади.

Сўнги йиллардаги тадқиқотларда ЖЦ нинг этиологиясини ҳисобга олган ҳолда касалликнинг тарқалиши тўғрисида ҳам статистик маълумотлар мавжуд. Жаҳондаги 86 мамлакат ва ҳудудларда ўтказилган ҳамда жами 1376503 нафар ЖЦ билан касалланган беморлардан иборат 520 та тадқиқотни (кузатувлар 2021 йил 1 августгача олиб борилган) ўз ичига қамраб олган тизимли таҳлилда бутун дунё бўйлаб аниқланган беморларнинг 42% да сурункали гепатит В ва 21% гепатит С инфекцияси мавжудлиги кўрсатилган.

Қатор адабиётларда ЖЦ ривожланишида генлар ва уларнинг полиморфизми ўртасида боғлиқлик мавжудлиги келтирилган. Хусусан, гепатит С вируси негизида ривожланган ЖЦ да $\beta 1$ -трансформацияловчи ўсиш омили (TGF- $\beta 1$) орасида боғлиқлик борлиги кўрсатилган. Ўтказилган 8 та мақола таҳлилнинг 5 тасида гепатит С вируси ва гепатоцеллюляр карцинома негизида ривожланган ЖЦ аниқланган беморларда TGF- $\beta 1$ нинг юқори кўрсаткичлари қайд этилган.

Ўрмонсимон диаграмма ёрдамида ўтказилган таҳлилда TGF- $\beta 1$ полиморфизми ва унинг даражаларининг жигар циррози ва гепатит С билан касалланиш хавфига статистик жиҳатдан муҳим таъсир этиши аниқланган [6]. Бунда имкониятлар нисбати 0,65 ва хавф нисбати 0,76 ни ташкил этган. Гетерогенлик синовида имкониятлар нисбати ва хавф нисбати мос равишда 94% ва 95% га тенг бўлиб, юқори даражадаги гетерогенлик кузатилган. Умумий таъсир ҳар иккала кўрсаткич учун ҳам ($p < 0,01$) ишончли бўлган. Олинган натижалардан келиб чиқиб, муаллифлар ЖЦ ва гепатит С учун профилактика ва даволаш тамойилларини яратишда TGF- $\beta 1$ генлари полиморфизмини ҳисобга олиш зарур деган хулосага келишган [7]. Лекин ўзбек миллатига мансуб гепатит С оқибатида юзага келган ЖЦ га чалинган беморларда TGF- $\beta 1$ гени полиморфизмининг учраши ва касаллик ривожланишидаги аҳамияти ҳозирга қадар ўрганилмаган.

Jin-Lian Jiang, Jiang-Fu Qian ва ҳаммуаллифлар 2022 йилда эълон қилинган мақолада цитохром P450 4V2 гени мутацияси ЖЦ билан боғлиқ беморларда ўрганишган. Ушбу гендаги мутациялар липид алмашинувида таъсир қилиши ва жигарнинг сурункали шикастланиши, фиброз ҳамда циррозга олиб келиш эҳтимоли борлигини кўрсатишган [8].

Ушбу нуқтаи назардан цитохром-С гени полиморфизмини ўзбек миллатига мансуб алкоғолли ЖЦ га чалинган беморларда ўрганиш маълум даражада илмий ва амалий аҳамиятга эга.

Россия Федерацияси Уфа шаҳридаги меҳнат тиббиёти ва инсон экологияси илмий-тадқиқот институтида жигарнинг токсик зарарланишини олдини олиш мақсадида оксидатив стрессга қарши қатор дорилардан фойдаланишган ҳамда гепатотоксик таъсирлар натижасида жигардаги ўзгаришларни молекуляр-генетик механизмлари ўрганилган. Муллифларнинг фикрича «гептор», «мексидол» ва оксиметилурацил дори воситалари супероксиддисмутаза-1 (SOD1) гени экспрессиясини камайтиради ҳамда жигардаги токсик таъсирлар натижасида юзага келган оксидатив стрессга сўндирувчи хусусиятга эга [9].

Маълумки, инсон организмда фаол хужайралар массасидан (йиғиндиси) иборат мушаклар, ички аъзолар, мия ва нерв толалари мавжуд. Ушбу гуруҳдан ёғ тўқималари истисно ҳисобланади. Фаол хужайралар массасини баҳолаш учун қулай ва тез аниқлаш усули биоимпедансометриядан фойдаланилади [10]. Унинг ёрдамида инсон нутритив ҳолати тўғрисида хулоса чиқарилади. Организмда фаол хужайралар массаси қанча кўп бўлса, ортиқча ёғ тўқималари организмдан тезкор бартараф этилади. Бу кўрсаткични баҳолаш ЖЦ да алоҳида аҳамиятга эга. Фаол хужайралар массасини меъёридан кам бўлиши метаболик жараёнларнинг сустлигини ва озиқ моддалар қабул қилиш рационини танқислигидан ёки

мувофиқлаштирилмаганлигидан далолат беради [11]. ЖЦ да ушбу кўрсаткичларни мувозанатга келтириш даволаш самарадорлигини баҳолашда етакчи аҳамиятга эга. [12] Жариков Ю. О. ва ҳаммуаллифлар ҳамда бошқа қатор муаллифларнинг таъкидлашларича, ЖЦ да фаол хужайралар массаси барча ҳолларда камайганлиги қайд этилган. Бу уларда овқатланиш рационали монанд эмаслигидан далолат беради. Беморларда ҳаёт сифати ва саломатлик кўрсаткичлари кескин ёмонлашган [13].

Ўтказилган таҳлил ЖЦ бутун дунёдаги барча мамлакатлар ва ҳудудларда кенг тарқалган касалликлардан бири эканлигини тасдиқлайди. Унга аксарият ҳолатларда вирусли гепатит олиб келса ҳам, спиртли ичимликларни суистеъмол қилиш натижасида юзага келадиган касалланиш ҳам етакчи ўринлардан бирини эгаллайди. Қатор тадқиқотларда ЖЦ ҳар хил этиологияларида турли хил генлар полиморфизми аҳамиятга эга эканлиги кўрсатилган. Шунингдек, ушбу патологик жараёнда монанд даволаш тамойилларини танлашда беморларнинг нутритив ҳолатлари муҳим ўрин тутиши тўғрисидаги тадқиқотлар мавжуд. Лекин ўзбек популяциясида яшаш ҳудудларидан келиб чиқиб (қишлоқ, туман ва шаҳар) турли хил ЖЦ ларида TGF- β 1, цитохром-С ва митохондриял супероксиддисмутаза генлари полиморфизмининг аҳамияти беморлар нутритив ҳолатлари ўрганилмаган.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Alberts CJ, Clifford GM, Georges D, Negro F, Lesi OA, Hutin YJ, de Martel C. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 724-735 DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00050-4
2. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* (2006) 44:217–31. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013
3. Hagström, H. et al. Risk of cancer in biopsy-proven alcohol-related liver disease: a population-based cohort study of 3,410 persons. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.005> (2021); N'Kontchou, G. et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 4, 1062–1068 (2006)
4. Huang, D.Q., Mathurin, P., Cortez-Pinto, H. et al. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 20, 37–49 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00688-6>
5. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 245-266 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
6. Jiang JL, Qian JF, Xiao DH, Liu X, Zhu F, Wang J, Xing ZX, Xu DL, Xue Y, He YH. Relationship of familial cytochrome P450 4V2 gene mutation with liver cirrhosis: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases* 2022; 10(28): 10346-10357
7. Kulkarni AV, Rabiee A, Mohanty A. Management of portal hypertension. *J Clin Exp Hepatol.* (2022) 12:1184–99. doi: 10.1016/j.jceh.2022.03.002; Kulkarni AV, Premkumar M, Reddy DN, Rao PN. The challenges of ascites management: An Indian perspective. *Clin Liver Dis.* (2022) 19:234–8. doi: 10.1002/cld.1209

8. Surial B, Wyser D, Вйгуелин С, Ramnrez-Mena A, Rauch A, Wandeler G. Prevalence of liver cirrhosis in individuals with hepatitis B virus infection in sub-Saharan Africa: Systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2021; 41: 710-719
9. Zhai M, Long J, Liu S, Liu C, Li L, Yang L, Li Y, Shu B. The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the global burden of disease study 2017. *Aging (Albany NY)* 2021; 13: 279-300 DOI:10.18632/aging.104127
10. Punia V, Agrawal N, Bharti A, Mittal S, Chaudhary D, Mathur A, Anwar S, Chakravorty A. Association of TGF- β 1 Polymorphism and TGF- β 1 Levels With Chronic Hepatitis C and Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023 Jun 29;15(6):e41157. doi: 10.7759/cureus.41157. PMID: 37525796; PMCID: PMC10387134.
11. Гайворонский И. В. и др. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы) //Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2017. – Т. 12. – №. 4. – С. 365-384; Николаев Д. В. и др. Биоимпедансный анализ состава тела человека. – 2009; Павлова З. Ш., Пьяных О. П., Голодников И. И. Биоимпедансный анализ: клинические примеры и интерпретация изменений состава тела человека при воздействии различных факторов//Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – №. 4 (33). – С. 74-81.
12. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Тихонов И.Н., Деева Т.А. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102>
13. Каримов Д.О., Мухаммадиева Г.Ф., Бакиров А.Б., Зиатдинова М.М., Валова Я.В., Кудояров Э.Р., Хуснутдинова Н.Ю., Якупова Т.Г. Динамика экспрессии гена супероксиддисмутазы-1 при разных видах лекарственной коррекции токсических нарушений в печени. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(1): 83-86. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-1-83-86>
14. Клинические рекомендации. Цирроз и фиброз печени. Российское общество по изучению печени. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. 2023
15. Синдеева Л. В. и др. АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И БИОИМПЕДАНСОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ–МАРКЕРЫ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ //Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 5. – С. 48-48