Ziyadullayev Shuxrat Xudayberdiyevich – t.f.d., professor
O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Immunologiya va inson genomikasi instituti (Toshkent, O‘zbekiston)
Djumaniyazova Zulkhumor Farkhadovna – t.f.n., dotsent,
Urganch Davlat tibbiyot instituti (Urganch, Uzbekiston)
Shodiyeva Gulzoda Rabimkulovna – Ph.D.
Xasanov Adxamjon Utkirovich – talaba
Samarqand Davlat tibbiyot universiteti (Samarqand, O‘zbekiston)

HCV VIRUS ETIOLOGIYALI JIGAR SIRROZI BILAN XASTALANGANLARDA IL-17A G-197A GENI POLIMORFIZMINING VIRUSGA QARSHI DAVOLASHDAGI O‘RNI

Annotatsiya. *Dunyo bo‘yicha hazm a`zolari kasalliklari orasida jigar sirrozi va ularning oqibatlari muhim tibbiy va ijtimoiy muammo bo‘lib hisoblanadi. Ushbu kasallik bemorlarda uzoq vaqt yaqqol ifodalanmagan simptomlar bilan kechadi va 75 % holatlarda asoratlar rivojlanishi oqibatida klinik belgilar yaqqol namoyon bo‘ladi. Kasallik og‘ir kechishi, bemorlar hayot sifatining pasayishi va o‘lim holatining ortishi bilan tafsiflanadi [1].*

Hozirgi davrda viruslarga qarshi bevosita ta’sir qiluvchi dori vositalar bilan davolash samaradorligini baholashda organizmning genetik polimorfizmining prognostik ahamiyati haqida ilmiy izlanishlar keng miqiyosda olib borilmoqda. Shu nuqtai nazardan farmakogenetik testlash klinik amaliyot uchun eng istiqbolli va shaxsga yo‘naltirilgan tibbiyotning muhim amaliy vositalaridan biri hisoblanadi. Farmakogenetik testlash davolashning samaradorligi va xavfsizligini aniqlashga, hamda eng samarali dorini tanlashga imkon beradi, bu esa adekvat davolash uchun zarur bo‘lgan dorilar sonining kamayishiga olib keladi. Farmakogenetik testda bemorlarning genetik xususiyatlari bilan bog‘liq farmakologik javob o‘zgarishlari aniqlanadi [2].

Ushbu ilmiy tadqiqotda HCV virus etiologiyali JS bilan xastalangan 50 nafar bemorlarda IL-17A G-197A geni rs2275913 lokusi allel variatsiyalarinining viruslarga qarshi bevosita ta’sir qiluvchi dori vositalari bilan davolash samaradorligi o‘rganildi.

Kalit so‘zlar: *jigar sirrozi, bemor, farmakogenetik test, genetik polimorfizm.*

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич – д.м.н., профессор
институт Иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)
Джуманиязова Зулхумор Фархадовна – к.м.н, доцент
Ургенчский государственный медицинский институт (Ургенч, Узбекистан)
Шодиева Гульзода Рабимкуловна – Ph.D.
Хасанов Адхамжон Уткирович – студент
Самаркандский Государственный медицинский университет (Самарканд, Узбекистан)

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-17A G-197A В ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ HCV ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Аннотация. *Цирроз печени и его последствия представляют собой важную медико-социальную проблему среди заболеваний органов пищеварения. У пациентов это заболевание длительно протекает бессимптомно, а в 75% случаев клинические проявления становятся очевидными в связи с развитием осложнений. Заболевание характеризуется тяжелым течением, снижением качества жизни больных и повышенной смертностью [1].*

В настоящее время широко проводятся научные исследования прогностического значения генетического полиморфизма организма при оценке эффективности лечения препаратами, непосредственно действующими против вирусов. С этой точки зрения фармакогенетическое тестирование является одним из наиболее перспективных и важных практических инструментов персонифицированной медицины для клинической практики. Фармакогенетическое тестирование позволяет определить эффективность и безопасность лечения, а также подобрать наиболее эффективный препарат, что приводит к сокращению количества лекарственных средств, необходимых для адекватного лечения. В фармакогенетическом тесте определяются изменения фармакологического ответа, связанные с генетическими особенностями пациентов [2].

В данном научном исследовании изучалась эффективность лечения противовирусными препаратами прямого действия при аллельных вариациях локуса rs2275913 гена IL-17A G-197A у 50 пациентов с ЦП HCV вирусной этиологии.

Ключевые слова: *цирроз печени, больной, фармакогенетическое тестирование, генетический полиморфизм.*

Ziyadullaev Shukhrat Khudayberdievich – DSc, professor
institute of human Immunology and genomics of the Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)
Djumaniyazova Zulkhumor Farkhadovna – C.M.Sc., associate professor
Urgench state medical institute (Urgench, Uzbekistan)
Shodieva Gulzoda Rabimkulovna – Ph.D.
Khasanov Adkhamjon Utkirovich – student
Samarkand State medical university (Samarkand, Uzbekistan)

ROLE OF IL-17A GENE POLYMORPHISM G-197A IN ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS OF HCV VIRAL ETIOLOGY

Abstract. *Liver cirrhosis and its consequences represent an important medical and social problem among digestive diseases. In patients, this disease is asymptomatic for a long time, and in 75% of cases, clinical manifestations become obvious due to the development of complications. The disease is characterized by a severe course, a decrease in the quality of life of patients and increased mortality [1].*

Currently, scientific studies are widely conducted on the prognostic significance of the genetic polymorphism of the body in assessing the effectiveness of treatment with drugs directly acting against viruses. From this point of view, pharmacogenetic testing is one of the most promising and important practical tools of personalized medicine for clinical practice. Pharmacogenetic testing allows you to determine the effectiveness and safety of treatment, as well as select the most effective drug, which leads to a reduction in the number of drugs needed for adequate treatment. Pharmacogenetic test determines changes in pharmacological response related to genetic characteristics of patients [2].

This scientific study studied the effectiveness of treatment with direct-acting antivirals with allelic variations of the rs2275913 locus of the IL-17A gene G-197A in 50 patients with HCV LC of viral etiology.

Key words: *liver cirrhosis, patient, fharmacogenetic testing, genetic polymorphism.*

Dolzarbligi. Butun dunyoda taxminan 1,5 milliard inson surunkali jigar kasalliklari bilan og`rigan bo‘lib, so‘nggi yillarda Amerika Qo‘shma shtatlarida jigar sirrozining tarqalishi va o‘lim ko‘rsatkichi oshib bormoqda. Hozirgi davrda Gepatit Bga qarshi keng miqiyosda emlash muolajalarining olib borilishi va HCV virus etiologiyali jigar sirrozini viruslarga qarshi davo tadbirlarining amalga oshirilishiga qaramasdan JSning tarqalishi ortib bormoqda. Ushbu jarayonda in`eksion narkotiklarni qabul qilishning ortishi, virusli gepatitlar, alkogolni su`istemol qilish katta havf tug`dirmoqda [8]. JS kasalligining oxirgi bosqichlarida bemorlarning 5 yillik umr ko‘rishi 5-10 %ni tashkil etadi. Bemorlarga tashxis qo‘yilgach, 10 yil davomida o‘lim ko‘rsatkichi 34-66 % bo‘lib, ushbu jarayon kasallikning etiologiyasiga va davolash jarayoniga bog`-liqdir [4].

Butun dunyoda JS o‘lim ko‘rsatkichi bo‘yicha 11-o‘rinda turadi, biroq 40-60 yoshdagilar orasida o‘lim soni bo‘yicha, yurak-qon tomir va onkologik kasalliklardan keyin 3-o‘rinda turadi. Jigar kasalliklari tufayli har yili 2 million kishi hayotdan ko‘z yumadi. Hozirgi davrda 296 million kishi surunkali HBV infeksiyasi bilan va 58 million inson surunkali HCV infeksiyasini tashuvchi hisoblanadi. 2019 yildagi ma`lumotlarha ko‘ra 1,5 million kishi ilk marta HBV va HCV infeksiyasi bilan kasallangan. JSni davolash narxi bir oz qimmat hisoblanib, 2016 yilda Amerika Qo'shma Shtatlarida jigar kasalliklarini davolash uchun sarflangan xarajatlar 32,5 milliard dollarni tashkil etgan.

Butun jahon sog`liqni saqlash tashkilotining ma`lumotlariga ko‘ra dunyo bo‘yicha Afrika mintaqasida HBV infeksiyasi bilan kasallanish 7,5 %ni tashkil etadi, Amerikada 0,5 %, Evropa bo‘yicha 1,5 %, G'arbiy Tinch okeani mintaqasida 5,9 %ni tashkil etgan. HBV infeksiyasi Afrika mintaqasida 5 yoshdan kichik bolalar orasida 2,5 %ni tashkil etadi.

Umumiy aholi orasida HCV infeksiyasi bilan kasallanish Afrikada taxminan 9,3 million nafar, Amerikada 4,8 million kishi va Janubiy sharqiy Osiyo mintaqasida 10 million, hamda Evropa bo‘yicha 12,5 million kishini tashkil etadi. O‘z navbatida yuqoridagi ko‘rsatkichlarga asosan, HBV va HCV infeksiyasining Afrika mintaqasida nisbatan keng tarqalganligini ko‘rish mumkin [5].

Virusli gepatit B va C xastaligida sitokin tizimida bir qator o‘zgarishlar kuzatiladi. Ushbu jarayonda kasalliklarning patogenezida Th1 va Th2 limfotsitlari va makrofaglar tomonidan ishlab chiqariladigan sitokinlar tizimida disbalans kuzatilishi va kasallikning boshlashg‘ich davrida yallig‘lanishga qarshi sitokinlar miqdorining ortishi bilan kechadi va bu – patogenning faolligini bildiradi [3].

Hozirgi kunda HCV infeksiyasi uchun viruslarga qarshi davolashda farmakologik javobning o‘zgaruvchanligi bilan yagona nukleotid o‘rnini bosuvchi polimorfizmlarning bog‘liqligi to‘g‘risida ishonchli ma’lumotlar kam sonli polimorfizmlar uchun aniqlangan. Shuning uchun immunitetning virusga qarshi mexanizmlari va HCVning yo‘q qilishi uchun mas’ul bo‘lgan muayyan gen variantlarini qidirish va insonlarning turli populyatsiyalarida surunkali HCV infeksiyali bemorlarda viruslarga qarshi davolashga farmakologik javobning o‘zgaruvchanligi bilan bog‘liqligi zamonaviy tibbiyotning dolzarb muammolaridan biridir.

Tadqiqotning maqsadi – HCV virus etiologiyali JS bilan bemorlarda IL-17A G-197A geni rs2275913 lokusi turli allel variatsiyalarini davolashda, viruslarga qarshi bevosita ta’sir qiluvchi dori

vositalaridan - sofosbuvir/daklatasvirning samaradorligini tahlil qilishdan iborat. Ushbu jarayonda bemorlarning genetik xususiyatlari bilan bog‘liq bo‘lgan, davolashdan so‘ng farmakologik javob natijasidagi o‘zgarishlarni aniqlaydigan farmakogenetik testning ahamiyati muhim hisoblanadi.

Material va metodlar. Ilmiy tadqiqot 2021-2024 yillar davomida Samarqand viloyat yuqumli kasalliklar klinik shifoxonasi Gepatologiya bo‘limida olib borildi. Ilmiy tadqiqotga HCV virus etiologiyali JS bilan xastalangan 50 nafar bemor va nazorat guruhida 40 nafar sog‘lom kishilar qamrab olindi. Tekshirilgan bemorlarning ayol jinsida 31 nafar (62 %) va 19 nafar erkak (38 %) qamrab olindi va bemorlarning ko‘p qismi ayol jinsiga to‘g‘ri keldi. Bemorlarni JSSTning yosh bo‘yicha tasnifiga ko‘ra tahlil qilinganda: erkaklarning aksariyat qismi 8 nafari 30-39 yosh guruhida, ayollarning 13 nafari 40-49 yosh guruhida edi. Erkaklarning o‘rtacha yoshi 43,5±1,35 yosh, ayollarning o‘rtacha yoshi 41,1±1,5 to‘g‘ri keladi (1-jadval).

1-jadval.

Bemorlarning jinsi va yoshi bo‘yicha taqsimlanishi

Yoshi	Jinsi			
	Erkaklar		Ayollar	
	abs.	%	abs.	%
20-29	2	11	3	10
30-39	8	42	9	29
40-49	5	26	13	42
50-59	3	16	4	13
60 dan katta	1	5	2	6
Jami:	19	38	31	62

Molekulyar-genetik tekshirish O‘zbekiston Respublikasi Fanlar Akademiyasi Immunologiya va inson genomikasi instituti hujayra terapiyasi bo‘limida o‘tkazildi. Ushbu tadqiqot uchun shaxslarni tanlashda ularning uch avloddagi millati hisobga olingan. Ushbu tekshirish usuli quyidagi bosqichlardan tashkil topdi:

1. Periferik qonni yig‘ish;
2. DNK genomini ajratib olish;
3. PZR o‘tkazish;
4. Elektroforez o‘tkazish va natijalarning vizualizatsiyasi.

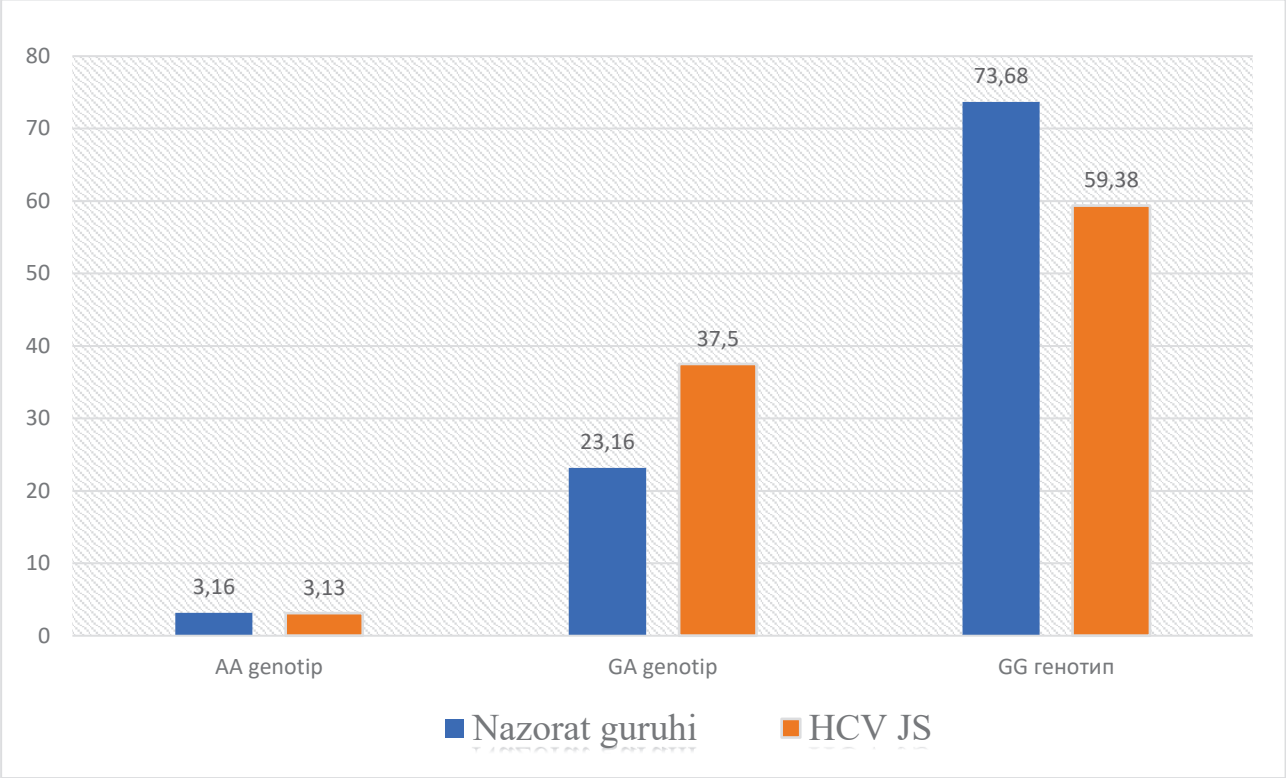
Olingan ma’lumotlarga Pentium-IV shaxsiy kompyuterida statistik qayta ishlash uchun amaliy dasturlar paketiga ega «Microsoft Exel» 2013 dasturiy paketi yordamida “Ma’lumotlar tahlili”, “Tavsifiy statistika” bo‘limi bilan qayta ishlandi. Olingan ma’lumotlarni statistik qayta ishlash quyidagi parametrlarni hisoblash orqali olib borildi: O‘rganilayotgan ko‘rsatkichning o‘rtacha arifmetik qiymatini (M), standart og‘ish (G), o‘rtacha standart xato (m), nisbiy qiymatlarni (chastota%) hisoblashda variatsion parametrik va parametrik bo‘lmagan statistika usullari qo‘llanildi. O‘rtacha qiymatlarni taqqoslashda olingan o‘lchovlarning statistik ahamiyati taqsimotning normalligini tekshirishda xatolik ehtimolini (p) hisoblash bilan Styudent mezoni (t) bilan aniqlandi. Muhimlik darajasi $p<0,05$ statistik ahamiyatga ega o‘zgarishlar sifatida qabul qilindi.

Hozirgi vaqtda surunkali gepatit C bilan og‘rigan barcha bemorlarga, boshqa sabablarga ko‘ra o‘lim xavfi yuqori bo‘lmagan holatda, interferonsiz, bevosita ta’sir qiluvchi viruslarga qarshi dori vositalari (direct-acting antivirals (DAA)), bilan 8 haftadan 24 haftaga qadar davolash tavsiya etiladi [6]. Jigar to‘qimasining zararlanish og‘irlik darajasiga ko‘ra asoratlar xavfi yuqori bo‘lgan bemorlarda davolash uslubi tezkor ravishda tahlil qilinadi [7].

HCV virus etiologiyali JS da kompensatsiya bosqichlarida Sofosbuvir 400 mg, Daklatasvir 60 mg 1 tabletkadan 1 mahal kuniga, ovqatdan 1-2 soat keyin 12 hafta va 24 hafta davomida qo‘llandi. Asosiy guruhdagi barcha bemorlarga jigar sirrozining og‘irlik darajasi, sinfi va asoratlarining rivojlanishiga qarab an’anaviy davo muolajalari tavsiya etildi. Bemorlarga asosan etiotrop va patogenetik, bemorning umumiy holatiga qarab simptomatik davo muolajalari qo‘llandi.

Tadqiqot natijalari.

HCV virus etiologiyali JS bilan bemorlarda IL-17 A (rs2275913) geni G/G genotipi bemorlarda 59,38 % uchradi va nazorat guruhida 73,68% uchrab, ushbu genotip sog‘lom guruhga nisbatan kam uchradi. IL-17 A G-197A geni rs2275913 bir nukleotid polimorfizmini o‘rganish natijasida ma’lum bo‘ldiki, o‘zbek populyatsiyasida ushbu polimorfizm HCV infeksiyasiga moyillik nuqtai nazaridan prognostik ahamiyatga ega emas. (1-rasm).



1-rasm. **HCV virus etiologiyali jigar sirrozi bilan xastalanganlarda va nazorat guruhida IL-17 A geni allel variatsiyalarining uchrash chastotasi**

Viruslarga qarshi davolash samaradorligini aniqlashda IL-17A G179A geni rs2275913 lokusida allel variatsiyalarining virusologik javob hususiyatiga ko‘ra bir qator farqlar aniqlandi. Barqaror virusologik javob (BVJ) kuzatilgan bemorlar guruhida ko‘pincha GG allel juftligi aniqlandi. BVJda GG genotip dastlabki javob kuzatilmagan guruhga nisbatan 5,5 marta (p<0.001) ko‘p uchradi (2-jadval).

2-jadval.

Bemorlarda viruslarga qarshi davolashda turlicha javob kuzatilishida IL-17 A geni allel variatsiyalarining uchrash chastotasi

Genotip/gen alleli		BVJ, n=24	DJK, n=8	OR (95% CI)
IL-17 A rs2275913	G/G	91,67%-22	50,0%-4	8.2 1,028- 66,195
	A/G	8,33%-2	37,5%-3	
	A/A	0,00%-0	12,5%-1	Infinity 0,000- NaN
	G/G+A/G	100%-24	87,5%-7	
	A	4,16%-2	31,25%-5	0,096 0,016- 0,560
	G	95,84%-46	68,75%-11	

IL-17A genining A/G genotipi HCV-1-genotipi bilan kasallangan va dastlabki virusologik javob kuzatilmagan bemorlarda sezilarli darajada ko‘proq aniqlandi (p<0,01) (37,5% ga nisbatan 8,33%, p<0,05). IL-17A genining A/A genotipi, viruslarga qarshi davolash natijasida, barqaror virusologik javobga ega bo‘lgan guruhga nisbatan (p<0,01) dastlabki javob kuzatilmagan guruhda ko‘proq uchradi.

Xulosa. Tadqiqotda olingan natijalarga ko‘ra, kamida bitta A allelining (A/G yoki A/A) paydo bo‘lishi bilan barqaror virusologik javobga erishish ehtimoli kamaydi. IL-17A geni polimorf lokuslarining turli xil allel o‘zgarishlari o‘rtasidagi assotsiatsiyalar, IL-17A genotiplaridagi farqlar A/G juftlariga bog‘liqligini ko‘rsatdi.

ADABIYOTLAR

1. Бакулин Игорь Геннадьевич, Оганезова Инна Андреевна, Скалинская Екатерина Васильевна, Сказываева Екатерина Васильевна цирроз печени и управление рисками осложнений // Терапевтический архив. 2021. №8.

2. Сычев Д. А. / Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. // Качественная клиническая практика. 2021., С.11-24.

3. Скуратов А. Г., Лызиков А. Н., Воропаев Е. В., Осипкина О. В. Уровень интерлейкина-6 как показатель тяжести цирроза печени и портальной гипертензии // Проблемы здоровья и экологии. 2016. №4 (50).

4. Цирроз печени // Википедия, свободная энциклопедия. 2024.

5. Global burden of liver disease: 2023 update, Devarbhavi, Harshad et al. Journal Journal of Hepatology, Volume 79, Issue 2, 516 – 537.

6. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C // AASLD-IDSA. 2017. 12 April.P.1-10.

7. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. // Journal Hepatology 2015. Vol. 62, № 3.P. 932–954.

8. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Nov;18 (12):2650-2666.