AUTOIMMUN GEPATITNING GENETIK ASOSLARI VA HLA ALLELLARINING KASALLIKKA MOYILLIK TA'SIRI

Tairova Guzal Babakulovna - Ph.D., katta o'qituvchi
Abdurayimova Adiba Ahmadovna - talaba
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O'zbekiston)

Annotatsiya. *Autoimmun gepatit (AIG) — surunkali, immun tizimi tomonidan jigar hujayralariga qarshi yo'naltirilgan autoimmun yallig'lanish kasalligi bo'lib, u genetik va atrof-muhit omillarining o'zaro ta'sirida rivojlanadi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, AIG rivojlanishida inson leykotsit antigeni (HLA) tizimi genlari muhim rol o'ynaydi. HLA-DRB1, HLA-DQB1 va HLA-B genlarining ma'lum allellari kasallikka sezuvchanlikni oshiradi. Ushbu maqolada AIHning genetik asoslari, HLA allellari bilan kasallikka moyillik o'rtasidagi bog'liqlik va etnik populyatsiyalar o'rtasidagi farqlar tahlil qilinadi.*

Kalit so'zlar: *autoimmun gepatit, HLA allellari, genetik moyillik, etnik farqlar, jigar*

GENETIC BASIS OF AUTOIMMUNE HEPATITIS AND THE IMPACT OF HLA ALLELES ON DISEASE SUSPENSION

Tairova Guzal Babakulovna - Ph.D., senior lecturer
Abdurayimova Adiba Ahmadovna - student
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract: *Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic autoimmune inflammatory liver disease characterized by an immune response directed against hepatocytes. The disease develops through the interaction of genetic and environmental factors. Studies indicate that genes of the human leukocyte antigen (HLA) system play a significant role in the development of AIH. Specific alleles of the HLA-DRB1, HLA-DQB1, and HLA-B genes increase susceptibility to the disease. This article analyzes the genetic basis of AIH, the association between HLA alleles and disease predisposition, as well as ethnic differences among populations.*

Keywords: *autoimmune hepatitis, HLA alleles, genetic predisposition, ethnic differences, liver.*

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА И ВЛИЯНИЕ АЛЛЕЛЕЙ HLA НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Таирова Гузаль Бабакуловна - Ph.D., старший преподаватель
Абдураимова Адиба Ахмадовна - студентка
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация: *Автоиммунный гепатит (АИГ) - хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание печени, при котором иммунная система направлена против гепатоцитов. Заболевание развивается под влиянием взаимодействия генетических и факторов окружающей среды. Исследования показывают, что гены системы человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) играют важную роль в развитии АИГ. Определённые аллели генов HLA-DRB1, HLA-DQB1 и HLA-B повышают восприимчивость к заболеванию. В данной статье анализируются генетические основы АИГ, связь между аллелями HLA и предрасположенностью к болезни, а также различия между этническими популяциями.*

Ключевые слова: *автоиммунный гепатит, аллели HLA, генетическая предрасположенность, этнические различия, печень*

Autoimmun gepatit (AIG) — immun tizimining buzilishi natijasida jigar to'qimalariga qarshi antitanalar ishlab chiqilishi bilan kechuvchi surunkali kasallikdir. AIH odatda ayollar orasida ko'proq uchraydi va davolanmasa jigar sirrozi hamda jigar yetishmovchiligiga olib keladi. Autoimmun gepatitning rivojlanishida genetik omillar muhim o'rin tutadi. Shulardan eng muhimlaridan biri — **a**sosiy gistologik moslik kompleksi (MHC) genlaridir. MHC tizimi insonda HLA (Human Leukocyte Antigen) nomi bilan tanilgan bo'lib, u immun tizimining begona antigenlarni tanish mexanizmini boshqaradi. HLA molekulalari organizmga kirgan antigenlarni T-limfotsitlarga taqdim etadi va immun javobni faollashtiradi. Ammo ayrim HLA allellari immun tizimning o'z to'qimalariga nisbatan tolerantligini buzadi, natijada

jigar hujayralari ham “begona” sifatida tanilib, autoimmun hujumga uchraydi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, HLA-DRB1*03:01, HLA-DRB1*04:01 va HLA-B*35:01 allellari AIHga sezilarli moyillik bilan bog‘liq. Shu bois, HLA tizimi genlari AIHning genetik asosini tashkil etadi va kasallikning patogenezida markaziy rol o‘ynaydi.

HLA tizimi immun javobni boshqaruvchi eng muhim genetik kompleks bo‘lib, u antigenlarni taqdim etish orqali T-limfotsitlarni faollashtiradi. HLA tizimi I (A, B, C) va II (DR, DQ, DP) sinflarga bo‘linadi. II sinf molekulalari (ayniqsa HLA-DR va DQ) autoimmun kasalliklarda antigen tasirida markaziy rol o‘ynaydi.

HLA-DR genlari va AIG. Yevropalik populyatsiyada o‘tkazilgan tadqiqotlarda HLA-DRB1*03:01 va HLA-DRB1*04:01 allellari AIG-1 turi bilan kuchli bog‘liqlikda aniqlangan (Bittencourt et al., 1999; Higuchi et al., 2020). Bu allellarga ega shaxslarda AIG rivojlanish xavfi 4–6 baravar yuqori.Lotin Amerikasi populyatsiyasida esa HLA-DRB1*13:01 va HLA-DRB1*04:04 allellari asosiy xavf omillari sifatida qayd etilgan. Osiyo populyatsiyalarida (Yaponiya, Xitoy) HLA-DRB1*04:05 va HLA-B*35:01 allellari AIH bilan eng kuchli bog‘liq bo‘lgan.

HLA-DQ va DR-DQ gaplotiplari. Ba’zi tadqiqotlar (Czaja et al., 1995) shuni ko‘rsatadiki, AIG-1 turi DR3-DQ2 gaplotipi bilan, AIG-2 turi esa DR7-DQ2 yoki DRB1*07:01 bilan bog‘liq. Bu gaplotiplar kasallikka immunologik sezuvchanlikni oshiradi va antigen taqdimoti jarayoniga ta’sir qiladi.

HLA I sinf genlari (HLA-B) va AIH. Xitoydaa o‘tkazilgan keng ko‘lamli tadqiqotda (Li et al., 2023) HLA-B*35:01 alleli AIG-1 bilan eng kuchli bog‘liqlikka ega ekani aniqlangan (OR = 7.32; $p < 10^{-304}$).Bu allelga ega bemorlarda jigar fermentlari (AST va ALT) yuqori, ammo immunoglobulin G darajalari pastroq bo‘lgan.

Turli etnik guruhlar o‘rtasida autoimmun gepatit (AIG) bilan bog‘liq HLA allellari sezilarli farq qiladi. Quyidagi jadvalda HLA tizimi genlarining asosiy allellari, ularning AIG turlari bilan bog‘liqligi va aniqlangan xavf nisbati keltirilgan (1-jadval).

1 jadval.

HLA allellari va autoimmun gepatit turlari o‘rtasidagi bog‘liqlik

HLA alleli	AIH turi	Populyatsiya	Xavf nisbati (OR)	Manba
HLA-DRB1*03:01	AIH-1	Yevropa	5.2	Higuchi et al., 2020
HLA-DRB1*04:01	AIH-1	Yevropa	4.7	Bittencourt et al., 1999
HLA-DRB1*13:01	AIH-1	Lotin Amerikasi	3.9	Bittencourt et al., 1999
HLA-B*35:01	AIH-1	Xitoy (Han)	7.3	Li et al., 2023
HLA-DRB1*07:01	AIH-2	Yevropa	4.5	Czaja et al., 1995

Jadval ma’lumotlariga ko‘ra, HLA-DRB1*03:01 va HLA-DRB1*04:01 allellari Yevropa populyatsiyasida AIG-1 turi bilan eng ko‘p bog‘liq.Xitoylik populyatsiyada esa HLA-B*35:01 alleli AIG rivojlanish xavfini 7,3 baravar oshirgan. Bu farqlar AIGning genetik geterogenligini va etnik moyillik borligini ko‘rsatadi.

HLA bo‘lmagan genetik va epigenetik omillar. HLA genlaridan tashqari, AIG bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin bo‘lgan boshqa genetik o‘zgarishlar ham aniqlangan. Masalan, CTLA4, TNF, IL2RA genlaridagi polimorfizmlar immun javobni o‘zgartirib, kasallikning og‘irligiga ta’sir qiladi. Shuningdek, epigenetik o‘zgarishlar — DNK metillanishi va mikroRNK ifodasi — AIGning rivojlanishida muhim omil bo‘lishi mumkin. (Zachou et al., 2021)

Autoimmun gepatitning genetik asoslari murakkab bo‘lib, asosan HLA tizimi genlaridagi polimorfizmlar bilan bog‘liq. Har xil etnik guruhlar o‘rtasidagi allel farqlari AIHning mintaqaviy va genetik geterogenligini ko‘rsatadi.Kelajakda AIH bo‘yicha genom darajasida chuqurroq tadqiqotlar o‘tkazish, kasallikni erta aniqlash va individual davolash strategiyalarini ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega bo‘ladi.

Xulosa.

O‘tkazilgan tahlillar shuni ko‘rsatadiki, autoimmun gepatitning rivojlanishida HLA tizimiga mansub genlar asosiy genetik determinantlardan biri hisoblanadi. Ayniqsa, HLA-DRB1*03:01, HLA-DRB1*04:01 va HLA-B*35:01 allellari AIG-1 turi, HLA-DRB1*07:01 esa AIG-2 turi bilan yuqori assotsiatsiyada aniqlangan. Bu esa kasallikka moyillikda etnik va genetik xilma-xillik mavjudligini tasdiqlaydi. Bundan tashqari, CTLA4, TNF, IL2RA kabi genlardagi polimorfizmlar hamda epigenetik o‘zgarishlar immun javobni modulyatsiya qilib, kasallik kechishining og‘irligiga ta’sir ko‘rsatadi. Ushbu ma’lumotlar autoimmun gepatitning patogenezida murakkab genetik tarmoq ishtirok etishini bildiradi. Shu bois, kelgusidagi tadqiqotlar AIGni genetik diagnostika, molekulyar markerlar orqali erta aniqlash va individual terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqishga yo‘naltirilishi maqsadga muvofiqdir.

ADABIYOTLAR

1. Bittencourt P.L., Goldberg A.C., Cansado E.L. et al. *Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2.* Am J Gastro-enterol. 1999; 94(7): 1906-1913. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10406258/ PubMed

2. Czaja A.J., Santrach P.J., Mur S.B. *HLA-DQ associations in type 1 autoimmune hepatitis.* Mayo Clin Proc. 1995;70(12):1154-1160.

3. Higuchi T., Oka S., Furukawa H. et al. *Genetic risk factors for autoimmune hepatitis: implications for phenotypic heterogeneity and biomarkers for drug response.* Hum Genomics. 2021; 15:6. https://doi.org/10.1186/s40246-020-00301-4

4. Li X., Zhang Y., Xu Y. et al. *Comprehensive MHC association analysis identifies novel variants associated with autoimmune hepatitis in Han Chinese.* BMC Genomics. 2023.

5. Zachou K., Arvaniti P., Dalekos G. *Impact of genetic and environmental factors on autoimmune hepatitis.* J Transl Autoimmun. 2021; 4:100125. https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100125 PMC

6. Tairova G. B., Kurbonova Z. Ch. Autoimmun jigar kasalliklagida ana, anca, ama markerlarning ahamiyati. Infeksiya, immunitet va farmakologiya. №2/202

7. Tairova G.B., Sayfutdinova Z.A. Immunoblot examination of the immune marker in autoimmune hepatitis. Inter.j.of medical sciences 2024; 4:p234-237.

8. Tairova, G. B., Kurbonova Z. Ch. "Improvement of Laboratory Diagnosis Of Autoimmune Hepatitis." Galaxy International Interdisciplinary Research Journal 10.12 (2022): 1667–1671.

9. Tairova G.B. Laboratory indications for autoimmune hepatitis with chronic liver disease. Inter.j.of medical sciences 2024.4.p238-239.