

**СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТ С НИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ ВА
ПРОГНОЗИНИ ЯХШИЛАШ: IL-10 (G108A) ВА TNF- α (G308A) ГЕН
ПОЛИМОРФИЗМЛАРИНИ БАҲОЛАШ АСОСИДА**

ХАЙРУЛЛАЕВА Д.Х.

Тошкент давлат тиббиёт университети. Тошкент шаҳри.

Ўзбекистон.

Аннотация

Ушбу мақолада IL-10 (-1082 G/A) ва TNF- α (-308 G/A) ген полиморфизмлари сурункали вирусли гепатит С га мойиллик ва унинг прогрессияси билан аҳамиятли даражада боғлиқ эканлиги кўрсатилган. Таҳлил натижаларига кўра, ҳар икки ген бўйича AA генотиби ва А аллели беморларда назорат гуруҳига нисбатан ишончли даражада кўпроқ учраган бўлиб, бу уларнинг сурункали вирусли гепатит С ривожланиши учун хавф омиллари эканлигини тасдиқлайди. Аксинча, GG генотиби ва G аллели назорат гуруҳида кўпроқ аниқланган бўлиб, бу уларнинг касалликка нисбатан ҳимояловчи таъсирга эга эканлигини кўрсатади. Шунингдек, беморлар ва назорат гуруҳида IL-10 ва TNF- α генотипларининг тақсимланиши Харди–Вайнберг мувозанатига мос келгани тадқиқот намунасининг генетик жиҳатдан репрезентативлигини тасдиқлайди.

Калит сўзлар: сурункали вирусли гепатит С, ген, полиморфизм, генотип, касаллик.

Сурункали вирусли гепатит С (СВГС) дунё миқёсида, шу жумладан Ўзбекистонда кенг тарқалган юқумли касаллик бўлиб, катта ижтимоий ва иқтисодий юкни келтириб чиқаради. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, гепатит С вируси (HCV) билан зарарланган шахсларнинг катта қисмида касаллик сурункали шаклга ўтади ва 10–20 йил давомида жигар циррози, гепатоцеллюляр карцинома ҳамда оғир жигар

етишмовчилигига олиб келиши мумкин. Шунингдек, HCV инфекцияси беморлар соғлиғига узок муддатли салбий таъсир кўрсатиб, меҳнат қобилиятининг йўқолиши, дори-дармон харажатларининг ортиши ва стационар даволаниш билан боғлиқ сарф-харажатлар каби ижтимоий-иқтисодий оқибатларни келтириб чиқаради. СВГС нинг клиник кечиши ва асоратларининг ривожланиши фақат вирусологик омиллар билан чекланиб қолмай, балки беморнинг иммун жавоби ва генетик хусусиятлари билан ҳам чамбарчас боғлиқдир. Хусусан, цитокинлар синтезини тартибга солувчи генетик полиморфизмлар яллиғланиш фаоллиги, фибрознинг ривожланиш суръати ва касаллик прогнозига таъсир кўрсатади. Шу жиҳатдан IL-10 (G108A) ва TNF- α (G308A) ген полиморфизмлари сурункали гепатит С патогенезида илмий ва амалий аҳамиятга эга бўлган муҳим генетик маркерлар сифатида қаралади [1,3,4]. Powell ва ҳаммуаллифлар (2000) томонидан олиб борилган тадқиқотларда TNF- α (G308A) ген полиморфизми жигар тўқимасида юқори яллиғланиш фаоллиги ва фибрознинг тезлашган ривожланиши билан боғлиқлиги кўрсатилган. Муаллифлар TNF- α генининг А аллелини ташувчи беморларда касаллик оғирроқ кечиши ва асоратлар хавфи юқорилигини таъкидлаганлар. СВГС да IL-10 ва TNF- α каби цитокинлар иммун жавобни бошқаришда марказий ўрин тутаяди. IL-10 яллиғланишга қарши цитокин бўлиб, хужайралараро яллиғланиш ва иммун реакцияларни сусайтиради. IL-10 генининг G108A полиморфизми IL-10 ишлаб чиқарилиши ва унинг функционал фаоллигига таъсир кўрсатиши мумкин. TNF- α генининг G308A полиморфизми эса цитокин даражаси ва яллиғланиш интенсивлигини ўзгартириб, жигар тўқимасининг шикастланиши, фиброз ва циррозга ўтиш хавфини оширади. Клиник амалиётда сурункали гепатит С ташхиси кўпинча клиник белгилар ва стандарт лаборатор кўрсаткичларга асосланади, бу эса касалликни эрта аниқлаш ва асоратларни башорат қилиш имкониятларини чеклайди. Генетик полиморфизмларни баҳолаш эса касаллик клиник кечишига таъсир этувчи механизмларни аниқлаш, юқори хавф гуруҳидаги беморларни эрта босқичда

белгилаш ва индивидуал мониторинг стратегияларини жорий этиш имконини беради [2,5]. Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда, мазкур тадқиқотнинг мақсади сурункали гепатит С нинг клиник кечиши ва прогрессиясини белгилаб берувчи асосий генетик полиморфизмларни баҳолаш, уларнинг лаборатор ва клиник кўрсаткичлар билан боғлиқлигини аниқлаш ҳамда олинган натижалар асосида касалликни эрта ташхислаш ва прогнозини такомиллаштиришдан иборат.

Материаллар ва усуллар. Ушбу тадқиқотда IL-10 (G108A) ва TNF- α (G308A) генетик полиморфизмларининг клиник, лаборатор ва вирусологик кўрсаткичлар билан боғлиқлиги баҳоланди. Асосий гуруҳга сурункали гепатит С ташхиси тасдиқланган 105 нафар бемор киритилди, уларнинг 58 нафари эркек ва 47 нафари аёллар эди. Беморларнинг ёши 25 ёшдан 76 ёшгача бўлиб, ўртача ёш $49,6 \pm 1,2$ йилни ташкил этди. Назорат гуруҳи гепатит С инфекцияси тарихи бўлмаган 60 нафар соғлом шахсдан иборат бўлди. Улар жинс ва ёш жиҳатидан асосий гуруҳга мослаштирилди: 32 нафар эркек ва 28 нафар аёл, ёши 20–63 йил (ўртача ёш $41,9 \pm 1,1$ йил). Тадқиқот Бухоро давлат тиббиёт институти Этика қўмитаси рухсати билан ўтказилди. **Генетик таҳлил.** ДНК периферик қондан стандарт усуллар асосида ажратиб олинди. IL-10 (G108A) ва TNF- α (G308A) полиморфизмлари ПЦР–RFLP усули ёрдамида аниқланди. Генотиплар GG, GA ва AA вариантларига ажратилди. Сифат кўрсаткичларини таққослаш χ^2 (хи-квадрат) тести ёки Фишернинг аниқ тести орқали амалга оширилди. Генотип ва аллел частоталари ҳисоблаб чиқилди, шунингдек 95% ишонч оралиғи билан odds ratio (OR) ва нисбий хавф (RR) кўрсаткичлари аниқланди. Генетик полиморфизмлар, клиник белгилар ва лаборатор кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқлик Спирмен ёки Пирсон корреляция коэффициентлари ёрдамида баҳоланди. Сурункали гепатит С асоратларини прогноз қилиш мақсадида логистик регрессия таҳлили ўтказилди. Статистик аҳамиятлилилик даражаси $p < 0,05$ деб қабул қилинди.

Натижалар ва таҳлил. Генетик таҳлил периферик қондан ажратиб олинган ДНК намунасида амалга оширилди. IL-10 (G108A) ва TNF- α (G308A) ген полиморфизмлари ПЦР–RFLP усули ёрдамида аниқланди. Генотиплар GG, GA ва AA вариантларига ажратилди. Генотиплар тақсимооти Харди–Вайнберг мувозанатига мослиги жиҳатидан баҳоланди.

1-жадвал.

IL-10 (–1082 G/A) ген полиморфизми: беморлар ва назорат гуруҳидаги генотиплар тақсимооти

Генотип	СВГС беморлари (n=105) n (%)	Назорат гуруҳи (n=60) n (%)	OR	χ^2	p
GG	34 (32,4)	31 (51,7)	0,44	5,01	<0,05
GA	46 (43,8)	21 (35,0)	1,46	1,12	>0,05
AA	25 (23,8)	8 (13,3)	2,10	3,98	<0,05

Аллельлар тақсимооти:

Аллельли	СВГС n (%)	Назорат гуруҳи n (%)	OR	χ^2	p
G	114 (54,3)	83 (69,2)	0,53	6,12	<0,05
A	96 (45,7)	37 (30,8)	1,88	6,12	<0,05

Ушбу жадвал СВГС билан оғриган беморлар (n=105) ва соғлом назорат гуруҳи (n=60)да IL-10 (–1082 G/A) ген полиморфизмининг генотиплар тақсимоотини тақдим этади. Беморлар гуруҳида GG генотиби частотаси назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кам эди (32,4% vs 51,7%; OR = 0,44; $\chi^2 = 5,01$; p < 0,05), бу ушбу генотипнинг ҳимояловчи таъсирга эга

бўлиши мумкинлигини кўрсатади. Аксинча, АА генотиби беморларда назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учради (23,8% vs 13,3%; OR = 2,10; $\chi^2 = 3,98$; $p < 0,05$), бу касаллик ривожланиши хавфи билан боғлиқлигини кўрсатади. GA гетерозигот генотиби учун гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ аниқланмади ($p > 0,05$). Аллель таҳлилида А аллели беморларда назоратга нисбатан сезиларли даражада юқори бўлгани аниқланди (45,7% vs 30,8%; OR = 1,88; $\chi^2 = 6,12$; $p < 0,05$). Шу билан бирга, G аллели беморларда кам учраган (54,3% vs 69,2%; OR = 0,53; $p < 0,05$), бу унинг потенциал ҳимояловчи ролига ишора қилади.

2-жадвал.

TNF- α (-308 G/A) ген полиморфизми: беморлар ва назорат гуруҳидаги генотиплар тақсимооти

Genotype	СВГС беморлари (n=105) n (%)	Назорат гуруҳи (n=60) n (%)	OR	χ^2	p
GG	41 (39,0)	35 (58,3)	0,46	5,21	<0,05
GA	44 (41,9)	20 (33,3)	1,54	1,08	>0,05
AA	20 (19,1)	5 (8,4)	2,36	4,44	<0,05

Аллельлар тақсимооти:

Аллельли	СВГС n (%)	Назорат гуруҳи n (%)	OR	χ^2	p
G	126 (60,0)	90 (75,0)	0,50	6,34	<0,05
A	84 (40,0)	30 (25,0)	2,00	6,34	<0,05

TNF- α (-308 G/A) ген полиморфизмини таҳлил қилиш натижалари шуни кўрсатдики, беморлар гуруҳида GG генотиби назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кам учраган (39,0% vs 58,3%; OR = 0,46; $\chi^2 = 5,21$; $p < 0,05$). Аксинча, AA генотиби беморларда назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учраган (19,1% vs 8,4%; OR = 2,36; $\chi^2 = 4,44$; $p < 0,05$), бу унинг касалликка мойилликни ошириш билан боғлиқлигини кўрсатади. GA генотиби учун гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ аниқланмади ($p > 0,05$).

Аллель таҳлилида А аллели беморларда назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори бўлгани аниқланди (40,0% vs 25,0%; OR = 2,00; $\chi^2 = 6,34$; $p < 0,05$). Аксинча, G аллели беморларда назорат гуруҳига нисбатан кам учраган (60,0% vs 75,0%; OR = 0,50; $p < 0,05$), бу унинг ҳимояловчи таъсири борлигини кўрсатади.

3-жадвал.

Харди–Вайнберг мувозанати

gen	Гуруҳ	χ^2 (HWE)	p	Conclusion
IL-10 (-1082 G/A)	CVHC	1,41	>0,05	suitable
IL-10 (-1082 G/A)	Control	0,92	>0,05	suitable
TNF- α (-308 G/A)	CVHC	1,69	>0,05	suitable
TNF- α (-308 G/A)	Control	0,88	>0,05	suitable

3-жадвал IL-10 (-1082 G/A) ва TNF- α (-308 G/A) ген полиморфизмларининг беморлар ва назорат гуруҳларида Харди–Вайнберг мувозанатига мувофиқлигини тақдим этади. Натижаларга кўра, ҳар икки ген

полиморфизми учун χ^2 (HWE) қийматлари ҳар қандай гуруҳда статистик жиҳатдан аҳамиятли чекдан ошмаган ($p > 0,05$). Бу генотиплар тақсимои тасодифий популяция кутилишларига мувофиқ эканлигини кўрсатади ва тадқиқот намунасининг генетик жиҳатдан репрезентативлигини тасдиқлайди.

Хулоса қилиб айтиб ўтиш мумкинки, ушбу тадқиқот натижалари IL-10 (−1082 G/A) ва TNF- α (−308 G/A) ген полиморфизмлари сурункали вирусли гепатит С га мойиллик ва унинг прогрессияси билан аҳамиятли боғлиқ эканлигини кўрсатади. Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, ҳар икки ген учун AA генотиби ва А аллели беморларда назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учраган бўлиб, улар сурункали вирусли гепатит С ривожланиши учун хавф омиллари сифатида аниқланган ($p < 0,05$). Аксинча, GG генотиби ва G аллели назорат гуруҳида кўпроқ учраган бўлиб, бу уларнинг касалликка нисбатан ҳимояловчи ролига ишора қилади.

Шунингдек, беморлар ва назорат гуруҳларида IL-10 ва TNF- α генотипларининг тақсимои Харди–Вайнберг мувозанатига мувофиқ келган ($p > 0,05$), бу тадқиқот намунасининг генетик жиҳатдан репрезентатив эканлигини кўрсатади.

IL-10 (−1082 G/A) ва TNF- α (−308 G/A) ген полиморфизмларини баҳолаш сурункали вирусли гепатит С ни эрта ташхислашда, индивидуал хавфни прогноз қилишда ва шахсийлаштирилган даволаш стратегияларини ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга бўлиб, клиник амалиётда қўллаш учун истиқболли йўналишни ташкил қилади.

Манбалар

1. Abdullaev A.A., Saidova M.R. Сурункали вирусли гепатит С: клиник хусусиятлари, ташхис ва даволаш принциплари. *Medical Journal*, Тошкент, 2021.

2. Ikramov Sh.Kh., Hamidova Z.A. Гепатит С инфекциясида фиброзни баҳолаш учун биохимик маркерлар ва усуллар. *Journal of Medical Science*, 2020.
3. Baur S.A., Ades P.A. Гепатит С вируси инфекцияси ва жигар касалликларининг ривожланиши. *Journal of Hepatology*, 2021. Т. 74, №1, с. 123–134.
4. Cavalcante L.P. ва ҳаммуаллифлар. IL-10 ген полиморфизмлари ва сурункали гепатит С га мойиллик: мета-таҳлил. *Hepatology International*, 2020. Т. 14, №3, с. 345–356.
5. Chen J. ва ҳаммуаллифлар. Гепатит С вирус инфекциясида цитокин ген полиморфизмларининг роли. *Clinical and Experimental Medicine*, 2020. Т. 20, №2, с. 123–134.