

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2024 №3

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI  
**AXBOROTNOMASI**



**В Е С Т Н И К**

ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

<i>Hamrayev X.X., Raximova M.R., Solixov M.U. ERTA REVAMTOID ARTIRITNI TASHXISLASHDA ANTI — SIKLIK SITRULINLANGAN PEPTID (ANTI- CCP) ANTITANACHALARINING DIAGNOSTIK VA PROGNOSTIK AHAMIYATI</i>	<i>Khamraev X.X., Rakhimova M.R., Solikhov M.U. DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ANTI-CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE (ANTI-CCP) ANTIBODIES IN THE DIAGNOSIS OF EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	186
<i>Хидоятова М.Р., Набиева Д.А., Султанова М.Х., Абдуазизова Н.Х. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ</i>	<i>Xidoyatova M.R., Nabiyeva D.A., Sultanova M.X., Abduazizova N.X. STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE HEART WITH INSULIN RESISTANCE</i>	190
<i>Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. РЕВМАТОИД АРТРИТ ВА ЖИГАРНИНГ ДИФУЗ КАСАЛЛИКЛАРИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА МИР-122/221 НИНГ ЭКСПРЕССИЯ ДАРАЖАСИНИНГ ТАШХИСЛАШ ВА БАШОРАТЛАШДАГИ АҲАМИЯТИ</i>	<i>Shukurova F.N., Karimov M.Sh. THE SIGNIFICANCE OF MIR-122/221 EXPRESSION LEVEL IN DIAGNOSIS AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES</i>	196
<i>Эгамова С.Ш., Мирзалиева А.А., Хамраев Х.Х., Махкамова М.Н. ЗНАЧЕНИЕ ГЕМОВАСКУЛЯРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ</i>	<i>Egamova S.S., Mirzalieva A.A., Khamraev X.X., Makhkamova M.N. THE SIGNIFICANCE OF HEMOVASCULAR PARAMETERS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS</i>	201
<i>Закирходжаев Ш.Я., Талибджанова М.Х., Муталов С.Б. ОЦЕНКА ПИТАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ И ИХ ДИЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ</i>	<i>Zakirkhodzhaev Sh.Ya., Talibdzhanova M.Kh., Mutalov S.B. ASSESSMENT OF NUTRITION IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASES AND THEIR DIETARY CORRECTION</i>	204
<b>ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ</b>	<b>HELPING A PRACTITIONER</b>	
<i>Дадабаева Н.А., Мирзалиева А.А., Худойкулова Н.Н. «СИНДРОМ ОТМЕНЫ» У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ</i>	<i>Dadabaeva N.A., Mirzalieva A.A., Khudayqulova N.N. «WITHDRAWAL» SYNDROM IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS</i>	207
<i>Дадабаева Н.А., Мирзалиева А.А., Абдусатторова С.Д. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ, ОСЛОЖНЕННЫЙ СИНДРОМОМ ЛАЙЕЛЛА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)</i>	<i>Dadabaeva N.A., Mirzalieva A.A., Abdusattorova S.D. HEMORRHAGIC VASCULITIS COMPLICATED BY LAYELL'S SYNDROME (CLINICAL CASE)</i>	209
<i>Матчанов С.Х., Джуроева Э.Р., Зияева Ф.К., Базарбаева А.Т., Толипов У.У. ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА МАРФАНА В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ</i>	<i>Matchanov S.Kh., Djuraeva E.R., Ziyaeva F.K., Bazarbaeva A.T., Tolipov U.U. LATE DIAGNOSIS OF MARFAN SYNDROME IN PRACTICE OF RHEUMATOLOGIST. CLINICAL CASE</i>	211
<i>Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М., Зияева Ф.К., Исматов А.Н., Янгибоев А.К. ТИЗИМЛИ ҚИЗИЛ БЎРИЧА КАСАЛЛИГИДА ГЕМОРРАГИК ИНСУЛЬТ УЧРАШИ (КЛИНИК ҲОЛАТ)</i>	<i>Nabieva D.A., Mukhammadieva S.M., Ziyaeva F.K., Ismatov A.N., Yangiboev A.K. HEMORRHAGIC STROKE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (CLINICAL CASE)</i>	214
<i>Садикова С.И., Умарова Г.К. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ – OVERLAP-СИНДРОМ: ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА</i>	<i>Sadikova S.I., Umarova G.K. CASE FROM PRACTICE - OVERLAP SYNDROME: PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS IN SJOGREN'S DISEASE</i>	218
<i>Uralov R.Sh., Uralova O.E. MODERN TREATMENT OF ADVANCED THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS</i>	<i>O'ralov R.Sh., Uralova O.E. REVAMTOID ARTRIT BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA TROMBOTSITOPENIK PURPURANI ZAMONAVIY DAVOLASH</i>	221

## РЕВМАТОИД АРТРИТ ВА ЖИГАРНИНГ ДИФФУЗ КАСАЛЛИКЛАРИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРАЛДАРДА МИР-122/221 НИНГ ЭКСПРЕССИЯ ДАРАЖАСИНИНГ ТАШХИСЛАШ ВА БАШОРАТЛАШДАГИ АҲАМИЯТИ

Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш.

## ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ МИР-122/221 В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш.

## THE SIGNIFICANCE OF MIR-122/221 EXPRESSION LEVEL IN DIAGNOSIS AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES

Shukurova F.N., Karimov M.Sh.

Тошкент тиббиёт академияси

**Цель:** определение патогенетических аспектов уровня экспрессии микроРНК 122 и 221 в сыворотке крови больных ревматоидным артритом (РА) как сывороточных биомаркеров, связанных с причинами поражения печени у этой категории больных. **Материал и методы:** микроРНК 122 и 221 (миРНК122/221) были выделены из образцов периферической крови у 148 пациентов с диагнозом РА, из них 17 больных РА и хроническим вирусным гепатитом (1-я группа), 45 больных РА и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) (2-я группа), у 86 больных диагностирован РА без первичных сопутствующих заболеваний печени (3-я группа). **Результаты:** уровень экспрессии микроРНК 122 у пациентов с РА и ХВГ был достоверно ниже, чем у больных 2-й и 3-й групп, а уровень экспрессии микроРНК 221, напротив, выше. Уровни экспрессии микроРНК 221 коррелировали со стадиями фиброза, а микроРНК 122 – достоверно коррелировали с АЛТ и АСТ. **Выводы:** выявленные сложные корреляции экспрессии микроРНК 122/221 с РА и диффузными заболеваниями печени могут служить маркером РА и патологий печени.

**Ключевые слова:** хронические диффузные заболевания печени, ревматоидный артрит, микроРНК 122, микроРНК 221.

**Objective:** To determine the pathogenetic aspects of the expression level of microRNAs 122 and 221 in the blood serum of patients with rheumatoid arthritis (RA) as serum biomarkers associated with the causes of liver damage in this category of patients. **Material and methods:** MicroRNAs 122 and 221 (miRNA122/221) were isolated from peripheral blood samples from 148 patients diagnosed with RA, including 17 patients with RA and chronic viral hepatitis (group 1), 45 patients with RA and non-alcoholic fatty disease liver (NAFLD) (group 2), 86 patients were diagnosed with RA without primary concomitant liver diseases (group 3). **Results:** The expression level of miRNA 122 in patients with RA and chronic hepatitis was significantly lower than in patients of groups 2 and 3, and the expression level of miRNA 221, on the contrary, was higher. The expression levels of miRNA 221 correlated with the stages of fibrosis, and miRNA 122 significantly correlated with ALT and AST. **Conclusions:** The revealed complex correlations of microRNA 122/221 expression with RA and diffuse liver diseases can serve as a marker of RA and liver pathologies.

**Key words:** chronic diffuse liver diseases, rheumatoid arthritis, microRNA 122, microRNA 221

Молекуляр биология соҳасидаги тадқиқотларнинг кучайиши микроРНКларни ўрганиш каби янги ёндашувларнинг пайдо бўлишига олиб келмоқда. МикроРНКларни оқсиллар билан солиштирганда, уларнинг биомаркерлар сифатида хужайра геномик фаоллиги билан тўғридан-тўғри ва яқинроқ боғлиқ эканлиги аниқланди. Бу бизни биомаркерларни клиник ташхисни аниқлаштириш ва текшириш учун умумий қабул қилинган усулларга (гистологик таҳлил) қўшимча самарали усул сифатида қарашга мажбур қилади. Ревматоид артрит (РА) да эпигенетик усуллардан, хусусан, РА нинг эрта ноинвазив ташхислаш ва башоратлашда биомаркерлари сифатида микроРНК ифодаси даражасини таҳлил қилишдан фойдаланиш, ушбу беморларда юзга келадиган оғир клиник кўриниш ва асоратларни эрта ташхислаш имконини беради. Бу, ўз навбатида, ушбу тоифадаги беморларда ногиронлик ва асоратлардан ўлим даражасини пасайтиради.

### Тадқиқот мақсади

РА ва жигарнинг сурункали диффуз касалликлари (ЖСДК) билан оғриган беморларда айланиб юрувчи микроРНКларни қон зардобидаги ифодаси солиштирма таҳлили ўтказиш, диагностика ва прогностика аҳамияти баҳолашга қаратилди.

### Ревматоид артрит ва сурункали жигар касалликларида эпигенетик регуляция

РА ва ЖСДК каби мураккаб ҳамкор кечувчи патологияларнинг эрта ташхисоти тезлиги ва самардорлигини ошириш юқори сезувчанликка эга ҳамда ўзига хос биомаркерларни амалиётга жорий қилишни тақозо этади [8]. Ушбу касалликларнинг ривожланишини, клиник кечишини ва асоратларини баҳолаш ҳам кўп жиҳатдан ЖСДК ва РА биомаркерларини ўрганишга боғлиқ [16]. Биомаркерлар индивидуал даволаш режаларини ишлаб чиқишда ҳам муҳим аҳамиятга эга. Молекуляр диагностиканинг янги даври деб аташимиз мумкин бўлган сўн-

гги йигирма йилликда генлар, уларнинг маҳсулотлари ва атроф-муҳит омиллари ўртасидаги ўзаро таъсирларни ўрганишда улкан ютуқларга эришилди. Эпигенетик регуляциянинг ўзига хос хусусияти шундаки, унинг ёрдамида ген экспрессиясининг ўзгариши ДНК тузилишига зарар етказмасдан содир бўлади ва бу ўзгариш қатор авлодларда барқарор равишда узатилиши мумкин. Эпигенетиканинг муҳим соҳаси бу меъерий ва патологик шароитларда тананинг турли тўқималарида эпигеном хусусиятларини ўрганишдир.

Сўнгги тадқиқотлар РА да микроРНК ларнинг муҳим ролини кўрсатмоқда ва тартибга солинмаган микроРНК экспрессияси касалликнинг молекуляр механизмларига ҳисса қўшиши тўғрисида тахминлар қилинмоқда. Ушбу йўналишда сўнгги йилларда тўпланган далилларга асосан, микроРНКлар РА ли беморларнинг яллиғланган синовиал пардаларида ҳам, айланиб юрувчи қон таркибида ҳам меъёр кўрсаткичларидан четлашган тарзда намоён бўлиши мумкин [13] ва микроРНКларнинг РА даги роли уларни янги молекуляр диагностик маркерлар сифатида ишлатиш мезонларига жавоб бериши мумкин [11].

РА да турли хил ҳужайра турларида бир нечта микроРНКларнинг аберрант экспрессияси аллақачон аниқланган ва бу микроРНКлар РА да пайдо бўладиган яллиғланиш муҳитига олиб келадиган ўзига хос йўллари тартибга солиши мумкин [18].

микроРНК -221 экспрессиясининг пасайиши айланиб юрувчи яллиғланишга қарши цитокинлар даражасига тескари пропорционалдир [19]. РА да микроРНК -221 экспрессияси ортиши ангиогенез ва яллиғланиш медиаторлари бўлган ВЭҶО (VEGF - vascular endothelial growth factor), ММП-1 ва ММП-3 (Matrix metalloproteinases) нинг кўпайишига олиб келади [10,19]. Бундан ташқари, РА да микроРНК -221 нинг ҳаддан ташқари юқори экспрессияси синовиал фибробластларнинг фаоллашишини кучайтириши ва апоптозга чидамлилигини ошириши мумкин [19].

МикроРНК -222 микроРНК -221 билан бир хил келиб чиқиш ҳудудларига эга, miR-221 билан бир хил генларни нишонга олади [14], шунингдек, ангиогенез ва яллиғланишга таъсир қилади [17]. Унинг экспрессияси РА касаллиги фаоллиги ортиши билан ортади [9]. микроРНК -221/222 нинг юқори экспрессия даражалари РА нинг юқори фаолликда кечаётганлигини англатади.

Сўнгги тадқиқотлар натижаларига кўра, микроРНКлар жигарда ифодаланади ва унинг турли функцияларини ўзгартириши, уларга таъсир қилиши маълум [5]. Микро-РНК молекулалари жигар ҳужайраларининг барча турларини, шу жумладан Купффер ҳужайраларини тартибга солиш ва дифференциаллашишида иштирок этади. Турли хил ўзига хос микроРНКларнинг ортиқча экспрессияси жигар фибрози ривожланишини сусайтириши ёки рағбатлантириши мумкин [3]. Айтиш мумкинки, ўзига хос микроРНКлар жигар касалликларининг шаклланиши ва ривожланишида сабаб бўлув-

чи аҳамиятга эга. Мисол учун, вирусли гепатит В ва С да микро-РНК экспрессияси вирусли кўпайиши тўхтатишда ва яллиғланишни бостиришда иштирок этиши ҳақида тадқиқотлар мавжуд [1]. Жигар фибрози липоцитларнинг фаоллашуви туфайли ҳужайрадан ташқари матриксини ортиқча тўпланиши билан тавсифланади ва ушбу фаоллашувни микроРНК лар тартибга солиши аниқланган [4]. Бу регуляция 2 хил йўналишда амалга оширилади: турли сигнал йўллари орқали ҳужайра пролиферациясини, миграциясини ва коллаген секрециясини келтириб чиқариш орқали фиброзни рағбатлантириш (микроРНК-9а-5р, микроРНК-17-5р, микроРНК-21, микроРНК-27, микроРНК-31, микроРНК-33а, микроРНК-34а/с, микроРНК-125, микроРНК-126, микроРНК-130а/б, микроРНК-181б, микроРНК-214-5р, микроРНК-195, микроРНК-199а/б, микроРНК-221, микроРНК-222) ва ёки антифибротик (микроРНК-16, микроРНК-19б, микроРНК-29, микроРНК-30, микроРНК-101, микроРНК-122, микроРНК-133а, микроРНК-144, микроРНК-146а, микроРНК-150, микроРНК-155, микроРНК-192, микроРНК-195, микроРНК-335, микроРНК-454, микроРНК-483) йўналишда.

Липоцитларнинг фаоллиги ортиб кетган ҳолати микроРНК-122 ифода даражасининг пасайишини кўрсатди, бу эса ўз навбатида фиброзга олиб келган. Бироқ, микроРНК-122 роли ва унинг деградацияси асосий механизмлари ҳозирга қадар тўлиқ ўрганилмаган [2]. Шунга қармасдан, сўнгги илмий маълумотларга кўра, микроРНКлар жигар тўқималарининг ҳолатини, шу жумладан фиброз жараёнларини аниқлаш ва кузатиш учун потенциал белгилар ҳисобланади [5, 6, 7].

МикроРНК -122 организмдаги углеводлар, липидлар алмашинуви ва темир метаболизмида қатнашувчи генларнинг ифодаланишини тартибга солишда иштирок этади. МикроРНК-122 ни ўрганишга бағишланган илмий экспериментал тадқиқотлар маълумотлари ушбу молекулаларни гепатит С патогенезида ҳам иштирок этишини кўрсатди ва шу билан ҳужайрадаги вируснинг ҳаёт айланишини таъминлади.

#### Материал ва усуллар

Тошкент тиббиёт академияси (ТТА) кардиоревматология, ревматология ва артрология, гепатология бўлимларига даволаниш учун мурожаат қилган (ҳар бир беморда РА ташхиси тасдиқланган (n=148)) 86 нафар РА ташхисли, аммо жигарнинг бирламчи патологияси мустасно қилинган ва 45 нафар жигарнинг ноалкагол ёғ хасталиги кузатилан РА ташхисли беморлар ҳамда ҳамда Ўзбекистон Республикаси эпидемиологик, микробиологик ва юқумли касалликлар илмий текшириш институти (ЭМЮКИТИ) сурункали гепатитлар бўлимида даволанаётган 17 нафар сурункали вирусли гепатит ҳамда РА мавжуд бўлган беморлар тадқиқотга қамраб олинди. Юқорида қайд этилган жигар патологияси тоифасига кўра 3 та кичик гуруҳларга ажратилган. Тадқиқотга қамраб олинган беморлар томонидан тадқиқотда ихтиёрий равишда иштирок этаётганликлари ва розилиги ҳақида ёзма огоҳлантириш

хати берилди. Мустасно қилиш мезонларига жавоб берган ҳоллардагина танлаб олинди.

РА ташхиси ACR/EULAR (2010) замонавий таснифлаш мезонлари бўйича клиник, инструментал ва лаборатория тадқиқотлари натижалари асосида ўрнатилди [12].

Сурункали гепатитларга ташхис қўйишда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2000 йил 30-октябрдаги 560-сонли буйруғи асосида 1994-йилда Лос-Анжелесда ўтказилган Халқаро гастроэнтерологлар конгресси томонидан тавсия этилган сурункали гепатит таснифидан фойдаландик.

Жигарнинг алкохолсиз ёғ хасталиги мавжуд беморларни ташхислаш жигар касалликларини ўрганиш бўйича Европа ассоциацияси (EASL), қандли диабетни ўрганиш бўйича Европа ассоциацияси (EASD) ҳамда семизликни ўрганиш бўйича Европа ассоциацияси (EASO)нинг жигар алкохолсиз ёғ хасталиги бўлган беморларни ташхислаш, даволаш ва кузатиш бўйича клиник кўрсатмалари (2009) асосида ўртанилди (15).

Ҳар бир бемордан тахминан 5 мл тўлиқ қон намуналари EDTA пробиркаларга йиғилиб, бу гепатит вируслари серологик маркерларни аниқлаш учун, шунингдек реал вақтда ПЗР ёрдамида РНК миқдорини аниқлашда фойдаланилди. Қондан ажратиб олинган зардоб 70°C дан паст бўлмаган ҳароратда сақланди ва реал вақтда ПЗР ёрдамида микро-РНК экстракцияси ва микроРНК-122/221 нинг ифодаси ўзгаришини аниқлашда фойдаланиш учун 0,75 мл Тризол реагенти қўлланилди. РНК концентрацияси NanoDrop ND2000 (NanoDrop Technologies, USA) ёрдамида ўлчанди. Тескари транскрипция miScript Reverse Transcription Kit (QIAGEN, Германия) тўплами ёрдамида амалга оширилди. Етук miRNA-122 нинг ифода даражаси ишлаб чиқарувчининг кўрсатмаларига мувофиқ miScript SYBR Green PCR Kit (QIAGEN, Германия) тўплами ёрдамида ўрганилди. МиРНК даражаси (2<sup>Ст</sup>\*100) формуласи билан ҳисобланиб, U6 snRNA гача нормаллаштирилди ва анъанавий бирликларда тақдим этилди. Амплификация Rotor Gene 6000 ва Rotor Gene Q (Qiagen, Германия) ускуналарида амалга оширилди. Олинган маълумотлар график шаклида дастурий таъминот ёрдамида таҳлил қилинади. Натижалар Microsoft Office 2007 ва Statistica 6 (StatSoft Inc., USA) компьютер дастурлари тўплами ёрдамида қайта ишланди. Мухимлик даражасининг критик қиймати сифатида 5% қабул қилинди. Тақсимотнинг хусусиятларни меъёрий тақсимланиш қонунига мувофиқлигини таҳлил қилиш Шапиро-Уилк мезони ёрдамида амалга оширилди (miRNA ҳолатида (p=0,0152), p<0,05 miRNA хусусиятнинг тақсимланиши одатдагидан фарқ қилади).

#### Натижалар ва муҳокама

Текширилган 3 гуруҳ беморлар қон зардоби микроРНК ларнинг ифода даражалари кўрсаткичлари ажойиб микроРНК профилини кўрсатди.

РА ва сурункали вирусли гепатит В ва С мавжуд гуруҳдаги беморларда микроРНК 221 миқдори қолган 2 та гуруҳлардаги беморларнинг кўрсаткичларидан сезиларли фарқ қилди. Бунда микроРНК 221 нинг ифода даражасининг ортишига HCV ва HBV вирусла-

ри репликацияси сабаб бўлганлиги эҳтимоли юқори. Бундан ташқари ушбу гуруҳда РА фаоллиги бошқа гуруҳларга нисбатан энг юқори кўрсаткичларни қайд этди. МикроРНК 122 экспрессия даражаси эса бошқа гуруҳларга нисбатан паст эди. Маълумки микроРНК 221 профибротик микроРНК бўлиб, унинг юқори экспрессия даражаси фиброз жараёнларини рағбатлантирган ва қон зардобидида микро РНК 122 ифодасини камайиши билан корреляцияси аниқланди. Ушбу гуруҳ беморларда F1-F2 фиброз босқичи салмоқли улушни эгаллади (p <0,05).

РА ва ЖНАЁХ ташхиси қўйилган беморлар гуруҳида микроРНКлар ифодаси 1- ва 3-гуруҳ беморларига солиштирилганда яққол фарқланишлар аниқланди, яъни микроРНК 122 ифода 1- гуруҳ беморлар қон зардобидидаги даражасидан сезиларли даражада юқори эканлиги қайт этилди. Бунга параллел равишда қонда липид алмашинуви белгилари яққол ифодаланган эди. Натижаларни 3- беморлар гуруҳига кўрсаткичларига солиштирганимизда ҳам ушбу беморлардаги микроРНК 122 ифодаси юқори эканлиги аниқланди. Шу билан бирга микро РНК 221 экспрессия даражаси ҳам юқорилиги қайд этилди ва бу РА даги яллиғланиш фаоллигига тескари пропорцияда эди (барча ҳолатларда p <0,05).

Жигарда бирламчи ўзгаришлар қайд этилмаган ва узоқ муддатли базис даво қабул қилиб келган (метатрексат) 3-гуруҳ натижаларида микроРНК 221 экспрессия даражасини пасайганлигини ва микроРНК экспрессия даражаси кўрсаткичлари сезиларли ошганлиги маълум бўлди. Ушбу кўрсаткичлар РА нинг базис, ген инжинерланган биологик препаратлар (ГИБП) билан даволаш натижасида касаллик фаоллиги бостирилсада, уларнинг ножўя таъсири жигарда яллиғланиш жараёнларини фаоллаштириб, оқсил, углевод ва ёғлар алмашинувини бузилишига олиб келишини кўрсатди. Айниқса бу жараёнга жигардаги вирусли патологиялар қўшилса, микроРНК 122 нинг яққол юқори экспрессияси вирус репликациясини ошириб, гепатит вирусларининг юқумли продукциясини рағбатлантириши натижасида вирусларнинг бутун ҳаёт циклини қўлаб қувватлаши мумкин бўлади.

МикроРНК-122 ифода даражалари диапозони қуйидаги келтирилган 4 та даражали қийматларда намоён бўлди: 0,001 - 0,14 минимал қийматлардан то 0,15 -1,05 ўрта; 1,05 – 12,88 юқори даражада ифодаланган ва >12,89 энг юқори бўлган қийматларда.

МикроРНК-122 ифода даражасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, зардобдаги микроРНК-122 даражаси паст бўлган беморларда асосан 1 гуруҳда бўлган.

МикроРНК-122 диапозони 0,001-0,14 оралиғида бўлган беморларнинг 1 ва 2-3- кичик гуруҳларидаги беморларнинг тарыалишидаги фарқланиш мос равишда 56,9% га нисбатан 6,7% ҳамда 5,8% ларни ташкил этди. Ушбу диапозонда ҳисобланган аниқлаш коэффициенти ва асоратлар хавфи мос равишда 7,9 (95% CI 1,13- 55,58) ва 15,7 (95% CI 1,67- 148,1) ни ташкил қилади. OR=15,7 ва RR=7,9 юқори кўрсаткичларга нисбатан, бундай фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб чиқди ( $\chi^2=5,9$ , p>0,01) (1-жадвал).

РА тахисли ЖСДК мавжуд турли беморлар гуруҳларидаги микроРНК-122 ифода даражаси кўрсаткичлари тарқалишидаги статистик фарқланиш (case-control модели)

Микро-РНК -122 ифода даражаси	Гуруҳ						χ <sup>2</sup>	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	1, n=17		2, n=45		3, n=86							
	abc	%	abc	%	abc	%						
0,001 – 0,14	9	52,9	3	6,7	5	5,8	5,9	0,01	7,9	1,13- 55,58	15,7	1,67- 148,1
0,15 -1,05	6	35,4	12	26,7	27	31	1,3	0,3	4,5	0,57- 36,22	5,8	0,57-59,31
1,05 – 12,88	2	11,7	27	60,0	53	61,1	8,0	0,005	5,7	1,46- 21,86	15	2,4-93,0
>12,89	0	-	3	6,6	1	1,1	1,6	0,2	4,7	0,614- 36,03	6,2	0,64- 60,93

МикроРНК 122/221 лар энг аввало, иммунитет ва яллиғланиш жараёни тартибга солиш орқали РА ривожланиши ва авж олишида муҳим рол ўйнайди ҳамда шу орқали РА фонида жигар патологияларининг ривожланиши, кечиши ва авж олишини диагностикаси, давоси ёнки прогнозида асосий мезон бўлиб хизмат қилиши мумкин. Аниқроқ айтадиган бўлсак, РА ва ЖСДК ларининг тахисотида муҳим биомаркерлар бўлиб, эрта тахис қўйиш, касалликларни бошқаришни оптималлаштириш ва дори воситалари таъсирини тавсифлашда ёрдам бериши мумкин. Бу айниқса даволанган бўлган РА билан касалланган беморлар учун муҳим ҳисобланади. Шунга қарамай, бугунги кунда микроРНК ўзгаришларининг РА га хос бўлган ўзига хос оқсиллар, яллиғланиш ва касаллик хусусиятларини, жумладан бўғимдан ташқари клиник-патологик кўринишларининг ёки коморбид патологияларда ифодаланишига кейинги таъсирларини ўрганишга катта эҳтиёж мавжуд. Бундан ташқари, юқори даражадаги тизимли яллиғланиш билан тавсифланган популяцияда ушбу таъсирларни ўрганиш, ҳатто умумий популяцияда ҳам биологик жараёнларни тартибга солишда микроРНКларнинг роли ҳақидаги тушунчаларимизни ошириши мумкин.

#### Хулоса

РА тахисли беморларнинг қон зардобидаги микроРНК 122/221 ифода даражалари ушбу беморларда асосий касалликнинг ва жигарнинг сурункали касалликларининг ҳамроҳ кечишидаги клиник жиҳатларини юқори сезувчанлик ва ўзига хослик билан тахислаш ва ёки башоратлаш учун ишлатилиши мумкин. Тадқиқот натижаларидан хулоса қилишимиз мумкинки, микроРНК 122/221 ифодасининг РА ва жигарнинг диффуз касалликлари билан мураккаб боғлиқликларининг аниқланиши, бу РА ва жигар патологияларининг истиқболли белгиси бўлиши мумкинлигини кўрсатди.

#### Адабиётлар

1. Байжанова Ж.Ж., Игнатова Т.М., Некрасова Т.П. Метаболический синдром и инсулинорезистентность у больных хроническим гепатитом С // Терапевтический архив. - 2010. - Том.82, №10. - С. 51-56.
2. Бацунов О.К., Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Эсауленко Е.В., Семенов А.В., Тотолян А.А. Содержание некоторых цитокинов и хемокинов в крови пациентов с хроническим гепатитом В на ранних стадиях фиброза печени // Медицинская иммунология. - 2020. - Т.22, №2. - С. 291-300.
3. Белов Б.С., Лопаткина Т.Н., Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит и хронические вирусные гепатиты: проблемы

и поиск решений // Лечебное дело. - 2013. - №3. - С. 31-35.

4. Богомолов П.О., Мацевич М.В., Кокина К.Ю. Сокращенный курс "тройной" противовирусной терапии с телпревиром: принципы отбора пациентов // Альманах клинической медицины. - 2015. - №40. - С. 48-57.

5. Булатова И.А., Щёктова А.П., Кривцов А. В. Фактор некроза опухоли-альфа, циркулирующие иммунные комплексы и фагоцитоз при хроническом гепатите С // Пермский медицинский журнал. - 2014. - №2. - С. 28-35.

6. Булатова И.А., Щёктова А.П., Кривцов А.В., Щёктова В.В., Метаболические нарушения и полиморфизмы генов β 2-адренергического рецептора и апополипротеинов в при хроническом гепатите с и неалкогольной жировой болезни печени // Клиническая медицина. - 2015. - Т.93, №1. - С. 35-41.

7. Булатова И.А., Щёктова А.П., Насибуллина Н.И., Падучева С.В., Щёктова В.В. Лабораторные маркеры поражения печени при хроническом гепатите С // Современ. тех. мед. - 2017. - №3. - С. 87-90.

8. Каримов М. Ш., Шукурова Ф. Н., Парпиева Д.А. Особенности лечения артритов, ассоциированных с хроническими вирусными гепатитами: сравнительный анализ клинической эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов. Журнал теоретической и клинической медицины. - 2020. - №3. - С. 60-65.

9. Abo ElAtta AS, Ali YBM, Bassyouni IH, Talaat RM. Upregulation of miR-221/222 expression in rheumatoid arthritis (RA) patients: correlation with disease activity. Clin Exp Med. -2019.-№19.-P.47-53.

10. Elshabrawy H.A., Chen Z., Volin M.V., et al. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. Angiogenesis. -2015.-№18.-P.433-48.

11. Filková M., Jünger A., Gay R.E., et al. MicroRNAs in rheumatoid arthritis. BioDrugs. -2012.-№26(3).-P.131-141

12. Gerlag D.M., Raza K., van Baarsen L.G., et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis. - 2012. - №71. -P.638-41.

13. Miao C., Yang Y., He X. New advances of miRNAs in the pathogenesis of rheumatoid arthritis with emphasis on the interaction between DNA methylation and miRNA machinery. Cellular signal. -2013.-№ 25 (5).-P. 1118-1125.

14. Pandis I., Ospelt C., Karagianni N., et al. Identification of microRNA-221/222 and microRNA-323-3p association with rheumatoid arthritis via predictions using the human tumour necrosis factor transgenic mouse model. Ann Rheum Dis. -2012.-№71.-P.1716-23.

15. Ratzliff V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C., Marchesini G.A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol. - 2010.-№53.-P.372-384.

16. Shukurova, F.N., Karimov M.S., Parpiboeva D.A. Extra Length Manifestations Of Viral Hepatitis C: Analysis Of Detected Features Of Associated Arthritis And Their Diagnostic Aspects. European Journal of Molecular and Clinical Medicine. -

2020. -№7(8).-P. 604-622.

17. Vicente R., Noël D., Pers Y-M., Apparailly F., Jorgensen C. Deregulation and therapeutic potential of microRNAs in arthritic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* - 2016.-№12.-P.211–20.

18. Wittmann J., Jack H.M. microRNAs in rheumatoid arthritis: midget RNAs with a giant impact. *Ann Rheum Dis.* -2011.-№70. (1).-P.92–6.

19. Yang S., Yang Y. Downregulation of microRNA-221 decreases migration and invasion in fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Mol Med Rep.* - 2015.-№12.-P.2395–401.

## РЕВМАТОИД АРТРИТ ВА ЖИГАРНИНГ ДИФFUЗ КАСАЛЛИКЛАРИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОЛЛАРДА МИР-122/221 НИНГ ЭКСПРЕССИЯ ДАРАЖАСИНИНГ ТАШХИСЛАШ ВА БАШОРАТЛАШДАГИ АҲАМИЯТИ

Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш.

**Мақсад:** ушбу тадқиқот ревматоид артрит (РА) ташхисли беморларнинг қон зардобидида микроРНК 122 ва 221 экспрессия даражасининг ушбу тоифа беморларда жигарнинг шикастланиши сабаблари билан боғлиқ зардоб биомаркерлари сифатида патогенетик жиҳатларини аниқлашга қаратилган. **Материал ва усуллар:** РА ташхисли умумий 148 нафар (1-кичик гуруҳда 17 нафар РА ва сурункали вирусли гепатит (СВГ) ташхисли, 2-кичик гуруҳда 45 нафар РА ва жигарнинг ноалкагол ёғ хасталиги (ЖНАЁХ) мавжуд беморлар ва 3-кичик гуруҳда 86 нафар жигарда бирламчи ёндош касалликлари қайд этилмаган РА ташхисли) беморларнинг перифе-

рик қон намуналаридан микроРНК 122 ва 221 (микроРНК 122/221) ажратиб олиниб, уларнинг экспрессия даражасининг ифодалари реал вақтда тескари транскрипция полимераза занжир реакцияси (ПЗР) ёрдамида аниқланди. **Натижалар:** РА ва СВГ билан оғриган беморларда микроРНК 122 нинг ифода даражаси 2 ва 3 гуруҳдаги субъектлар билан солиштирилганда сезиларли даражада кам эди, микроРНК 221 ифода даражаси эса аксинча бошқа гуруҳлардаги беморларда аниқланган кўрсаткичлардан юқори бўлди ( $p = 0,005$ ). Бундан ташқари, микроРНК 221 экспрессияси даражаси РА ва ЖНАЁХ билан касалланган беморларда ҳам 3 гуруҳдаги беморларнинг кўрсаткичларидан биров юқорилиги билан фарқланди ва фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли эди ( $p = 0,005$ ). микроРНК 221 экспрессияси даражасининг фиброз босқичлари билан ўзаро боғлиқлиги ҳамда микроРНК 122 ифода даражаси АЛТ ( $p < 0,005$ ) ва АСТ ( $p < 0,001$ ) билан сезиларли даражада боғлиқлиги аниқланди. **Хулоса:** тадқиқот натижаларидан хулоса қилишимиз мумкинки, микроРНК 122/221 ифодасининг РА ва жигарнинг диффуз касалликлари билан мураккаб боғлиқликларинг аниқланиши, бу РА ва жигар патологияларининг истиқболли белгиси бўлиши мумкинлигини кўрсатди.

**Калит сўзлар:** сурункали диффуз жигар касалликлари, ревматоид артрит, микроРНК 122, микроРНК 221.

