


O'zbekiston tibbiyot jurnali

Turkiston tibbiyot jurnali (1922yy.), O'rta Osiyo tibbiyot jurnali (1925yy.)

Медицинский журнал Узбекистана  Medical journal of Uzbekistan

№ 1
2023

ISSN 0025- 830X



КОНСПЕКТ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Наджмитдинов О.Б., Усманова Д.Д. / Оптимизация диагностики хронической ишемии мозга и сахарного диабета 2 типа.....	79
Ризаев Ж.А., Хасанова Л.Э., Фаттахов Р.А. / Состояние пародонта у лиц с синдромом выгорания.....	84
Юсупова У.М. / Гинекологик операциядан кейинги қорин бўшлиғининг асоратларини эрта ташхислаш.....	91
Исакова Д.Б. / Оптимизация методов ранней диагностики при заболеваниях шейки матки с помощью малоинвазивных методов самозабора.....	95
Ибрагимова М.Х., Камилова С.Р. / Новые подходы к лечению хронического рецидивирующего афтозного стоматита.....	99

ОБЗОРЫ

Рахматуллаева Г.К., Кадырова А.Ш. / Частые и редкие причины возникновения инсульта у лиц молодого возраста.....	105
Abdullajonov B.R., Isakov P.M. / Zararlangan ventral churralar alloplastikasi jarohatli va tizimiy asoratlarni davolashning zamonaviy usullari Ошибка! Залкадка не определена.	
Касимова М.С., Махкамова Д.К., Каримджанова Н.К., Абдукадирова И.К., Иминова М.М. / Атеросклероз. Офтальмологические критерии раннего выявления.....	117
Касимова М.С., Махкамова Д.К., Иминова М.М. / Возможности стволовых клеток в терапии наследственных и приобретенных заболеваний органа зрения.....	126
Убайдуллаева Н.Н., Убайдуллаев А.М. / История пульмонологической службы в Республике Узбекистан.....	133

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мамадалиев А.Р., Шукуров С.В., Давлатов Б.Н., Мамадалиев А.Б. / Сравнительный анализ методов интраоперационного гемостаза при внутричерепном кровоизлиянии (экспериментальное исследование).....	139
Тухтаева Н.Х., Каримов М.Ш. / Проспективные исследования органов желудочно-кишечного тракта у ревматологических больных.....	143
Каримов М.Ш., Шукурова Ф.Н. / МикроРНК - ревматоид артритда жигарнинг сурункали диффуз касалликлари кечиш хусусиятлари ва ривожланишининг эрта ташхисотида башоратловчи ноинвазив потенциал биомаркер.....	151

Каримов М.Ш., Шукурова Ф.Н.

МикроРНК - РЕВМАТОИД АРТРИТДА ЖИГАРНИНГ СУРУНКАЛИ ДИФФУЗ КАСАЛЛИКЛАРИ КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ ВА РИВОЖЛАНИШИНИНГ ЭРТА ТАШХИСОТИДА БАШОРАТЛОВЧИ НОИНВАЗИВ ПОТЕНЦИАЛ БИОМАРКЕР

Тошкент тиббиёт академияси (Тошкент, Ўзбекистон)

Karimov M.Sh., Shukurova F.N.

MicroRNA - A NON-INVASIVE POTENTIAL PREDICTING BIOMARKER FOR EARLY DIAGNOSIS OF THE DEVELOPMENT AND CLINICAL COURSE OF CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Tashkent medical academy (Tashkent, Uzbekistan)

Каримов М.Ш., Шукурова Ф.Н.

МикроРНК - ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ НЕИНВАЗИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ДИФФУЗНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. Ревматоид артрит (РА) билан касалланган беморларда жигарнинг шикастланиши кўп холларда эътиборсиз қолдирилади, ёки жигарда ўзгаришлар аниқланганда ҳам бу шикастланиши РА нинг бўғимдан ташқари тизимли кўриниши, жигарнинг бирламчи касаллиги ёки РА даволаш пайтида ривожланган гепатотоксик жигар касаллиги эканлигини аниқлаш баъзан қийинчиликлар келтириб чиқарадиган муаммолардан биридир. Рада жигар шикастланиши кўпинча жигар синамаларининг асимптоматик ўзгаришлари билан намоён бўлади. Хаттоки, баъзи холларда жигар шикастланиши цирроз ривожланиб бўлгандан сўнг ташхисланиши мумкин. РА билан оғриган беморлар аутоиммун жигар касаллигига кўпроқ мойил бўлиши ҳам ўрганилган. Ревматологияда қўлланиладиган дорилар кўпинча гепатотоксик бўлиб, жигарнинг бирламчи асосий касаллигини клиник белгиларини РА да қабул қилинадиган дориларнинг кучли гепатотоксиклиги оқибатларидан фарқлаш қийин ва бу бугунги кунда клиник амалиётда тез-тез учраб турадиган ушбу муаммо долзарблигини акс эттиради. РА билан оғриган беморларда жигар касалликларини ҳамкор кечишини ўз вақтида ташхислаш ва даволаш ҳар иккала турдаги патологиянинг кечиши, даволаш режаси ва прогнозига сезиларли таъсир кўрсатиши мумкин. Шу сабабдан клиник ревматологнинг жигар шикастланишини кузатиши учун диагностика ва даволаш муолажаларидан хабардор бўлиши жуда муҳимдир. Бундан ташқари, ревматолог иммуносупрессив воситаларнинг асосий вирусли инфекцияларга, хусусан, вирусли гепатитга таъсирини билиши керак. Биз ушбу шарҳда тизимли ревматик касаллик - РАни клиник кечишида ва даволашда жигардаги ўзгаришлар ҳамда уларни ташхислаш усуллари ҳақидаги маълумотларни кўриб чиқамиз.

Калит сўзлар: ревматоид артрит, жигарнинг диффуз касалликлари, микроРНК

Summary. Liver injury is often overlooked in patients with rheumatoid arthritis (RA) or even liver changes when determining whether the injury is an extra-articular systemic manifestation of RA, primary liver disease, or hepatotoxic liver disease developed during RA treatment. sometimes it's a challenge. Liver damage in RA often presents with asymptomatic changes in liver tests. In some cases, liver damage can be diagnosed even after cirrhosis has developed. It has also been studied that patients with RA are more prone to autoimmune liver disease. The drugs used in rheumatology often turn out to be hepatotoxic, and the clinical symptoms of the underlying underlying liver disease are difficult to distinguish from the consequences of severe hepatotoxicity of drugs taken in RA, which reflects the relevance of this problem, which is often encountered in clinical practice today. . Timely diagnosis and treatment of concomitant liver diseases in patients with RA can have a significant impact on the course, treatment plan and prognosis of both types of pathology. For this reason, it is very important for the clinical rheumatologist to know the diagnostic and therapeutic procedures

for monitoring liver damage. In addition, the rheumatologist should be aware of the effects of immunosuppressants on major viral infections, especially viral hepatitis. In this review, we consider information about liver changes and diagnostic methods in the clinical course and treatment of systemic rheumatic RA.

Key words: rheumatoid arthritis, diffuse liver disease, miRNA.

Резюме. Повреждение печени часто упускается из виду у пациентов с ревматоидным артритом (РА) или даже при обнаружении изменений печени, определяя, является ли повреждение внесуставным системным проявлением РА, первичным заболеванием печени или гепатотоксическим заболеванием печени, развившимся во время лечения РА. Поражение печени при РА часто проявляется бессимптомными изменениями печеночных проб. В некоторых случаях повреждение печени может быть диагностировано даже после развития цирроза. Также было изучено, что пациенты с РА более склонны к аутоиммунным заболеваниям печени. Препараты, применяемые в ревматологии, часто оказываются гепатотоксичными, и клинические симптомы основного заболевания печени трудно отличить от последствий выраженной гепатотоксичности препаратов, принимаемых при РА, что отражает актуальность данной проблемы, часто встречающейся в клинической практике на сегодняшний день. Своевременная диагностика и лечение сопутствующих заболеваний печени у больных РА могут оказать существенное влияние на течение, план лечения и прогноз обоих видов патологии. По этой причине для клинического ревматолога очень важно знать диагностические и лечебные процедуры для наблюдения за поражением печени. Кроме того, ревматолог должен знать о влиянии иммунодепрессантов на основные вирусные инфекции, особенно на вирусный гепатит. В этом обзоре мы рассматриваем информацию об изменениях печени и методах диагностики в клиническом течении и лечении системного ревматического заболевания РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, диффузные заболевания печени, микроРНК.

Кириш. Ревматоид артрит (РА) тарқалиши барқарор ўсиш билан ажралиб турадиган касалликлар орасида етакчи ўринлардан бирини эгаллайди. ЖССТ маълумотларига кўра, дунё аҳолиси орасида РА нинг тарқалиши деярли 1,5 % ташкил этмоқда. РА нинг ижтимоий аҳамияти нафақат касалликнинг оғир кечиши ва асоратлари билан, балки ортиб бораётган ногиронликнинг кўрсаткичлари ва касалликнинг юқори "харажатлари" билан ҳам белгиланади. РА билан хасталанган беморларнинг меҳнат қобилиятини тиклаш ва ишга қайтиш имконияти жуда кам, улар умр сифатини ҳаётнинг барча параметрларида жуда паст баҳолайдилар. РА билан оғриган беморларнинг ўртача умр кўриш давомийлиги умумий аҳолига қараганда 5-15 йилга кам. Замонавий ревматологияда РА муаммоси, шунингдек, РА натижасида авж оладиган аутоиммун патологиялар жуда муҳим ўрин тутуди. Бошқа томондан, РА муаммоси коморбид жараёнлар сифатида, айниқса гепатобилиар тизим касалликларида, шубҳасиз эътиборга лойиқдир. Айниқса, сурункали вирусли гепатитларнинг кенг тарқалганлиги ва эпидемиялар келтириб чиқаришга мойиллик, юқиш йўлларида турли туманлиги, бириктирувчи тўқималар-

нинг тизимли касалликларини индукция қилиш эҳтимоли ёки аксинча аутоиммун касалликлар жигарнинг диффуз касалликлари кечишини оғирлаштириши бизга жигарнинг вирусли зарарланиши ва ревматик касалликларнинг комбинациясини мураккаб патология эканлигини кўрсатади ва уни ҳар томонлама ўрганиш ҳамда олдини олиш бугунги кунда жуда долзарбдир. РА билан оғриган беморларда жигар шикастланишини эрта ташхислаш учун мунтазам равишда жигарнинг функционал ва органик ҳолатини баҳоловчи текширувларини ўтказишни талаб этилади. Қолаверса, анамнезестик маълумотларни тўғри ва тўлиқ йиғиш, клиник-лаборатор текшириш усулларида тўғри танлаш жуда муҳимдир. Ушбу мураккабликларни бундай беморлар тоифасида молекуляр диагностик маркер сифатида микроРНК лар ифодасини аниқлашни қўллаш касалликка эрта ташхис қўйиш ва даволаш самарадорлигини бирмунча ошириши мумкин. Кўплаб ўтказилган тадқиқотларга қарамай, РА ва жигар касаллиги бўлган беморларда даволаш усулларида фойдаланиш бўйича аниқ фикрлар ҳали ҳам мавжуд эмас. РА да жигар шикастланишини этиологияси ва патогенези айнан микроРНК лар ифодасига боғлиқ равишда

аниқлаштирилса ёки бу биомаркерлар орқали РА да жигарнинг шикастланишининг хавф гуруҳлари стратификацияланса, ушбу патологияларни даволашда ҳам муайян ютуқларга эришиш мумкин.

Муаммонинг долзарблиги. Ҳозирги вақтда бир қанча тиббиёт ихтисосликлари туташувида юзага келган ва ривожланаётган мультидисциплинар ҳамда мультифакториал муаммолар айниқса мураккаб ҳисобланади. Шундай муаммолардан бири жигарнинг сурункали диффуз касалликлари (ЖСДК), хусусан вирус этиологияли ёки вирус этиологиясиз гепатитлар, яъни сурункали вирусли гепатитлар (СВГ), сурункали аутоиммун гепатитлар (САИГ), токсик гепатитлар ҳамда жигарнинг ноалкогол ёғ хасталиги (ЖНАЁХ) билан касалланган беморларда ревматик касалликларни ташхислаш ва даволаш хусусиятларини ўрганишдир. Аниқроқ айтганда, РА да жигарнинг зарарланиши турли дори воситалари натижасида токсик шикастланиши, бирламчи (аутоиммун гепатитларда) ёки иккиламчи (бириктирувчи тўқиманинг диффуз касалликлари фонида) иммунологик ҳамда вируслар таъсирида шикастланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин (1). Бу эса ўз навбатида жигардаги патологик ҳолатларни баҳолашдан олдин иккиламчи ҳолатларни истисно қилишни талаб қилади.

Ревматоид артрит ва жигарнинг сурункали диффуз касалликлари. Маълумки, РА асосан бўғимларнинг шикастланиши билан намоён бўлади. Шунга қарамасдан, РА нинг бир қатор бўғимдан ташқари клиник кўринишлари мавжудлигини ёдда тутиш муҳимдир. РА билан касалланган беморларнинг тахминан 40 % ида РА нинг бўғимдан ташқари клиник кўринишлари кузатилиши мумкин [2]. РА нинг бўғимдан ташқари клиник кўринишлари кўз, ўпка, тери, юрак ва асаб тизими каби турли аъзоларнинг касалликлари сифатида намоён бўлиши мумкин [3]. Жигарнинг шикастланиши эса кўп ҳолларда РА нинг бўғимдан ташқари клиник кўриниши ҳисобланмайди. Шу ўринда, жигар шикастланиши РА нинг бўғимдан ташқари клиник кўриниши сифатида эмас, балки РА нинг жигарда кечиши эканлиги ҳақида зиддиятли фикрларни ҳам таъкидлаш лозим бўлади. Rigby ва ҳаммуаллифлари жигар ши-

кастланиши одатда РА нинг жигар кўриниши эмаслигини таъкидлашсада [4] бироқ, бошқа бир гуруҳ олимларнинг фикрига кўра, РА нинг жигар кўриниши РА билан оғриган беморларнинг 6-74 % ида учрайди [5,6,7,8]. Аминотрансферазалар кўрсаткичларининг меъёрий кўрсаткичлардан биров ошиши ёки номаълум сабаблар туфайли ишқорий фосфатаза ва гамма-глутамил пептидазасининг ортиши баъзан РА нинг жигар кўриниши деб ҳисобланилади. Яъни, номаълум этиологиялар сабабли жигарда юзага келган патологик ҳолатлар баъзан РА нинг жигар кўриниши деб аталади. РА нинг жигар кўриниши сифатида аниқланган **ушбу жигар хасталигининг патогенези ҳали аниқланмаган.** Ҳозирги вақтда **аутоиммун ва сурункали яллиғланиш касалликларида жигарнинг иммун жавобини модуляция қилишдаги муҳим ролини тасдиқловчи бир қатор маълумотлар мавжуд** [9]. Шунга қарамасдан, **РА да жигар шикастланишининг патогенези ҳали ҳам батамом ўрганилмаган.** Шикастланган жигарнинг гистопатологик таҳлилида кўпинча Купфер ҳужайраларининг гиперплазияси, марказий бўлакчаларда липофуциннинг кўпайиши, портал йўлларда яллиғланиш ҳужайралари инфилтрацияси каби умумий, яъни носпецифик ўзгаришларни аниқланади [10]. Шунга қарамасдан, ишқорий фосфатазанинг чегараланган ортиши билан ишқорий фосфатаза жигар ёки бўғимларнинг зарарланиши натижасида келиб чиққанми ёки йўқми, ҳар доим ҳам фарқлаш имкони бўлмайди.

РА билан касалланган беморларда жигар ферментларининг фаоллиги ошиши ёки РА да ривожланган жигар касаллигининг клиник кўринишлари билан жигарнинг бирламчи касалликларини истисно қилиш ёки тасдиқлаш қўшимча ва чуқур текширувларни талаб қилади [11].

Ревматоид артрит ва жиарнинг сурункали диффуз касалликлари диагностикасида молекуляр таҳлиллар имкониятлари.

Молекуляр биология соҳасидаги излашларнинг чуқурлашиши микроРНК ларни ўрганиш каби янги ёндашувларни юзага келтирди. мРНК ёки оксилларга нисбатан, биомаркерлар сифатида микроРНКлар ҳужайра геномик фаоллиги билан бевосита ва кучли-

роқ боғлиқлиги аниқланди. Бу эса биомаркерлар клиник ташхисни аниқлаштириш ва текшириш учун умумқабул қилинган усулларга (гистологик таҳлилларга) самарали қўшимча усул сифатида қарала бошланишига сабаб бўлди. Улар, хусусан, транскрипциядан кейинги баъзи модификациялар орқали мРНКларга қараганда камроқ чуқур таъсир кўрсатади. Бундан ташқари, микроРНК ва оқсилларни солиштирганда, миқдорий реал вақтда тесқари транскрипция полимераза занжири реакцияси (quantitative real-time reverse transcription polymerase chain reaction - qRT-ПЗР) туфайли микроРНКлар учун эришилган сезувчанлик даражаси ҳозирги вақтда оқсилларга нисбатан миқдорий жиҳатдан анча юқори. Қолаверса, микроРНКлар мРНКларга қараганда тана суюқликларида анча барқарордир. Сабаби, аксарият микроРНКларнинг микровезукуляр, экзосомал, липосомал ташиб юрилувчи шакллари мавжуд бўлиб улардаги липид қобиғи ёки липопротеин мажмуалари биологик суюқликлардаги РНКазалар таъсиридан химоя қилади. Айнан мана шу транспорт шакллари (везикуляр ёки везикуляр бўлмаган) кўра, микроРНКларнинг биомаркерлар сифатидаги қиймати ҳам ҳар хил бўлади. Везикуляр бўлмаган шакллар бу тўқималарда кўпроқ аниқланадиган микроРНКларни ўрганишда маълум бир тўқималарга хос бўлган апоптоз ёки некроз туфайли хужайраларнинг шикастланиши ва ўлимини акс эттириши мумкин. Ҳақиқатан ҳам, баъзи микроРНКлар жуда кучли хужайравий ўзига хосликка эга (масалан, miR-122 гепатоцитлар учун). Микровезикуляр шаклдаги микроРНКлар бошқа жараёнларни акс эттиради. Экзосомалар таркибидаги микроРНКларнинг профили қисман уни ажратган хужайрага хос бўлиб, физиологик ёки патологик ҳолатга мувофиқ тарзда ўзгартирилади. Шундай қилиб, ўсма хужайралари организмдаги меъёрий микроРНК профилини ривожлантирмайди. Шунинг учун тана суюқликларидаги микроРНКларни таҳлил қилиш хужайралардаги молекуляр ўзгаришларни акс эттириши ва диагностика ва терапевтик қарорлар қабул қилишда ёрдам берадиган маълумотларни тақдим этиши мумкин [12].

Ҳозирда биомаркерларга бўлган турли қизиқишлар нафақат касалликларнинг диагностикаси ёки даволашни назорат қилишда ютуқларга эришиш билан ифодаланади, балки биз уларнинг касалликлар клиник намоён бўлишидан барвақтроқ аниқлаганимизда, бу уларга касалликнинг юзага келишини унинг симптомлари ёки асоратлари бошланишидан олдин ҳам башоратлаш имконини бериши (хавфни табақалаштириш - стратификация ёндашуви) билан ҳам муҳимдир.

Агар микроРНКлар ва гепатобилиар тизимни кўриб чиқсак, бу молекулалар эмбриогенез ва болалик даврида жигарнинг ривожланиши, шунингдек, организмнинг бутун ҳаёти давомида хужайра метаболизми учун зарурлигини тушиниш қийин эмас. Сўнгги йилларда турли касалликлар, жумладан жигарнинг аутоиммун касалликлари, вирусли гепатитлар, ЖНАЁХ ва гепатоцеллюлар карцинома каби оғир патологиялари патогенезида баъзи микроРНКларнинг муҳим роли аниқланди, **аммо бу маълумотларда мавжуд баъзи зид фиклар туфайли ушбу жараёнларни янада чуқур ўрганиш заруриятини кўрсатади.**

МикроРНКларнинг таъсири уларнинг комплементар қисм (сайт) ларга эга бўлган мРНКнинг 3'-трансляция қилинмаган ҳудуди билан тўлиқ бўлмаган гибридланиши билан боғлиқ [13]. МикроРНКлар ЖНАЁХ патогенези билан боғлиқ бўлган турли хил биологик функцияларни акс эттиради, жумладан липид ва глюкоза алмашинувини тартибга солиш, оксидланиш, эндоплазматик ретикулум таъсирланиши, хужайралар дифференциацияси, яллиғланиш, апоптоз ва бошқалар [14]. miR-34a нинг ҳаддан ташқари ортиб кетиши, каламушларда олиб борилган экспериментал моделларда сиртуин 1 (SIRT1) экспрессиясининг регуляцияси туфайли р53 ацетилациясининг кучайишига ва гепатоцитларнинг р53 томонидан индукцияланган апоптози фаоллашишига олиб келиши аниқланган [15]. miR-34a нинг экспрессиясининг пасайиши организмнинг гомеостазида иштирок этадиган транскрипция омилларининг фаоллашишига олиб келади: пероксисом пролифераторлари (PPAR α) ва 5'АМФ - протеинкиназалар томонидан фаоллаштирилган α -рецептор ЖНАЁХ

мавжуд сичконларнинг гепатоцитлари хужайра культурасида липидлар даражасининг тушишига ва стеатоз даражаси пасайишига олиб келганлиги қайд этилган [16]. Ҳайвонларда НАСГ нинг экспериментал моделида miR -21 экспрессиясининг пасайиши тўқималарни қайта тикланиши учун жавобгар генларнинг фаоллашишига ва жигар фиброзининг ривожланишига олиб келади: гипоксия таъсири натижасида индуцирланган омил 1-альфа (HIF-1 α) ва протеинкиназаси оиласининг [17]. miR -21 профибротик таъсирга эга бўлиб, фиброгенезнинг асосий медиатори бўлган трансформацион ўсиш омилнинг (TGF β) SMAD огоҳлантириш поғонасини ҳамда хужайралараро матрикс молекулаларининг деградацияни ва фибробластлар инфилтрациясини таъминлаб, экспрессиясини рағбатлантиради [18].

MiR-122 жигар тўқималарида энг кенг тарқалган микроРНК бўлиб, у бу органда ифодаланган микроРНКларнинг 70 % ини ташқил этади, бундан ташқари, жигар MiR-122 экспрессияси бўлган деярли ягона органдир (19). Ушбу микроРНК липид метаболизмини тартибга солиш ва ўсма жараёнини бостириш каби кўплаб физиологик ва патологик функцияларда иштирок этади. Esau С. ва ҳаммуаллифларининг сичконлар устида ўтказган тажрибасида miR-122 экспрессиясини пасайтирилиши оксидланиш жараёнларини рағбатлантиришга, ёғ кислоталари даражасининг пасайишига олиб келиб, шунингдек, жигар стеатозининг оғирлигини пасайтириши ўз исботини топган [20].

ЖНАЁХ билан оғриган беморларнинг қон зардобидида miR-122, miR-192, miR-19a, miR-19b, miR-125 ва miR-375 экспрессия даражалари соғлом одамларга қараганда камида икки барабар юқори бўлиши билан, бир вақтнинг ўзида жигар тўқималарида бу микроРНКлар экспрессияси анча пастлиги қайд этилган [21].

Гепатит С билан оғриган беморларда miR-122 ингибитори бўлган миравирсен тажриба препаратининг клиник синовлари вирус РНК сининг пасайишини кўрсатди, бу miR-122 нинг ушбу касалликнинг ривожланишидаги ролини тасдиқлади [22]. Гепатит В билан касалланган 83 нафар беморда, таянч-ҳаракат тизими касалликлари бўлган

15 нафар беморда ва назорат гуруҳи 40 нафар иштирокчисидида qRT-ПЗР таҳлили билан янги ноинвазив биомаркерларни аниқлашда miR-122 ни вируслар, алкоголь ва кимёвий моддалар таъсирида жигар шикастланишининг сезгир ноинвазив белгиси эканлигини исботлади [23].

Япониялик олимлар Tomohiro Ogawa ва унинг ҳаммуаллифлари ЖНАЁХ билан оғриган беморларнинг жигарида miR-221 экспрессиясининг кўпайиши ўз тадқиқотларида аниқлади. miR-221/222 жигарнинг юлдузсимон хужайралари активацияси ва жигар фибрози авж олишининг янги биомаркери бўлиши мумкин деган хулосага келишди [24]. Италиялик олимлар Elisa Callegari ва бошқалар томонидан ўтказилган тадқиқотлар хужайра циклини тартибга солувчи p27 генини тадқиқот учун нишон қилиб олинган сичконларнинг жигарида miR-221 даражаси юқори бўлган ҳолатларда ЖНАЁХ дан ГЦК ривожланишини кўрсатди. ГЦКда miR-221 тахминан 70-80% ҳолларда фаоллашади. Глиобластома, ошқозон ости беши, буйрак, сийдик пуфаги, йўғон ичак, ошқозон, простата ва қалқонсимон без саратонида фаоллашиши унинг онкогенездаги аҳамиятини оширди. In vitro тадқиқотларда ГЦК хужайраларида miR-221 нинг экспрессиясини мажбурий кўтарилиши ўсма хужайраларининг ўсиш, кўпайиш, миграция ва инвазивлик хусусиятларини кучайтириши мумкин [25]. Шундай қилиб, miR-221/222 кўплаб аутоиммун касалликларда, масалан АИГ ларда хужайралар ичида транскрипциядан кейинги даражада ген экспрессиясининг нозик регуляторлари сифатида хужайра пролиферацияси, инвазия ва апоптозни тартибга солиш орқали саратон ривожланишида муҳим рол ўйнайди. **Бирок, уларнинг ревматоид артритдаги ва ёки РА нинг жигар касалликлари билан ҳамкор кечишидаги роли бўйича бугунги кунда тадқиқотлар етарли эмас.**

Ҳозирги вақтда РА диагностикаси учун стандарт диагностика мезонлари мавжуд бўлса-да, энг муҳим муаммо эрта ташхис қўйиш учун биомаркерларни топиш бўлиб қолмоқда, айниқса дастлабки текширувларда аниқ ташхис қўйиш имконсиз бўлган ҳолларда. Яъни РА баъзан ўпка, юрак, буйрак, жигар каби аъзоларнинг шикастланиши би-

лан боғлиқ бўғимдан ташқари клиник кўри-нишлари билан кечган беморлар учун клиник ва/ёки рентгенологк усуллар етарли эмас. РА ни дастлабки босқичида ташхислаш учун антитаналарни аниқлаш ҳам юқори диагностик аниқликка эга. Хусусан, анти-ЦЦП антитаналар оғир эрозив РА ни эрта аниқлашда юқори даражада ўзига хос ҳисобланади ва РА ли беморларни эрта ташхислаш ҳамда даволаш имконини беради ва ижобий натижаларга эришилади [26]. Сўнгги тадқиқотлар РАда микроРНКларнинг 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 [27] ва микроРНКларнинг РА даги роли уларни янги молекуляр диагностик маркерлар сифатида ишлатиш мезонларига жавоб бериши мумкин [28].

РА да турли хил хужайра 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 [29].

miR-221 экспрессиясининг пасайиши айланиб юрувчи яллиғланишга қарши цитокинлар даражасига тесқари пропорционалдир [21]. РА да miR-221 экспрессияси ортиши ангиогенез ва яллиғланиш медиаторлари бўлган ВЭЎО (VEGF - vascular endothelial growth factor), MMP-1 ва MMP-3 (Matrix metalloproteinases) нинг кўпайишига олиб келади [30,31]. Бундан ташқари, РА да miR-221 нинг ҳаддан ташқари юқори экспрессияси синовиал фибробластларнинг фаоллашишини кучайтириши ва апоптозга чидамлилигини ошириши мумкин [30].

miR-222 miR-221 билан бир хил келиб чиқиш ҳудудларига эга, miR-221 билан бир хил генларни нишонга олади [32], шунингдек, ангиогенез ва яллиғланишга таъсир қилади [33,34]. Унинг экспрессияси РА касаллиги фаоллиги ортиши билан ортади [34]. miR-

221/222 нинг юқори экспрессия даражалари РА нинг юқори фаолликда кечаётганлигини англатади.

Шундай қилиб, микроРНКлар энг аввало, иммунитет ва яллиғланиш жараёнини тартибга солиш орқали РА ривожланиши ва авж олишида муҳим рол ўйнайди. Улар РА нинг фойдали биомаркерлари бўлиб, эрта ташхис қўйиш, касалликларни бошқаришни оптималлаштириш ва дори воситалари таъсирини тавсифлашда ёрдам бериши мумкин. Бу айниқса даволаш қийин 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. Шундай қилиб, РА га чалинган беморларда касалликнинг фаоллигига боғлиқ равишда жигарнинг шикастланиши кўп ҳолларда енгил даражада кечиши мумкин ва бунда жигар шикастланиш белгилари кейинчалик тўлиқ тикланиши мумкин. РА да жигарнинг прогрессив шикастланиши одатда вирусли гепатит ёки аутоиммун жигар касалликларининг коморбид кечиши билан боғлиқ бўлиб, кўпинча беморларга тавсия қилинган тизимли иммуносупрессив давонинг аниқ тесқари натижалари ҳисобланади. Бундай ҳамроҳ ҳолатларнинг жигар хужайраларининг яллиғланиши ва/ёки холестазнинг биокимёвий кўрсаткичлари белгилари бир вақтнинг ўзида ва кетма-кет РА да жигар шикастланиши ёки тасодиқий инфекция ёки препаратнинг жигарга токсик таъсири билан аниқ изоҳланмаганда янада чуқурроқ ўрганиш керак ва бу ҳолатларни дифференциал диагностикасида микроРНК лар потенциал биомаркер бўлиши мумкин.

Адабиётлар.

1. Губкин, С.В. HCV-инфекция и патология печени при ревматических заболеваниях / С.В.Губкин, В.Н.Яблонский. - Минск: Тэхналопя, 2007. - 170 с. - ISBN 978-985-458-161-3.
2. Abo ElAtta A.S., Ali Y-B.M., Bassyouni I.H., Talaat R.M. (2019) Upregulation of miR-221/222 expression in rheumatoid arthritis (RA) patients: correlation with disease activity. *Clin Exp Med* 2019;19:47–53.
3. Bartel D.P. (2004) MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2): 281–97
4. Callegari E., Elamin B. K., Giannone F., Milazzo M., Altavilla G., Fornari F., Negrini M. (2012) Liver tumorigenicity promoted by microRNA-221 in a mouse transgenic model. *Hepatology*. 2012;56:1025–1033. doi: 10.1002/hep.25747
5. Castro R.E., Ferreira D.M., Afonso M.B., Borralho P.M., Machado M.V., Cortez-Pinto H., Rodrigues C.M. (2013) Mir-34a/SIRT1/p53 is suppressed by ursodeoxycholic acid in the rat liver and activated by disease severity in human non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2013;58:119–25
6. Chentoufi A.A., Serov Y.A., Alazmi M., Baba K. (2014) Immune components of liver damage associated with connective tissue diseases. *J Clin Transl Hepatol* 2(1):37–44
7. Cojocar M., Cojocar I.M., Silosi I., Vrabie C.D. (2013) Liver involvement in patients with systemic autoimmune diseases. *Medica* 8(4):394–397
8. Csak T., Bala S., Lippai D., Satishchandran A., Catalano D., Kodys K. et al. (2015) MicroRNA-122 regulates hypoxia-inducible factor-1 and vimentin in hepatocytes and correlates with fibrosis in diet-induced steatohepatitis. *Liver Int*. 2015; 35: 532–41.
9. Das S., Padhan P. (2017) An overview of the extraarticular involvement in rheumatoid arthritis and its management. *J Pharmacol Pharmacother* 8(3):81–86
10. Ding J., Li M., Wan X., Jin X., Chen S., Yu C., Li Y. (2015) Effect of mir-34a in regulating steatosis by targeting PPAR α expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci. Rep*. 2015; 5.
11. Elshabrawy H.A., Chen Z., Volin M.V. et al. (2015) The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis* 2015;18:433–48.
12. Esau C., Davis S., Murray S.F., et al. (2006) miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metab*. 2006; 3: 87–98
13. Fan B., Sutandy F. X., Syu G. D., Middleton., S., Yi G., Lu K. Y., Kao C. C. (2015) Heterogeneous Ribonucleoprotein K (hnRNP K) Binds miR-122, a Mature Liver-Specific MicroRNA Required for Hepatitis C Virus Replication. *Mol Cell Proteomics*. 2015;14:2878–2886. doi: 10.1074/mcp.M115. 050344
14. Filková M., Jünger A., Gay R.E, et al. (2012) MicroRNAs in rheumatoid arthritis. *Bio-Drugs*. 2012;26(3):131–141.
15. Lakner A.M, Bonkovsky HL, Schrum LW microRNAs: fad or future of liver disease. *WJG*. 2011;17: 2536–42
16. Lee J.E., Kim I.J., Cho M.S., Lee J. (2017) A case of rheumatoid vasculitis involving hepatic artery in early rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci* 32(7):1207–1210
17. Marquez R. T., Bandyopadhyay S., Wendlandt E. B. et al. (2010) Correlation between microRNA expression levels and clinical parameters associated with chronic hepatitis C viral infection in humans. *Lab. Invest*. 2010; 90: 1727–36.
18. Miao C., Yang Y., He X. и др. (2013) New achievements of microRNAs in the pathogenesis of rheumatoid arthritis with an emphasis on the interaction between DNA methylation and the mechanism of microRNAs. *Cellular signal*. 2013 ; 25 (5): 1118–1125
19. Mills P.R., MacSween R.N., Dick W.C., More I.A., Watkinson G. (1980) Liver disease in rheumatoid arthritis. *Scott Med J* 25(1):18–22
20. Ogawa T., Enomoto M., Fujii H., Sekiya Y., Yoshizato K., Ikeda K., Kawada N. (2012) MicroRNA-221/222 upregulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis. *Gut*. 2012; 61:1600–1609. doi: 10.1136/ gutjnl-2011–300717
21. Otsuka M, Kishikawa T, Yoshikawa T, Yamagami M, Ohno M, Takata A, Shibata C, Ishibashi R, Koike K. (2016) MicroRNAs and

liver disease. *J Hum Genet.* 2016. <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.53>

22. Pandis I., Ospelt C., Karagianni N. et al. (2012) 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;71:1716–23.

23. Pirola C.J., Fernández Gianotti T., Castaño G. O., Mallardi P., San Martino J., Ledesma M. M.G. L., Sookoian S. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: From serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis. *Gut.* 2015;64:800– 812. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306996

24. Rigby W.F.C., Lampl K., Low J.M., Furst D.E. (2017) Review of routine laboratory monitoring for patients with rheumatoid arthritis receiving biologic or nonbiologic DMARDs. *Int J Rheumatol* 2017;9614241

25. Ruderiman E.M., Crawford J.M., Maier A., Liu J.J., Gravalles E.M., Weinblatt M.E. (1997) Histologic liver abnormalities in an autopsy series of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 36(2):210–213

26. Selmi C., Mackay I.R., Gershwin M.E. (2007) The immunological milieu of the liver. *Semin. Liver. Dis.* 27:129–139

27. Soultati A., Dourakis S. (2005) Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Gastroenterol* 18(3):309–324,

28. Soultati A., Dourakis S. (2005) Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Gastroenterol* 18(3):309–324

29. van der Linden M.P., Knevel R., Huizinga T.W., van der Helm-van Mil A.H. (2011) Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum.* 2011;63:37–42.

30. Vicente R., Noël D., Pers Y-M., Appa- rilly F., Jorgensen C. (2016) Deregulation and therapeutic potential of microRNAs in arthritic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:211–20

31. Wittmann J., Jack H.M. (2011) mi- croRNAs in rheumatoid arthritis: midget RNAs with a giant impact. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(Suppl 1):i92–6.

32. Yang S, Yang Y. (2015) Downregula- tion of microRNA-221 decreases migration and invasion in fibroblast-like synoviocytes in rheu- matoid arthritis. *Mol Med Rep* 2015; 12:2395– 401.,

33. Yuan H., Mischoulon D., Fava M., Otto M.W. (2017) Circulating microRNAs as bi- omarkers for depression: many candidates, few finalists. *J Affect Disord.* 2018;233:68-78. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.058>

34. Zhang Y, Jia Y, Zheng R, Guo Y, Wang Y, Guo H, Fei M, Sun S. (2010) Plasma microRNA-122 as a biomarker for viral-, alco- hol-, and chemical-related hepatic diseases. *Clin Chem.* 2010;56:1830-1838. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.147850>