

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

## СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ		
ОБЗОРЫ	REVIEWS	
Абдуазизова Н.Х., Алиева К.К., Шарапов З.А., Жаксымуратова Х.Т. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕНИЯ СТЕРОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ	Abduazizova N.H., Aliyeva K.K., Sharapov Z.A., Zhaksymuratova H.T. MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND TREATMENT OF STEROID OSTEOPOROSIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	8
Абдурахманова Н.М., Ахмедов Х.С., Рихсиева Л.М. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА	Abdurakhmanova N.M., Akhmedov Kh.S., Rikhsieva L.M. MODERN ASPECTS OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS	11
Anvarxodjaeva Sh.G., Eshmurzaeva A.A., Karimov M.Sh., Xudayberganova N.X. PROGNOSTIC IMPLICATIONS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN THE CLINICAL COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS	Anvarxodjaeva Sh.G., Eshmurzaeva A.A., Karimov M.Sh., Xudayberganova N.X. REVMATOID ARTRIT KLINIK KO'RINISHIDA AUTOIMMUN TIREOIDITNING PROGNOSTIK AHAMIYATI	16
Najmutdinova D.K., Miraxmedova X.T., Xudaybergenova D.X. COVID-19 BILAN KASALLANGAN QANDLI DIABET 2-TOIFA BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA DIABETIK NEFROPATIYANING IMMUNOPATOGENETIK JIHATLARI	Najmutdinova D.K., Miraxmedova Kh.T., Khudaybergenova D.Kh. IMMUNOPATHOGENETIC ASPECTS OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES WHO UNDERWENT COVID-19	23
Хабиллов Б.Н., Вахобова М.Б. СПОСОБЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЯ ОККЛЮЗИОННОГО ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ЧЕЛЮСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ	Khabilov B.N., Vakhobova M.B. DIAGNOSIS AND PREVENTION METHODS OF VARIANCES OF THE OCCLUSAL CONTACTS OF THE JAWS IN PATIENTS AFTER ORTHODONTIC TREATMENT	27
Худайберганова Н.Х., Аликулов И.Т., Талипов Р.М., Нарзиев Н.М. ОСОБЕННОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ	Khudayberganova N.Kh., Alikulov I.T., Talipov R.M., Narziev N.M. MODERN INFORMATION FEATURES OF THE ETHIOPATHOGENETIC COURSE OF REACTIVE ARTHRITIS	30
Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ДИФФУЗНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ	Shukurova F.N., Karimov M.Sh. THE POSSIBILITIES OF MOLECULAR DIAGNOSTICS IN EVALUATION THE CLINICAL COURSE OF CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASE IN RHEUMATOID ARTHRITIS	34
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	CLINICAL MEDICINE	
Абдуазизова Н.Х., Набиева Д.А., Хидаятова М.Х., Сагатова Д.Р., Алиева К.К., Жаксымуратова Х.Т. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА НУТРИГЕП ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ	Abduazizova N.Kh., Nabieva D.A., Hidayatova M.Kh., Sagatova D.R., Aliyeva K.K., Zhaksymuratova Kh.T. EFFECTIVENESS OF NUTRIGEP FOR PREVENTION AND TREATMENT OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS	39
Абдуллаев У.С., Дадабаева Н.А., Хамраев Х.Х., Джолдасова А.А. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	Abdullaev U.S., Dadabaeva N.A., Khamraev X.X., Djoldasova A.A. EVALUATION OF LABORATORY-IMMUNOLOGIC METHODS OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS	43
Aybergenova X.Sh., Mirzaliyeva A.A., Saidrasulova G.B., Isakova E.I. TIZIMLI QIZIL BO'RICHADA RENAL KAMQONLIKNI VANOLASHDA KLINIK-LABORATOR, IMMUNOLOGIK KO'RSATKICHLARINING DIAGNOSTIK VA PROGNOSTIK AHAMIYATI	Aybergenova Kh.Sh., Mirzaliyeva A.A., Saidrasulova G.B., Isakova E.I. DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF CLINICAL, LABORATORY, IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN THE ASSESSMENT OF RENAL ANEMIA IN SYSTEMIC LYUPUS ERYTHEMATOSUS	47
Алиахунова М.Ю. ОСТЕОАРТРИТЛИ БЕМОРЛАРДА ФОСФОР-КАЛЬЦИЙ АЛМАШИНУВИ ВА СУЯК ТЎҚИМАСИ МЕТАБОЛИЗМИ БИОХИМИК МАРКЕРЛАРИНИНГ КЎРСАТКИЧЛАРИ	Aliakhunova M.Yu. INDICATORS OF BIOCHEMICAL MARKERS OF PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM AND BONE TISSUE METABOLISM IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS	51
Алиахунова М.Ю. ОСТЕОАРТРИТ БИЛАН ОФРИГАН БЕМОРЛАРДА ЖИГАРНИНГ ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ	Aliakhunova M.Y. FEATURES OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS	55
Axmedov Kh.S., Khalmetova F.I., Abdurakhimova L.A. SPECIFIC DESTRUCTION OF THE JOINT STRUCTURE IN REACTIVE ARTHRITIS	Axmedov X.S., Xalmetova F.I., Abduraximova L.A. REKTIV ARTRITDA BO'G'IM STRUKTUR DESTRUKTSIYASINING O'ZIGA XOSLIGI	60

**ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ДИФFUЗНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

Шукүрова Ф.Н., Каримов М.Ш.

**РЕВМАТОИД АРТРИТДА СУРУНКАЛИ ДИФFUЗ ЖИГАР КАСАЛЛИКЛАРИ КЛИНИК КЕЧИШИНИ БАҲОЛАШДА МОЛЕКУЛЯР ДИАГНОСТИКА ИМКОНИЯТЛАРИ**

Шукүрова Ф.Н., Каримов М.Ш.

**THE POSSIBILITIES OF MOLECULAR DIAGNOSTICS IN EVALUATION THE CLINICAL COURSE OF CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASE IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

Shukurova F.N., Karimov M.Sh.

*Ташкентская медицинская академия*

*Кўпгина тадқиқотларга қарамай, РА ва жигар касалликлари билан оғриган беморларни даволаш усулларидан фойдаланиш бўйича аниқ фикр ҳали ҳам мавжуд эмас. Агар биз микроРНКларнинг ифодаланишига қараб РАда жигар шикастланишининг этиологияси ва патогенезини аниқлаб олсак ёки ушбу биомаркерлар бўйича РАда жигар шикастланиши хавфи гуруҳларини стратификация қилсак, ушбу коморбид патологияларни даволашда маълум ютуқларга эришиш мумкин бўлади.*

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

*According to the literature, the use of determination of microRNA (miRNA) expression as a molecular diagnostic marker in this category of patients may be highly effective in solving these complications. Despite many studies, there is still no clear opinion regarding the use of treatment methods for patients with RA and liver diseases. If we can clarify the etiology and pathogenesis of liver damage in RA depending on the expression of microRNAs or stratify risk groups for liver damage in RA according to these biomarkers, it will be possible to achieve some progress in the treatment of these comorbid pathologies.*

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

Хотя печень часто не считается органом-мишенью поражения при первичных заболеваниях, патологические состояния в печени иногда возникают как вторичные заболевания на фоне первичных заболеваний, иногда в результате токсичности лечения первичного заболевания и осложнений внепеченочных заболеваний. В каждом из упомянутых выше случаев врачу-ревматологу очень важно знать порядок своевременного выявления и диагностики поражения печени. Ревматоидный артрит (РА) часто ассоциируется с вторичными патологиями печени вследствие ее аутоиммунных заболеваний (особенно аутоиммунный гепатит – АИГ), прямого поражения паренхимы печени или присутствия лекарственных препаратов (особенно метотрексата и стероидов) в печени. Кроме того, следует отметить влияние иммунодепрессантов на основные вирусные инфекции, особенно на вирусные гепатиты. Перекрытие моделей заболеваний во многом обусловлено генетическими детерминантами, и оба заболевания имеют общие локусы восприимчивости. Раннее выявление РА-подобных аспектов при хронических диффузных заболеваниях печени (ХДЗП) важно, поскольку такая коморбидность влияет на течение и прогноз заболевания.

РА – одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний, которое следует отличать от внесуставных системных поражений, связанных с РА. Поэтому в этих двух случаях осложнения заболевания и методы лечения различны. При соблюдении известных рекомендаций можно персонализировать иммунный статус печени и контролировать

ревматические проявления при ХДЗП и РА. Такое сотрудничество гепатологов и ревматологов может привести к прорывам в решении сложных мультидисциплинарных проблем.

**Печеночные проявления ревматоидного артрита.** Известно, что РА проявляется преимущественно поражением суставов. Однако важно помнить о внесуставных клинических проявлениях РА, которые наблюдаются примерно у 40% больных РА [14]. Внесуставные клинические проявления РА могут проявляться заболеваниями различных органов, в том числе глаз, легких, кожи, сердца и нервной системы [10]. По общему мнению, поражение печени не является внесуставным клиническим проявлением РА [21], однако некоторые специалисты считают, что печеночные проявления РА встречаются у 6-74% пациентов с РА [23]. Незначительное повышение уровня аминотрансфераз или щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилпептидазы по неизвестным причинам иногда считают печеночным проявлением РА. То есть патологические состояния, возникающие в печени вследствие неизвестной этиологии, иногда называют печеночным проявлением РА.

Патогенез заболевания печени, определяемого как печеночное проявление РА, до сих пор неясен. В настоящее время имеется ряд данных, подтверждающих важную роль печени в модуляции иммунного ответа при аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваниях [22]. При гистопатологическом анализе пораженной печени часто выявляют общие, т.е. неспецифические изменения, такие как гиперплазия клеток Купфера, увеличение отложе-

ния липофусцина в центральных долях, инфильтрация воспалительными клетками в порталных трактах [8]. Однако при ограниченном повышении содержания щелочной фосфатазы не всегда можно различить, вызвана это поражением печени или суставов.

**Ревматоидный артрит и первичные заболевания печени.** Исключение или подтверждение первичных заболеваний печени с повышенной активностью печеночных ферментов у больных РА или клиническими проявлениями далеко зашедшего заболевания печени при РА требует дополнительных и тщательных исследований [23]. Первичные заболевания печени, связанные с РА, включают аутоиммунные заболевания печени.

Известно, что пациенты с некоторыми аутоиммунными заболеваниями имеют более высокую предрасположенность к другим аутоиммунным заболеваниям, что подтверждено и для больных РА [6]. Наиболее распространенными аутоиммунными патологиями печени у больных РА являются первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ), АИГ и первичный склерозирующий холангит. По данным R. Роузон и соавт. [20], ПБЦ выявляют у 1-10% больных с диагнозом РА. ПБЦ – аутоиммунное хроническое холестатическое заболевание печени. Диагноз ПБЦ основывается на положительности двух из трех критериев: повышении уровня щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилпептидазы, наличии антимитохондриальных антител (АМА) и гистологических особенностях ПБЦ. При ПБЦ имеется лишь небольшая группа АМА-положительных пациентов с нормальными значениями ферментов печени. Альтернативно АМА не выявляется примерно у 5-10% пациентов согласно диагнозу ПБЦ, основанному на холестазае и гистологии (АМА-негативные ПБЦ). Наличие АМА у пациентов с диагнозом РА указывает на наличие ПБЦ или развитие его во время РА [15].

G.W. Wong, M.A. Heneghan считают, что часто отмечается коморбидное течение РА и ХДЗП, в том числе АИГ, то есть несколько типов аутоиммунных заболеваний сочетаются у 20-50% больных с АИГ. У 10-60% этих больных выявляют неспецифические, иногда переходящие боли в суставах. Иногда, наряду с болью, возникают припухлости суставов. Авторы отмечали РА у 2-4% пациентов с диагнозом АИГ. У большинства больных симптомы этих поражений суставов исчезают в течение нескольких дней после начала иммуносупрессивной терапии. Однако у некоторых пациентов с АИГ наблюдались боли и скованность в суставах, которые сохранялись даже при исключении из схемы лечения и прекращении приема противовоспалительных стероидов (НПВП).

ХДЗП, в частности гепатотропные вирусы, могут быть одним из триггеров, участвующих в формировании РА. Некоторые исследователи утверждают, что у больных с системными заболеваниями соединительной ткани снижение защиты от вирусов (что обусловлено как основным заболеванием, так и иммуносупрессивной терапией) является причиной выявления у них коинфекций [3].

Согласно результатам исследований, вирус гепатита С (ВГС, HCV) наблюдается у 0,7-8% больных ревматоидным артритом, а РА – у 5-15% больных вирусным гепатитом С. Этот показатель объясняется следующей ситуацией: высокий уровень ревматоидного фактора (РФ) играет стимулирующую роль в отношении иммунных комплексов, циркулирующих в крови, и препятствует распространению HCV-инфекции. Однако эта информация о коморбидном течении РА и ВГС-инфекции у достаточного числа пациентов не изучена [24]. Антитела к ВГС обнаружены в сыворотке крови, синовиальной жидкости и слюне. Сложность интерпретации вовлечения HCV-инфекции в общий суставной синдром связана с одинаковым поражением мелких проксимальных суставов кистей при обоих заболеваниях, но у больных с подтвержденным диагнозом РА и выявлением антител к HCV преобладают тендосиновит ладоней, туннельный синдром запястья и тендосиновит мелких суставов. Присоединение синдрома Стилла наблюдается и у взрослых пациентов с HCV-инфекцией [13]. Некоторые авторы обосновали эту ситуацию следующим клиническим примером: у больного гепатитом после переливания крови был диагностирован серопозитивный РА. У этого пациента РА развился через три года после положительного результата теста на антиген ВГС. Генетический материал пациента содержал гены HLA-DR4 и HLA-BW54, тесно связанные с РА [1].

**Возможности молекулярной диагностики и инструментальных методов исследования хронических диффузных заболеваний печени при РА.** Повышение скорости и эффективности ранней диагностики сложных сопутствующих патологий, таких как РА и ХДЗП, требует внедрения высокочувствительных и специфичных биомаркеров. Оценка развития, клинического течения и осложнений этих заболеваний также во многом зависит от исследования ХДЗП и биомаркеров РА. Биомаркеры также важны при разработке индивидуальных планов лечения. За последние два десятилетия, которые мы можем назвать новой эрой молекулярной диагностики, был достигнут большой прогресс в изучении взаимодействий между генами, их продуктами и факторами окружающей среды. Особенностью эпигенетической регуляции является то, что с ее помощью изменения экспрессии генов происходят без повреждения структуры ДНК, и это изменение может стабильно передаваться на протяжении нескольких поколений.

Важным направлением эпигенетики является изучение свойств эпигенома в различных тканях организма в норме и при патологии. Активность многих генов специфична во времени и пространстве: такие гены экспрессируются только на определенных стадиях дифференцировки клеток и/или в определенных тканях организма. В целом у взрослых одновременно работает более 20% всех генов. Необходимый уровень активности каждого гена в нужное время и в определенном месте в основном обеспечивается эпигенетическими механизмами.



Выделяют три уровня эпигенетической регуляции и, соответственно, три ее основных механизма: геномный (метилование ДНК), протеомный (модификация белков) и транскриптомный (регуляция с помощью РНК, прежде всего микроРНК) [11].

**Структура, функции и методы исследования микроРНК как эпигенетического агента в развитии и течении заболеваний.** Хроническое воспаление печени может переходить в тяжелый фиброз и цирроз печени при таких патологических состояниях, как HBV, HCV-инфекции, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и ряд метаболических заболеваний. Известно, что до 90% случаев гепатоцеллюлярной карциномы возникают на фоне цирроза или фиброза печени. Согласно результатам исследований последних лет, микроРНК могут служить новыми биомаркерами в диагностике заболеваний и обеспечить новую стратегию генной терапии с использованием технологий микроРНК [17].

Появление и эволюция системы микроРНК привели к значительному увеличению пластичности белковых взаимодействий ДНК-РНК. Удалось сформировать несколько связей между разными генами, а также между генами и их продуктами, опосредованными сигналами РНК, что привело к появлению многофункциональных интегрированных белковых комплексов. Информация обо всех известных изученных к настоящему времени микроРНК собрана в международной электронной базе данных miRBase, которая на сегодняшний день содержит информацию примерно о 3000 зрелых микроРНК человека. Они регулируют экспрессию более 30% генов, контролирующих информацию о структуре белков, что делает их одними из наиболее важных генных регуляторов [17].

Регуляторная природа микроРНК характеризуется увеличением или снижением экспрессии клеточных микроРНК, что наблюдается практически при всех патологических состояниях. То есть этим объясняется их разная экспрессия в биологических жидкостях при разных патологических процессах, а экспрессия циркулирующих микроРНК представляет интерес как неинвазивные биомаркеры патологических состояний.

Если пути биологического появления микроРНК в организме aberrantны (отклоняются от нормы), они могут стать основными участниками многих патологических процессов. Биологический процесс может управляться на нескольких уровнях и приводить к уменьшению или увеличению количества микроРНК в клетке. Таким образом, контроль биологических процессов в организме может быть нарушен, или aberrantное проявление может быть генетическим. Следовательно, можно сказать, что aberrantная экспрессия микроРНК может происходить вследствие хромосомной делеции, амплификации, транслокации или очень небольших мутаций генов. Внутренние факторы также могут влиять на экспрессию микроРНК. Кроме того, нарушают их экспрессию аномалии белков, возникающие на разных стадиях созревания микроРНК [2].

**МикроРНК является потенциальным неинвазивным биомаркером для ранней диагностики развития и прогрессирования ХДЗП при РА.** Углубленные исследования в области молекулярной биологии привели к появлению новых подходов, таких как изучение микроРНК. Было обнаружено, что по сравнению с мРНК или белками микроРНК как биомаркеры напрямую и более тесно связаны с клеточной геномной активностью. Это заставило рассматривать биомаркеры в качестве эффективного дополнительного метода к общепринятым методам (гистологическому анализу) уточнения и верификации клинического диагноза. Они подвергаются менее глубокому воздействию, чем мРНК, особенно за счет некоторых посттранскрипционных модификаций. Кроме того, при сравнении микроРНК и белков чувствительность, достигнутая для микроРНК благодаря qRT-PCR, в настоящее время количественно выше, чем для белков. Кроме того, микроРНК более стабильны в жидкостях организма, чем мРНК. Причина в том, что большинство микроРНК транспортируются в микровезикулярной, экзосомальной, липосомальной формах, в которых липидные оболочки или липопротеиновые комплексы защищают их от действия РНКаз биологических жидкостей. В зависимости от этих способов транспорта (везикулярного или невезикулярного) ценность микроРНК как биомаркеров также варьирует.

Невезикулярные формы могут отражать повреждение и гибель клеток из-за тканеспецифического апоптоза или некроза в исследованиях микроРНК, которые обнаруживаются в этих тканях. Действительно, некоторые микроРНК обладают очень сильной клеточной специфичностью (например, miR-122 для гепатоцитов). МикроРНК в микровезикулярной форме отражают другие процессы. Профиль микроРНК, содержащихся в экзосомах, частично специфичен для секретирующей его клетки и модифицируется в зависимости от физиологических или патологических условий. Таким образом, опухолевые клетки не развивают нормальный профиль микроРНК в организме. Следовательно, анализ микроРНК в жидкостях организма может отражать молекулярные изменения в клетках и предоставлять информацию, помогающую принимать диагностические и терапевтические решения [27].

В настоящее время интерес к биомаркерам объясняется не только прогрессом в диагностике или мониторинге лечения заболеваний, но и тем, что обнаружение их раньше клинических проявлений заболеваний позволяет прогнозировать возникновение, а также течение заболевания еще до появления его симптомов или осложнений (стратификация риска – стратификационный подход).

Если рассматривать микроРНК и гепатобилиарную систему, то нетрудно понять, что эти молекулы необходимы для развития печени в период эмбриогенеза и детского возраста, а также для клеточного метаболизма на протяжении всей жизни организма. В последние годы выявлена важная роль некоторых микроРНК в патогенезе различных заболеваний, в

том числе аутоиммунных заболеваний печени, вирусных гепатитов, НАЖБП и тяжелых патологий, таких как гепатоцеллюлярная карцинома, но из-за некоторых противоречий в этих данных необходимо дальнейшее изучение этих процессов.

Эффект микроРНК связан с их неполной гибридизацией с 3'-нетранслируемым участком мРНК с комплементарными сайтами (side). МикроРНК отражают различные биологические функции, связанные с патогенезом НАЖБП, включая регуляцию метаболизма липидов и глюкозы, окисление, эффекты эндоплазматической сети, дифференцировку клеток, воспаление, апоптоз и т. д. Было показано, что сверхэкспрессия miP-34a увеличивает ацетилирование г53 и активирует г53-индуцированный апоптоз гепатоцитов вследствие усиления экспрессии сиртуина 1 (SIRT1) на экспериментальных моделях крыс [7]. Снижение экспрессии miP-34a приводит к активации транскрипционных факторов, участвующих в гомеостазе организма: сообщалось, что  $\alpha$ -рецептор НАЖБП, активированный пролифераторами пероксисом (PPAR $\alpha$ ), и 5'AMF – протеинкиназами, вызывает снижение уровень липидов и снижение стеатоза в культуре клеток.

В экспериментальной модели НАСГ на животных снижение экспрессии miP-21 приводит к активации генов, ответственных за регенерацию тканей и развитие фиброза печени: индуцируемого гипоксией фактора 1- $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) и семейства протеинкиназ [9]. miP-21 оказывает профибротическое действие, стимулируя экспрессию трансформирующего фактора роста (TGF $\beta$ ), основного медиатора фиброгенеза, сигнального каскада SMAD, а также деградацию молекул межклеточного матрикса и инфильтрацию фибробластов [19].

МиРНК-122 является наиболее распространенной микроРНК в ткани печени, на ее долю приходится 70% микроРНК, экспрессируемых в этом органе, а печень является практически единственным органом, в котором экспрессируется МиР-122 [4]. Эта микроРНК участвует во многих физиологических и патологических функциях, таких как регуляция липидного обмена и подавление опухолевого процесса. Эксперименты на мышах показали, что подавление miP-122 стимулирует процессы окисления, снижает уровень жирных кислот, уменьшает тяжесть стеатоза печени.

Хотя в настоящее время существуют стандартные диагностические критерии диагностики РА, наиболее важной проблемой остается поиск биомаркеров для ранней диагностики, особенно в тех случаях, когда при первичном обследовании невозможно поставить точный диагноз. То есть клинические и/или рентгенологические методы недостаточны для больных РА, иногда с внесуставными клиническими проявлениями, связанными с поражением легких, сердца, почек и печени.

Обнаружение антител также имеет высокую диагностическую точность для диагностики РА на ранней стадии. В частности, антитела анти-ЦЦП высокоспецифичны для раннего выявления тяжелого

эрозивного РА и позволяют проводить раннюю диагностику и лечение больных РА с благоприятным исходом. Недавние исследования указывают на важную роль микроРНК при РА. Было высказано предположение, что нарушение регуляции экспрессии микроРНК способствует молекулярным механизмам заболевания. В этом направлении, согласно данным, накопленным в последние годы, микроРНК могут аномально экспрессироваться как в воспаленных синовиальных мембранах, так и в циркулирующей крови больных РА [16], а роль микроРНК при РА может соответствовать критериям их использования в качестве новых молекулярных диагностических маркеров [12].

Аберрантная экспрессия нескольких микроРНК в разных типах клеток уже выявлена при РА, и эти микроРНК могут регулировать специфические пути, ведущие к воспалительной среде, возникающей при РА [25].

Снижение экспрессии miP-221 обратно пропорционально уровню циркулирующих провоспалительных цитокинов [26]. Повышенная экспрессия miP-221 при РА приводит к усилению экспрессии VEGF (VEGF-фактора роста эндотелия сосудов), MMP-1 и MMP-3 (матриксных металлопротеиназ), которые являются медиаторами ангиогенеза и воспаления [26]. Кроме того, сверхэкспрессия miP-221 при РА может усиливать активацию синовиальных фибробластов и повышать их устойчивость к апоптозу [26].

МикроРНК-222 имеет те же регионы происхождения, что и микроРНК-221, нацелена на те же гены, что и микроРНК-221 [18], а также влияет на ангиогенез и воспаление [5]. Его экспрессия увеличивается с увеличением активности заболевания РА [5]. Высокие уровни экспрессии микроРНК-221/222 указывают на высокую активность РА.

### Заключение

1. На основании обзора литературы можно сказать, что показатели комплексных клинико-лабораторных исследований, отражающие развитие и течение ХДЗП при РА, помогают проанализировать особенности его развития и течения, а также играют важную роль в прогнозировании, а также играют важную роль в прогнозировании риска обострения клинических симптомов РА вследствие вирусной инфекции у пациентов с хроническим вирусным гепатитом.

2. Можно сказать, что эпигенетический анализ уровня экспрессии микроРНК-122/221 у больных РА и ХДЗП ввиду высокой чувствительности к диагностической точности может быть полезен для диагностики особенностей ХДЗП (преобладания симптомов РА или ХДЗП) и прогрессирования заболевания при больных РА.

3. На основании проведенного анализа можно рекомендовать использование эпигенетических методов молекулярной биологии, данных об уровне экспрессии микроРНК 122/221 для дифференциальной диагностики РА и первичного поражения печени.

---

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

**ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ДИФфуЗНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш.

*Несмотря на многочисленные исследований, до сих пор нет четкого мнения по поводу применения*

*методов лечения больных ревматоидным артритом и заболеваниями печени. Если удастся уточнить этиологию и патогенез поражения печени при РА в зависимости от экспрессии микроРНК или стратифицировать группы риска поражения печени при РА по этим биомаркерам, можно будет добиться определенного прогресса в лечении этих коморбидный патологий.*

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

