



JIGAR ALKOGOLSIZ YOG' KASALLIGINI TASHXISLASHDA MIKRORNK NING AHAMIYATI

Parpiboyeva Dinora Ayupovna

t.f.d, dotsent, Toshkent tibbiyot akademiyasi

Telefon: +998(94) 604 60 71

parpibaeva.d.a@gmail.com

Musayeva Muharram Abdurashidovna

Assistent, Toshkent tibbiyot akademiyasi

Telefon: +998(97) 704 72 32

drmuhammad1992@gmail.com

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.10393899>

ARTICLE INFO

Received: 08th December 2023

Accepted: 15th December 2023

Online: 16th December 2023

KEY WORDS

Jigar alkogolsiz yog' kasalligi, jigar steatozi, jigar alkogolsiz steatogepatiti, biomarker, mikroRNK 34.

ABSTRACT

Hozirgi kunda jigar alkogolsiz yog' kasalligi sog'liqni saqlash tizimining dolzarb muammolaridan biri hisoblanadi. So'nggi yillarda tibbiyotda qo'llaniladigan yangi diagnostika usullari va dori vositalari kashf etilganiga qaramay, JAYKning etiopatogenezi, diagnostikasi, davolash va oldini olish bo'yicha hal qilinmagan ko'plab masalalar mavjud. Jigar alkogolsiz yog' kasalligini davolashning asosiy maqsadi kasallikning keyingi bosqichlariga rivojlanishining oldini olish bo'lishi kerak. Klinika amaliyotida ishlatiladigan asosiy jigar testlari kasallik uchun spetsifik emas va har doim ham gistologik o'zgarishlar (jarohatlanish, yallig'lanish, fibroz) haqida aniq ma'lumot bera olmaydi, biopsiya esa jigar kasalliklari diagnostikasida "oltin standart" hisoblanib, JAYK ida kasallikning rivojlanish bosqichlarini, terapevtik ta'sirning samaradorligini belgilaydi. Ushbu maqolada biz klinik amaliyotda JAYK va jigar fibrozi diagnostikasi uchun ishlatiladigan invaziv bo'lmagan biomarkerlar haqida to'xtalib o'tamiz. MikroRNK ning jigar alkogolsiz yog' kasalligining rivojlanishidagi potentsial roli muhokama qilinadi.

Kirish. So'nggi o'n yil davomida butun dunyoda jigar alkogolsiz yog' kasalligi (JAYK) bilan kasallanishning tendensiyasi ko'payishi kuzatildi, bu kasallikning xavf omillari bo'lgan ortiqcha tana vazni va semirish, metabolik sindrom (MS) mavjud bemorlar sonining barqaror o'sishi bilan bog'liq.[4] Jigar alkogolsiz yog' kasalligi bilan og'rikan bemorlarda yurak-qon yomir kasalliklarning uchrash chastotasi, JAYK mavjud bo'lmagan bemorlarga nisbatan yuqori. JAYK bilan og'rikan bemorlar guruhida yurak-qon tomir kasalliklaridan o'lim darajasi jigar kasalliklaridan o'lim darajasidan ustun turadi va 6,8% ga nisbatan 36% ni tashkil qiladi.[2] Bugungi kunga kelib, progressiyalanib boruvchi jigar alkogolsiz steatozi va steatogepatitning oqibatlari fibroz, jigar sirrozi va gepatosellyulyar karsinoma ekanligi aniqlandi. Uzoq muddatli kuzatuv natijalariga ko'ra JAYK bilan og'rikan bemorlarning 50



foizida jigar fibrozning rivojlanishi aniqlanadi va ko'pincha bu jarayon klinik ko'rinishlarsiz sodir bo'ladi.[3] Populyatsion tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, 60-80% holatlarda kriptogen jigar sirrozining sababi jigar steatogepatit kasalligi hisoblanadi. Butun dunyo bo'ylab jigar transplantatsiyasining asosiy va keng tarqalgan sababi JAYK hisoblanadi.[3]

Jigar fibrozi bosqichini baholash uchun instrumental tadqiqot usullari orasida jigar elastometriyasi va magnit-rezonans tomografiyasi muhim rol o'ynaydi, ammo bu usullarning spetsifikligi past yoki narxi yuqoriligi sababli ulardan foydalanish chegaralangan.[5,2] Kasallikning progressiyalanishini aniqlashda jigar biopsiyasi oltin standart hisoblanadi, ammo bu usul invazivligi va amalga oshirish qiyinligi tufayli amaliyotda keng qo'llanilmaydi.[6,13] Fibroz bosqichini baholashning yuqoridagi barcha usullari bemorni dastlabki tekshirish vaqtida faqat kasallikning mavjudligi yoki yo'qligi haqida gapirishga imkon beradi.

Bugungu kunga kelib jigar alkogolsiz yog' kasalligi, jigar sirrozi, gepatosellyulyar karsinoma bilan og'rikan bemorlarni diagnostika qilishda mikroRNK-122,34, 221 va boshqa genlarning ahamiyatini o'rganish boshlandi.

Kasallikning diagnostikasi. JASG va JAYK ning asosiy xususiyati kasallikning asimptomatik kechishidir. Ko'pincha kasallik tasodifan metabolik sindrom bilan og'rikan bemorlarda tekshirish jarayonida o'tkaziladigan laboratoriya yoki instrumental testlar asosida aniqlanadi.

JASG kasalligi jigar shikastlanishining bosqichlari va kasallikning og'irligi bilan bog'liq holda spetsifik klinik belgilarga ega emas. JASG bilan og'rikan bemorlarning ko'p qismida astenovegetativ sindrom va kam hollarda qorinning o'ng yuqori kvadratida noqulaylik kuzatiladi. Terining qichishi, anoreksiya, dispeptik sindrom, sariqlikning rivojlanishi va portal gipertenziya kabi simptomlar majmuasi JASG ning rivojlanganligini ko'rsatadi [8].

Ushbu tashxisni qo'yish juda qiyin, chunki sitolizni keltirib chiqaradigan boshqa barcha sabablarni istisno qilish zarurati, makrovezikulyar steatoz va jigarda yallig'lanish-destruktiv o'zgarishlar, jigar ikkilamchi shikastlanish xususiyatini istisno qilish kerak.

JAYK ning biokimyoviy belgilariga sitoliz sindromi ko'rsatkichlari (alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST) darajasining oshishi) va xolestaz (ishqoriy fosfataza (AP) darajasining oshishi), g-glutamil transpeptidaza (GGTP), bog'lanmagan bilirubin, xolesterin) miqdorining ko'tarilishi kiradi.

Jigar fibrozining bosqichini, kasallikning prognozini aniqlashda, sirroz va unga bog'liq bo'lgan asoratlarga o'tish xavfini oldini olishda mikroRNK larni aniqlash eng muhim omil hisoblanadi. JAYK bilan og'rikan bemorlarni tashxislashda mikroribonuklein kislotalar oilasining diagnostik ahamiyati juda yuqori[12]. Biologik suyuqliklar turli sinflarga mansub RNK molekulalarini, jumladan, messenjer RNK (mRNK), uzoq kodlanmaydigan RNK (lncRNK), qonda aylanib yuruvchi RNK (cirRNK) larni o'z ichiga oladi. Qonda aylanib yuruvchi miRNKlar nihoyatda barqarordir, chunki ular qonda erkin shaklda bo'lmaydi, ular membrana pufakchalari bilan qoplangan, muqobil ravishda RNKni bog'lovchi oqsillar yoki lipoproteinlar bilan bog'langan. Bu mexanizmlarning barchasi RNKni degradatsiyadan himoya qiladi [15]. RNK molekulalaridan optimal biomarkerlar sifatida foydalanishning yana bir jihat shundaki, ularni aniqlash uchun ishlatiladigan usullar yuqori darajada spetsifik.



Jigar alkogolsiz yog' kasalligi va mikro RNK. MikroRNKlar ko'plab biologik jarayonlar va metabolik gomeostaz jarayonlarida ishtirok etadi, shuningdek JAYK ning rivojlanish patogenezida muhim ahamiyatga ega bo'lgan lipid sintezi, yog' kislotalari va glyukoza metabolizmi, yallig'lanish, proliferatsiya, apoptoz va nekrozni boshqarishi mumkin [9]. Shuning uchun genetik/epigenetik omillarga yoki atrof-muhit sharoitlariga javoban miRNK ekspressiyasining o'zgarishi steatozning boshlanishiga va JAYK rivojlanishiga yordam berishi mumkin. Odatda JAYKda ballonli degeneratsiya paytida yuzaga keladigan gepatotsitlar nekrozining kuchayishi sirkulyatsiyaga bir nechta mikroRNKlarning chiqarilishini ta'minlaydi. Shuning uchun qonda aylanib yuruvchi mikroRNKlar JAYK ning biologiyasida fiziologik ahamiyatga ega bo'lib, ular kasallik jarayonida ro'y beradigan gistologik xususiyatlar va molekulyar hodisalarni o'zida aks ettiradi [9,16]. MikroRNK lar jigar shikastlanishining turli bosqichlarini to'g'ri aniqlash uchun muhim biomarkerlar sifatida ishlatilishi mumkin, bu erta tashxis qo'yish va kasallikning rivojlanish bosqichlarini klinik kuzatish imkonini beradi. Del Kampo, JA; Gallego-Duran insonlarda va hayvonlarda o'tkazilgan eksperimental modellarda ham JAYK va JASG kasalligida mikroRNK ekspressiyasi darajasini o'zgarganligi aniqlagan.[10,11]. JAYK bilan og'rigan bemorlarning plazma namunalarida bir nechta mikroRNK lar differensial tarzda ifodalanganligi haqida ma'lumot berilgan. Pirola va boshqa olimlar JAYK bilan bog'liq qonda aylanib yuruvchi miRNK ahamiyatini o'rganib chiqdi, tahlil natijalariga ko'ra jigar steatozida miRNK orasida miR-122, miR-192, miR-19a/b, miR-125 lar ekspressiyasi yuqori ekanligi, shuningdek JASG kasalligida esa mikroR-122, miR-192 va miR-375 ekspressiyasi [10,11] yanada keskin kuchayganligi aniqlandi, bu natijalar esa JASG ni oddiy steatozdan differensial diagnostika qilishda muhim ahamiyat kasb etadi.

MikroRNK 34. MiR-34 proliferatsiya, differentsiatsiya va dasturlashtirilgan hujayra o'limini tartibga solish kabi pleotrop funksiyalari sababli katta ahamiyatga ega. Jigar kasalliklari mavjud bo'lgan insonlar va hayvonlarda o'tkazilgan tajribalarda jigar fibriogenez davrida miR-34a eng yuqori miqdorda aniqlangan miRNKlardan biridir [18,17]. Parkes, HA; Preston, E tomonidan kemiruvchilarda o'tkazilgan tajribalarda miR-34a gepatotsitlar va jigar yulduzsimon hujayralarida lipidlar to'planishiga yordam beradigan uzun zanjirli asil-KoA(koenzim A) sintetaza 1 oila a'zosi 1 (Acsl-1) fermentativ faolligini ingibitsiya qilishi kuzatilgan. [5,6]. MiR-34a ekspressiyasining to'xtatilishi Acsl-1 ni yuqori darajada tartibga soladi va aSMA (alpha-smooth muscle actin- alfa silliq mushaklar aktini), 1-tip kollagen va desmin miqdorini pasaytiradi, shuningdek, yog' kislotalarini qabul qilish va jigar yulduzsimon hujayralarini fenotipini kamaytirish orqali ularda lipogenezni tezlashtiradi.

Budhu va uning hamkasblari tomonidan bir qator miRNKlar bo'yicha olib borilgan tadqiqot natijalariga ko'ra MiR-34a ning saraton kasalligida, ya'ni GK prognoz qilish uchun yuqori darajada ahamiyati ega ekanligi ta'kidlandi.[1,7] Ularning aniqlashicha metastaz holatlarida miR-34 yuqori darajada pastga regulyatsiya qilinganligini ko'rsatdilar, boshqa mavjud klinik parametrlar bilan solishtirganda bu jarayon kasallik prognozining mustaqil va muhim bashoratchisi ekanligini ifodalaydi.

Xulosa. JAYK ning paydo bo'lishi va progressiyalanishida genetik omillar, atrof-muhit va ovqatlanish tartibi asosiy ahamiyatga ega. MikroRNKlar mustaqil yoki atrof-muhit ta'siri va turmush tarzi omillari bilan birga jigarda yog' to'planishiga ta'sir qiladi. JAYK o'z vaqtida aniqlash, yanada samarali profilaktika va davolash usullarini qo'llash uchun kasallikning



patogenezi va rivojlanishining asosiy molekulyar mexanizmlarini tushunish lozim. Buning uchun ishonchli va spetsifik biomarkerlarni aniqlash talab etiladi. Bugungi kunga qadar bir nechta diagnostik va prognostik ahamiyatga ega biomarkerlar aniqlangan, lekin ularning aksariyati invaziv usullar hisoblanadi. JAYK bosqichini, yallig'lanish va fibrozning bosqichi o'z vaqtida to'g'ri aniqlash kasallik prognozini yaxshilash va terapevtik davo samaradorligini oshiradi. Bu jarayonda miRNklar muhim o'rinni egallaydi, chunki jigar kasalliklarida, shu jumladan JAYK va GK da ularning disregulyatsiyasi yuqori prognostik ahamiyatga ega. Shunday qilib, mikroRNK va JAYKning rivojlanishi o'rtasidagi bog'liqlik JASG kasalligini prognoz va nazorat qilishda asosiy ahamiyatga ega.

JAYK da bir qancha mikroRNklar, ayniqsa miR-34 kasallik bilan bog'liq biologik jarayonlarni tartibga solishning potensial ishtirokchilari sifatida paydo bo'ldi.

References:

1. Возможности прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени / А. И. Хазанов // РЖГГК. - 2015. № 2. - С. 26-32
2. Неалкогольный стеатогепатит: патоморфология, клиника и подходы к лечению Богомоллов П.О., Павлова Т.В. // Фарматека. - 2003. - №10. - С. 31-39
3. Роль микро-рнк в формировании и течении заболеваний печени Парпибаева Д.А., Каримов М.Ш., Шукурова Ф.Н., Терапевтический Вестник Узбекистана 2020. № 2
4. Сравнительный анализ диагностики фиброза печени методом М- и Хь-эластометрии у пациентов с хроническим гепатитом С. М.Ю.Галушко, И.Г.Бакулин // Фарматека. - 2016, № 5-16. - С. 40-47
5. Analysis of association between circulating miR-122 and histopathological features of nonalcoholic fatty liver disease in patients free of hepatocellular carcinoma. Akuta, N.; Kawamura, Y.; Suzuki, F.; Saitoh, S.; Arase, Y.; Fujiyama, S.; Sezaki, H.; Hosaka, T.; Kobayashi, M.; Suzuki, Y.; et al. BMC Gastroenterol. 2016, 16, 141. [CrossRef]
6. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors, J. Ma [et al.] // Journal of Hepatology. - 2017. - Vol. 66, № 2. - P. 390397
7. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. EASL-EASD-EASO. // Journal of Hepatology. -2016. - Vol.64, № 6. - P.1388-1402.).
8. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: From serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis. Pirola, C.J.; Gianotti, T.F.; Castaño, G.O.; Mallardi, P.; Martino, J.S.; Ledesma, M.M.G.L.; Flichman, D.; Mirshahi, F.; Sanyal, A.J.; Sookoian, S. Gut 2015, 64, 800–812. [Google Scholar] [CrossRef]
9. Epigenetic regulation of miR-34a expression in alcoholic liver injury. Meng, F.; Glaser, S.S.; Francis, H.; Yang, F.; Han, Y.; Stokes, A.; Staloch, D.; McCarra, J.; Liu, J.; Venter, J.; et al. Am. J. Pathol. 2012, 181, 804–817. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
10. Genetic and epigenetic regulation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Del Campo, J.A.; Gallego-Durán, R.; Gallego, P.; Grande, L. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 911. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
11. Identification of metastasis-related microRNAs in hepatocellular carcinoma , A. Budhu, H.-L. Jia, M. Forgues et al., Hepatology, vol. 47, no. 3, pp. 897–907, 2008.



12. Increasing prevalence of nonalcoholic steatohepatitis as an indication for liver transplantation // Surgery. R. C. Quillin [et al.] - 2014. - № 156. - P. 1049-1056
13. Liver biopsy in type 2 diabetes mellitus: Steatohepatitis represents the sole feature of liver damage. Masarone, M.; Rosato, V.; Aglitti, A.; Bucci, T.; Caruso, R.; Salvatore, T.; Sasso, F.C.; Tripodi, M.F.; Persico, M. PLoS ONE 2017, 12, e0178473. [CrossRef]
14. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. P. Angulo [et al.] - 2015. - Vol. 149, № 2. - P. 389-397
15. MicroRNA-34a and microRNA-34c promote the activation of human hepatic stellate cells by targeting peroxisome proliferator-activated receptor, Li, X.; Chen, Y.; Wu, S.; He, J.; Lou, L.; Ye, W.; Wang, J. γ. Mol. Med. Rep. 2015, 11, 1017–1024. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
16. miRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Liu, C.-H.; Ampuero, J.; Gil-Gomez, A.; Montero-Vallejo, R.; Rojas, A.; Munoz-Hernandez, R.; Gallego-Duran, R.; Romero-Gomez, M. J. Hepatol. 2018, 69, 1335–1348. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
17. MicroRNAs in liver disease. Szabo, G.; Bala, S. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013, 6, 247–253. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
18. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA expression. Cheung, O.; Puri, P.; Eicken, C.; Contos, M.J.; Mirshahi, F.; Maher, J.W.; Kellum, J.M.; Min, H.; Luketic, V.A.; Sanyal, A.J. Hepatology 2008, 48, 1810–1820. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed][Green Version]
19. Overexpression of acyl-CoA synthetase-1 increases lipid deposition in hepatic (HepG2) cells and rodent liver in vivo. Parkes, H.A.; Preston, E.; Wilks, D.; Ballesteros, M.; Carpenter, L.; Wood, L.; Kraegen, E.W.; Furler, S.M.; Cooney, G.J. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006, 291, E737–E744. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
20. The miR-34 family in cancer and apoptosis, H. Hermeking, Cell Death and Differentiation, vol. 17, no. 2, pp. 193–199, 2010