



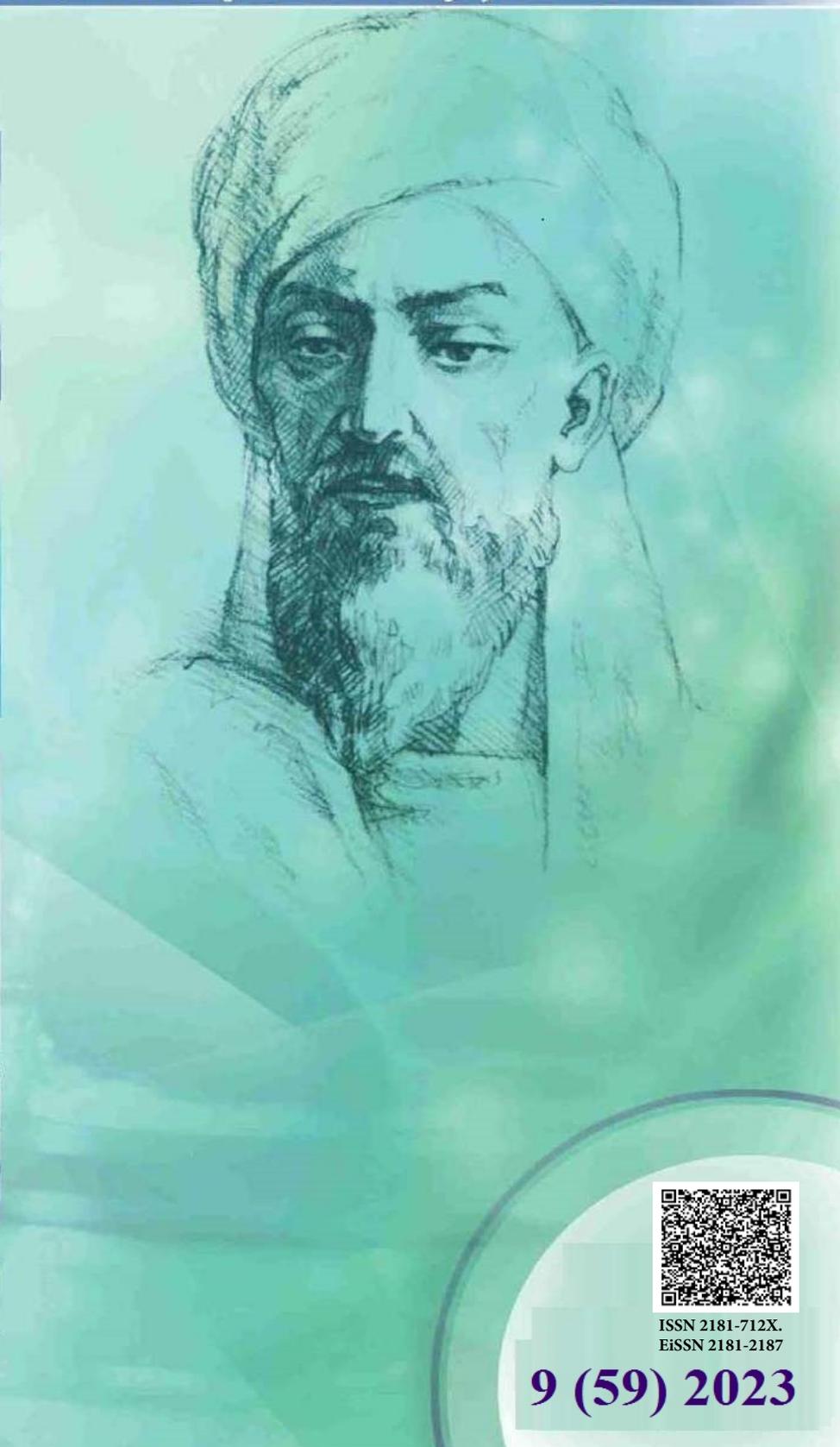
**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**9 (59) 2023**

**Сопредседатели редакционной  
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

*Ред. коллегия:*

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
Л.М. АБДУЛЛАЕВА  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
Т.А. АСКАРОВ  
М.А. АРТИКОВА  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
Н.Н. ЗОЛОТОВА  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Б.Т. РАХИМОВ  
Х.А. РАСУЛОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОЕВ  
С.А.ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х.ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
Д.О. ИВАНОВ (Россия)  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

[www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)

<https://newdaymedicine.com>

E: [ndmuz@mail.ru](mailto:ndmuz@mail.ru)

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал  
Научно-реферативный,  
духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**9 (59)**

**2023**

*сентябрь*

Received: 20.08.2023, Accepted: 05.09.2023, Published: 15.09.2023.

УДК 616.36-002.2 - 003.826 - 06

## СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ С ДА СТЕАТОЗНИНГ ГЕПАТОЦИТЛАР ЗАРАРЛАНИШИДАГИ ЎРНИ

Бакиева Ш.Р. Email: [Shokhistabakieva@mail.ru](mailto:Shokhistabakieva@mail.ru)  
Хикматуллаева А.С. Email: [dr.aziza75@gmail.com](mailto:dr.aziza75@gmail.com)  
Абдукадирова М.А. Email: [dr.abdukadirova1950@gmail.com](mailto:dr.abdukadirova1950@gmail.com)  
Ибадуллаева Н.С. Email: [dr.nargizis@gmail.com](mailto:dr.nargizis@gmail.com)

Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг Вирусология илмий-тадқиқот институти, Ўзбекистон, Тошкент ш., Янги шаҳар кўчаси 7А, 998 (71) 234-18-62, rivuzb@gmail.com

### ✓ Резюме

*Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг 2022 йилдаги маълумотига кўра, жаҳонда ҳар йили 1,5 миллиондан ортиқ вирусли гепатит С билан касалланишнинг янги ҳолатлари аниқланиб, касалликнинг оқибатида ҳар йили 290 000 га яқин киши вафот этади. Ҳозирда дунё бўйлаб сурункали вирусли гепатит С билан тахминан 58 миллиондан ортиқ одам касалланган. Сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларда жигар стеатозининг тарқалиши 35% дан 81% гача ва жигар фиброзининг ривожланиши билан боғлиқ. Шарҳ маҳаллий ва хорижий муаллифларнинг маълумотларига асосланади. Мақолада жигар стеатози, патогенези ва сурункали гепатит С нинг кечишига таъсири ҳақида фикрлар келтирилган.*

*Калит сўзлар: сурункали вирусли гепатит С, жигар стеатози, жигар фибрози*

## THE ROLE OF STEATOSIS IN HEPATOCYTE DAMAGE IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Bakieva Sh.R., Email: [Shokhistabakieva@mail.ru](mailto:Shokhistabakieva@mail.ru)  
Khikmatullaeva A.S. Email: [dr.aziza75@gmail.com](mailto:dr.aziza75@gmail.com)  
Abdukadirova M.A. Email: [dr.abdukadirova1950@gmail.com](mailto:dr.abdukadirova1950@gmail.com)  
Ibadullaeva N.S. Email: [dr.nargizis@gmail.com](mailto:dr.nargizis@gmail.com)

The Research Institute of Virology of the Republican specialized scientific practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases, Uzbekistan, Tashkent, st. Yangishahar, 7A, 998 (71) 234-18-62, rivuzb@gmail.com

### ✓ Resume

*According to the World Health Organization in 2022, more than 1.5 million new cases of the hepatitis C are detected annually in the world, about 290,000 people die annually from complications of this disease. Worldwide, about 58 million people are infected with chronic viral hepatitis C. The prevalence of hepatic steatosis in patients with chronic viral hepatitis C ranges from 35 to 81% and is associated with the progression of liver fibrosis. The review is based on the data of domestic and foreign authors. The article presents ideas about liver steatosis, pathogenesis and its impact on the course of chronic hepatitis C.*

*Key words: chronic viral hepatitis C, hepatic steatosis, liver fibrosis*

## РОЛЬ СТЕАТОЗА В ПОРАЖЕНИИ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

Бакиева Ш.Р. Email: [Shokhistabakieva@mail.ru](mailto:Shokhistabakieva@mail.ru)  
Хикматуллаева А.С. Email: [dr.aziza75@gmail.com](mailto:dr.aziza75@gmail.com)  
Абдукадирова М.А. Email: [dr.abdukadirova1950@gmail.com](mailto:dr.abdukadirova1950@gmail.com)  
Ибадуллаева Н.С. Email: [dr.nargizis@gmail.com](mailto:dr.nargizis@gmail.com)

Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Узбекистон, г.Тошкент, ул. Янгишахар, 7А, 998 (71) 234-18-62, rivuzb@gmail.com

✓ **Резюме**

*По данным Всемирной организации здравоохранения в 2022 году, в мире ежегодно выявляется более 1,5 млн новых случаев заболевания, около 290 000 человек ежегодно умирают от осложнений гепатита С. Во всем мире около 58 миллионов человек инфицированы хроническим вирусным гепатитом С. Распространённость стеатоза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С колеблется от 35 до 81% и сопряжена с прогрессированием фиброза печени. Обзор основан на данных отечественных и зарубежных авторов. В статье изложены представления о стеатозе печени, патогенез и влияние его на течение хронического гепатита С.*

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, стеатоз печени, фиброз печени.

**Долзарблиги**

С театоз – бу жигарнинг ёғ босиши бўлиб, соғлом жигарда липидлар унинг умумий вазнининг 5% ни ташкил қилади [24]. Жигарда ёғнинг ҳаддан ташқари кўплиги липид пероксидациясининг кучайишига ва антиоксидант мудофаа тизимининг сусайишига сабаб бўлади. Сўнгги йилларда оксидланишнинг эркин радикаллари ва ҳимоя антирадикал тизимлар фаоллиги ўртасидаги номутаносиблик натижасида гиперлипидпероксидланиш кўплаб патологик жараёнларда универсал зарарланиш механизми ҳисобланади. Эркин радикаллар липидларни, мембраналарнинг оксил компонентларини, рецепторларни йўқ қилишга олиб келади, нуклеин кислоталарнинг структуравий ташкил этилишининг бузилишига олиб келади [31].

Жигар стеатози ривожланишининг кўплаб сабаблари мавжуд. Бирламчи стеатоз асосан семириш, гиперлипидемия, диабетнинг иккинчи тури асосида пайдо бўлади [31,29]. Иккиламчи ёғли гепатоз ривожланишининг сабаби баъзи дори воситалари гуруҳларини истеъмол қилиш (стероид гормонлари, антиаритмик ва антибактериал дорилар, цитостатик, стероид бўлмаган яллиғланишга қарши дорилар), ошқозон-ичак йўлининг сурункали яллиғланиш касалликлари, вирусли гепатит С билан касалланиш, вазнининг кескин пасайиши, парентерал овқатланиш, ҳомиладорлик давридаги гипоксия, Уилсон-Коновалов касаллиги, липопротеинемия, наслий жигар стеатози, гликоген бирикмаси касаллиги бўлиши мумкин [29,30].

Сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларда жигар стеатозининг сабабларини тушуниш ва унга таъсир этиш усулларини ишлаб чиқиш учун стеатознинг икки шаклини ажратиш керак: метаболик ва HCV инфекцияси таъсирида [10]. Тадқиқотларга кўра, метаболик стеатоз эҳтимоли HCV инфекцияси билан бевосита боғлиқ эмас, аммо, ушбу турдаги стеатоз ва сурункали вирусли гепатит С нинг комбинацияси фибрознинг тезроқ ривожланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин [10]. Шу муносабат билан жигар касаллиги билан касалланганларни, айниқса, HCV инфекцияси аниқланган беморларни ёғли гепатоз ривожланишининг олдини олиш учун вақти-вақти билан клиник текширувдан ўтказилиши керак [9].

Баъзи муаллифларнинг фикрича, сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларда жигар стеатозининг тарқалиши 35% дан 81% гачани ташкил этиб, бу популяцияга нисбатан 2,5 баробар юқори ва жигар фиброзининг ривожланиши ва вирусга қарши терапиянинг самарасизлиги билан боғлиқ [27]. Сурункали вирусли гепатит С нинг ёғли жигар касаллиги билан боғлиқлигини тасодиф билан изоҳлаб бўлмайди. Сурункали вирусли гепатит С касаллигида жигар стеатозининг метаболик генезли ва HCV инфекцияси чақирган (яъни вирус генезли) икки хил шакли кузатилади. Метаболик жигар стеатози вируснинг барча генотипларида пайдо бўлиб, вирус кўзгатган жигар фиброзининг тезроқ ривожланишига ёрдам беради [18]. HCV 1-генотида жигар стеатози асосан метаболик бузилишлар ва инсулинга резистентлик билан боғлиқ [6]. Гарчи Gondeau С. ва бошқалар (2015) сурункали вирусли гепатит С нинг бошқа генотиплари билан касалланган беморларда инсулинга резистентлик ва 2-тур қандли диабетнинг жигар стеатози билан ўзаро боғлиқлигини аниқланган бўлсаларда [13], HCV билан кўзгатилган жигар стеатози гепатит С вирусининг бевосита цитопатик таъсирига боғлиқ ва HCV 3-генотида кўпроқ хосдир [17]. HCV инфекцияси 3-генотипининг фонида қонда β-аполиппротеин (ЗЮЛП компоненти) даражасининг пасайиши

кузатилади, бу эса, жигар стеатозининг оғирлиги билан боғлиқ [20], бундан ташқари, HCV инфекцияси липид ва липопротеин метаболизмининг бузилиши билан боғлиқ бўлиб, бу эса жигар стеатози, гипобеталипопротеинемия ва гипохолестеролемиянинг ривожланишига олиб келади [23]. Хусусан, HCV инфекцияси кўплаб метаболит бузилишлар билан боғлиқ бўлиб, улар биргаликда гепатит С билан боғлиқ дисметаболик синдром (ГСБДС) деб номланади [21].

Вирус (шу жумладан, генотип, HCV РНКси ва ген мутациялари) ва инсон хусусиятлари (тана вазни индекси (ТВИ), 2-тур қандли диабет (ҚД-2) ва спиртли ичимликларни истеъмол қилиш) жигар стеатози ривожланиши хавфига таъсир қилади [21]. ГСБДС нинг HCV ҳаёт циклига таъсири ҳақида кам маълумотлар мавжуд. Аммо, юқорида муҳокама қилинганидек, ГСБДС нинг хусусий таркибий қисмлари ВГС нинг кўпайиши ва ривожланишини кучайтириши тўғрисидаги фикрлар кўпроқ муҳокама қилинмоқда [1].

Сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларда аниқланган стеатознинг яна бир шакли бу бевосита ВГС томонидан келиб чиққан ёғли инфильтрациядир [17]. Жигар ҳужайраларига HCV инфекцияси таъсирининг аниқ механизми тўлиқ тушунилмаган бўлса-да, вируснинг бевосита цитопатик таъсирининг ягона йўли сифатида вирус келтириб чиқарадиган стеатознинг ўрни тан олинган [17]. Кўпгина тадқиқотчиларнинг фикрига кўра, стеатоз касаллиқнинг цирроз босқичига ўтишини тезлаштирадиган ва вирусга қарши терапия муваффақияти эҳтимолини камайтирадиган омиллардан биридир [17; 26].

Сўнгги йилларда стеатознинг жигар фиброзининг оғирлиги билан боғлиқлиги исботланган [17]. Кўплаб изланишларга кўра, фибрознинг ривожланиш даражаси ва касаллик натижалари HCV 3-генотиби билан боғлиқ. Шунини таъкидлаш керакки, HCV 3-генотиби билан касалланган беморларда фибрознинг ривожланиш тезлиги HCV 1, 2 ва 4 генотиплари билан касалланган беморларга қараганда анча юқори [18]. Бундан ташқари, бир нечта генотиплар билан биргаликдаги ко-инфекция моно-инфекция билан солиштирилганда касаллиқнинг прогнозини ёмонлаштириши мумкин [22]. HCV инфекцияси бўлган беморлар когнитив дисфункция, заифлик ва руҳий тушкунлик ривожланишига кўпроқ мойил бўлади [14].

Стеатоз ривожланишининг яна бир механизми вируснинг липид метаболизмига аралашishi, липогенезнинг кучайishi ва митохондриял ёғ кислотасининг емирилишини тўхтатиш, деб тахмин қилинади [17]. Вируснинг кўпайishi β-липопротеинлар (паст ва жуда паст зичликдаги липопротеинлар) билан ҳосил қилган комплексга боғлиқ бўлиб [8], HCV нинг гепатоцитлар ичига кириши учун паст зичли липопротеинларга (ПЗЛП) таъсирланадиган ҳужайра рецепторлари ҳисобланади. Вирус сабабли ривожланган стеатознинг механизми вирус таркибида гепатоцитларда липид алмашинувининг бузилишига масъул бўлган "стеатоген" оксилларнинг мавжудлиги билан боғлиқ [5]. HCV core оксилни ишлаб чиқариш орқали жуда паст зичликдаги триглицеридлар ва липопротеинлар синтези [5] ва секрециясида иштирок этувчи микросомал триглицеридларни ташувчи оксил (МТТР) нинг фаоллигини пасайтиради, инсулинга резистентликни келтириб чиқаради ва жигардан ёғларни чиқаришда иштирок этадиган аполипопротеинларнинг синтезини пасайтиради, бу эса уларнинг гепатоцитларда тўпланишига ва гепатоцитлардаги ёғли ўзгаришларнинг ривожланишига ёки ёмонлашишига, шунингдек атеросклерознинг ривожланишига олиб келади [15]. HCV core-оксил липид метаболизмига алоқадор бошқа генларга ҳам таъсир қилади ва бу ҳам стеатоз ривожланишига олиб келади. HCV core-оксил стимуляцияси натижасида келиб чиққан оксидатив стресс ва липид пероксидацияси ҳам жигарда ёғ тўпланишига сабаб бўлади. Бундан ташқари, HCV core-оксил ёғ кислоталарининг β-оксидланишининг бошқа яна бир ферменти бўлган ацетил СоА оксидазасининг фаоллигига ҳам таъсир қилади [15]. Шундай қилиб, HCV core-оксилнинг ишлаб чиқарилиши ёғ кислотаси метаболизми билан боғлиқ генларнинг экспрессиясини пасайтириш орқали жигарда липидларнинг тўпланишига туртки бўлади. HCV 3-генотиби ва жигар стеатози ўртасидаги яқин боғлиқлик, эҳтимол (HCV инфекциясининг РНК си шаклланиши пайтида) гепатоцитлар цитоплазмасининг липид комплекси билан вирус нуклеокапсиди оксилни боғлайдиган куч учун жавобгар бўлган HCV геноми таркибидаги нуклеотидлар кетма-кетлигидаги фарқлар билан боғлиқдир [7]. Эҳтимол, бу фарқлар ҳужайранинг ичида ёғ тўпланишига олиб келадиган ва вируснинг фаол кўпайишига ёрдам берадиган 3-генотипда янада мустақкам алоқани ҳосил қилиши мумкин [7].

Жигарда эркин ёғ кислоталарининг тўпланиши ҳужайра мембраналарининг ўтказувчанлигини бузилишига олиб келиб, бу тўқималарни инсулинга нисбатан чидамлилигини оширишга, шунингдек гипогликемияни юзага келишига сабаб бўлади [19]. HCV вирусининг 3-генотиби ҳужайра ичидаги инсулин сигнал каскадига тўғридан-тўғри таъсири натижасида инсулинга резистентлик ва диабет хавфини оширади [7; 19]. Бундай вазиятда нафақат юрак-қон томир касалликлари хавфлари ошади,

балки даволаш натижасида турғун вирусологик жавоб (ТВЖ) га эришиш имкони ҳам пасаяди [27]. HCV 3-генотиби тўғридан-тўғри стеатозни келтириб чиқаради, шу билан бирга HCVнинг бошқа генотиплари билан касалланган беморларда стеатоз ривожланишида асосий ролни инсулинга резистентлик ўйнайди [7]. Шундай қилиб, сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларда ёғли гепатознинг мавжуд бўлган иккита шакли, яъни метаболик ва вирус қўзғатувчи турлари фибрознинг ривожланишини сезиларли даражада ошириши ва охир оқибат жигар циррозига олиб келиши мумкин.

Сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларни даволаш стратегиясини ишлаб чиқиш учун стеатоз тоифасини билиш керак. Метаболик стеатознинг мавжудлиги вази йўқотиш ва инсулинга чидамлилиكنинг таъсирига қарши курашишни талаб қилса, HCV билан боғлиқ бўлган стеатозда бўлса юқоридаги кўрсатмалардан ташқари вирусга қарши белгиланган терапия ҳам буюрилади.

Ҳозирга қадар қуйидаги савол мунозарали бўлиб қолмоқда: инсулинга резистентлик (ИР) HCV репликациясининг жадаллигига боғлиқми ёки аксинча, гиперинсулинемия вируснинг кўпайишини кучайтирадими? Экспериментал тадқиқот орқали А.El-Zayadi ва бошқалар (2012) гиперинсулинемиянинг мавжудлиги HCV репликациясининг ортишига олиб келиши мумкинлигини кўрсатишди [11]. Гепатит С вируси, жигарда вирус зарраларининг мавжудлиги инсулинга чидамlilik ривожланишининг бошланиши бўлиб ҳисобланади. Вируснинг оксиллари ҳамда host хужайранинг мослашувчан механизмлари гепатоцитлардаги инсулиннинг сигнал йўлларида халақит бериши мумкин. Бундан ташқари, жигарда сурункали яллиғланиш реакцияси жигар ва тизимли ИР ни келтириб чиқарадиган цитокинларнинг индукцияси орқали билвосита ИР ни келтириб чиқариши мумкин [11]. Сўнгги йилларда шу патогенетик механизм учун етарли далиллар тақдим этилди. Сурункали вирусли гепатит С да инсулинга чидамlilikни рағбатлантирадиган молекуляр жараёнлар инсулин сигнал йўлларида боғлиқ. HCV инфекцияси турли хил механизмларни, масалан, цитокин сигнали йўллариининг супрессорларининг экспрессиясини, даун-бошқаруви, гамма-пероксисома пролиферациясини фаоллаштирувчи  $\gamma$ -рецепторларини (PPAR $\gamma$ ), TNF- $\alpha$  секрециясини кучайтиради ва сут эмизувчилардаги рапамицин (mTOR)/S6K1 йўли занжирининг фаоллаштириши ёрдамида инсулин сигнал йўллариининг дисфункцияси воситаси бўлиб хизмат қилади [16]. Сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларнинг жигарида, шунингдек, трансген сичқонларда ва in vitro шароитда хужайра культурасида инсулин рецепторлари (IRS-1 ва IRS-2) экспрессиясининг пасайиши кузатилган [2]. HCV 1-генотибида ИР инсулин рецепторлари субстрати (IRS) -1 ва -2 ҳамда цитокин сигнал-3 (SOC-3) супрессорлари функцияларининг ўзгариши натижасида ривожланади, 2-генотипда эса ИР стероид боғловчи сигнал оксиди ва фосфатидилинозитол-3-киназа йўллари билан боғлиқ [2]. Шундай қилиб, ушбу тадқиқотда сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларда касалликнинг дастлабки босқичларида ва метаболик хавф бўлмаса, стеатоз ва жигар фиброзининг ривожланиши ўртасидаги алоқани аниқлаб олиш керак. Бундан ташқари, терапевтик тактикани танлаш учун стеатоз барча HCV генотипларига хосми ёки барибир айнан бирор генотипга хосми деган саволнинг ечимини топиш керак.

Бир гуруҳ олимлар томонидан ўтказилган тадқиқотларда [4] TNF- $\alpha$  нинг: 1) инсулин рецепторларига ва адипоцитлардаги инсулин рецепторлари-1 (IRS-1) субстратига тирозин фосфорланишининг қўзғалишини тўхтатиши; 2) липолизни рағбатлантириб ва бу орқали қондаги ЭЁК микдорини ошириб, натижада жигар ва мушакларда инсулинга чидамlilikнинг ривожланишига олиб келиши; 3) жигарда глюкоза синтезининг ошишига олиб келадиган жигарнинг инсулинга чидамlilikи учун восита бўлиб хизмат қилиши; 4) IRS-1, глюкоза-4 ташувчи оксилни (GLUT-4), пероксисома пролиферациясини фаоллаштирувчи  $\alpha$ -рецепторларни (PPAR- $\alpha$ ) ва адипоцитларда адипонектинни синтезини тўхтатиши; 5) ошқозон ости беши  $\beta$ -хужайраларига бевосита ёки билвосита токсик таъсир кўрсатиши; 6) лептин секрециясини рағбатлантириб, митохондрия фаолиятини ва генларнинг экспрессиясини бошқариши аниқланган. Мазкур тадқиқотлар натижаси HCV 1-генотип билан касалланган беморларда инсулинга чидамlilik лептин, ферритин, эрувчи TNF- $\alpha$  1-рецепторлари билан узвий алоқани кўрсатди [4,25]. TNF- $\alpha$  экспрессияси семизлик ва инсулинга чидамlilik даражаси билан боғлиқлиги сабабли, TNF- $\alpha$  сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларда инсулинга чидамlilikнинг ривожланишида муҳим ўрин тутиши мумкин. Инсулин рецепторлари-1 ва инсулин рецепторлари-2 субстратидаги TNF- $\alpha$  серин ва треониннинг фосфорилланишининг пасайиши оксилларнинг инсулин рецепторлари билан ўзаро таъсирини мураккаблаштиради, натижада керакли бўлган тирозин фосфорилланиши кузатилмайди. Тирозин фосфорилланишининг бузилиши натижасида IRS-1 ва

IRS-2 нинг кейинги молекулалар занжирига, хусусан фосфатидилинозитол 3-киназага (PI3K) таъсир қилиш қобилияти пасаяди, бу эса инсулин сигналининг узатилишини бузади [4; 25].

Шундай қилиб, С вирусли гепатитда адипокинлар, эхтимол, вирусли инфекция билан стеатоз ва метаболлик касалликлар ўртасидаги боғлиқликни англатади, аммо ИР нинг патогенезида сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларда жигар фиброзининг ривожланишида лептиннинг ўрни батафсилроқ ўрганишни талаб қилади.

Д витамини плеотроп функцияларга эга муҳим физиологик регулятор ҳисобланади. Кальций-фосфор метаболизмини тартибга солишда асосий ролга қўшимча равишда, Д витамини хужайраларнинг ўсишини, асаб-мушакларнинг ўтказувчанлигини, иммун жавобни ва яллиғланишни бошқаради. Кальцидиол деб номланувчи биринчи тури жигарда фаоллаштирилиб, Д витамини 25-гидроксивитамин D (25(OH)D) га ўзгартирилади. Жигарнинг сурункали касалликларида гидроксилланиш жараёнлари издан чиқади ва Д витаминидан 25(OH)D витаминининг ҳосил бўлиши бузилади. Яллиғланишга қарши ва антифибротик таъсир туфайли, шунингдек, интерферонлар билан синергик таъсир туфайли, 25(OH)D витамини *in-vitro* ҳолатда HCV РНК репликациясини ингибирлайди, бу орқали вирусга қарши терапия натижаларига ижобий таъсир кўрсатиши мумкин [3]. Тадқиқотлар 25(OH)D нинг паст даражалари вирусга қарши терапияга турғун вирусологик жавобнинг кузатилмаганлиги билан боғлиқ бўлганлигини кўрсатди [28]. 25(OH)D етишмовчилиги фонида сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларда жигар фиброзининг тезроқ ривожланиши кузатилганлиги аниқланди [12]. 25(OH)D витамини даражасининг фиброз билан салбий корреляцияси мавжуд бўлиб, аммо сурункали вирусли гепатит С да 25(OH) D витамини метаболизмида фиброзни асосий омил сифатида тушунишнинг ўзи қифоя эмас [12].

#### Хулоса

Сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларда 25(OH) D витаминининг ўрни ва сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларда фибрознинг ривожланиши тўғрисидаги тадқиқотчиларнинг қарама-қарши маълумотларини ҳисобга олган ҳолда, сурункали гепатитли беморларда Д витамини даражасининг инсулинга резистентлик ва семизлик шаклланишига таъсири деярли ўрганилмаган бўлиб, сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморларда фибрознинг ривожланишида, инсулинга резистентликнинг шаклланиши ва метаболлик бузилишларда Д витаминининг ролини аниқлаш мақсадга мувофиқдир.

#### АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Aghemo A., Prati G.M., Rumi M.G., Soffredini R., D'Ambrosio R., et al. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2012;56:1681-1687.
2. Babon J.J., Varghese L.N., Nicola N.A. Inhibition of IL-6 family cytokines by SOCS3 // *Semin Immunol.* - Feb 2014;26(1):13-19.
3. Bashir F., Khan Z.U., Seetani N.K., Sheikh Z. Pattern Of Dyslipidaemia And Its Association With Hypovitaminosis D In Type 2 Diabetes Mellitus // *J Ayub Med Coll Abbottabad.* - Oct-Dec 2017;29(4):604-609.
4. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.C., et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data // *J Hepatol.* – 2013;58:593-608.
5. Bose S.K., Shrivastava S., Meyer K., Ray R.B., Ray R. Hepatitis C virus activates the mTOR/S6K1 signaling pathway in inhibiting IRS-1 function for insulin resistance // *J Virol.* – 2012;86:6315-6322.
6. Bose S.K., Ray R. Hepatitis C virus infection and insulin resistance // *World J Diabetes*. 2014;15/5(1):52-58.
7. Chan A., Patel K., Naggie S. Genotype 3 Infection – The Last Stand of Hepatitis C Virus // *Drugs.* - Feb 2017;77(2):131-144.
8. Daniel J.F., Felmler D.J., Hafirassou M.L., Lefevre M., Baumert T.F., et al. Hepatitis C Virus, Cholesterol and Lipoproteins — Impact for the Viral Life Cycle and Pathogenesis of Liver Disease // *Viruses*. 2013;5:1292-1324.
9. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // *Obes Facts*. 2016;9:65-90.
10. Ekstedt M., Franzen L.E., Mathiesen U.L., Kechagias S. Low clinical relevance of the nonalcoholic fatty liver disease activity score (NAS) in predicting fibrosis progression // *Scand J. Gastroenterol*. 2012;47:108-115.

11. El-Zayadi A.R., Anis M. Hepatitis C virus induced insulin resistance impairs response to anti viral therapy // *World J. Gastroenterol.* - 21 Jan, 2012;18(3):212-224.
12. García-Álvarez M., Pineda-Tenor D., Jiménez-Sousa M.A., Fernández-Rodríguez A., et al. Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: A meta-analysis // *Hepatology.* 2014;60(5):1541-1550.
13. Gondeau C., Pageaux G.P., Larrey D. Hepatitis C virus infection: Are there still specific problems with genotype 3? // *World J Gastroenterol.* - Nov 2015;14(21(42):12101-12113.
14. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection // *World Health Organization.* 2014;122.
15. Hejrati A., Nurzadeh M., Roham M. Association of coronavirus pathogenicity with the level of antioxidants and immune system // *J. Family Med Prim Care.* - Feb 2021;10(2):609-614.
16. Hsieh M.J., Lan K.P., Liu H.Y., Zhang X.Z., Lin Y.F., et al. Hepatitis C virus E2 protein involve in insulin resistance through an impairment of Akt/PKB and GSK3 $\beta$  signaling in hepatocytes // *BMC Gastroenterol.* - Jun 21, 2012;12:74.
17. Irimia E., Mogoantă L., Predescu I.O., Efreim I.C., Stănescu C., et al. Liver steatosis associated with chronic hepatitis C // *Rom J. Morphol Embryol.* 2014;55:351-356.
18. Kanwal F., Kramer J.R., Ilyas J., Duan Z., El-Serag H.B. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV // *Hepatology.* 2014;60(1):98-105.
19. Kim S., Choi J., Kim M. Insulin resistance, inflammation, and nonalcoholic fatty liver disease in non-obese adults without metabolic syndrome components // *Hepato Int.* - Jun 2013;7(2):586-591.
20. Kralj D., Jukic L.V., Stojsavljevic S., Duvnjak M., et al. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis // *Journal of Clinical and Translational Hepatology.* 2016;4:66-75.
21. Lonardo A., Adinolfi L.E., Restivo L., Ballestri S., et al. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: An update on survival strategy of a successful pathogen // *World J. Gastroenterol.* - June 21, 2014;20(23):7089-7103.
22. Meier J.J., Bonadonna R.C. Role of Reduced  $\beta$ -Cell Mass Versus Impaired  $\beta$ -Cell Function in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes // *Diabetes Care.* 2013;36(2):113-119.
23. Nasr P., Ignatova S., Kechagias S., Ekstedt M. Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective Follow-Up Study With Serial Biopsies // *Hepatology Communications.* 2018;2(2):199-210.
24. Ristić-Medić D., Takić M., Vučić V., Kandić D., et al. Abnormalities in the serum phospholipids fatty acid profile in patients with alcoholic liver cirrhosis – a pilot study // *J. Clin Biochem Nutr.* - Jul 2013;53(1):49-54.
25. Thompson A.J. Genetic factors and hepatitis C virus infection // *Gastroenterology.* 2012;314(6):1335–1339.
26. Tseng K.C., Chou J.L., Huang H.B., Tseng C.W., et al. SOCS-1 promoter methylation and treatment response in chronic hepatitis C patients receiving pegylated-interferon/ribavirin // *J. Clin Immunol.* - Aug 2013;33(6):1110-1116.
27. Ya-Chiou L., Chen Yi-H., Ke T., et al. The effect of increased oxidative stress and ferritin in reducing the effectiveness of therapy in chronic hepatitis C patients // *Clinical Biochemistry.* – 2012;45(16–17):1389-1393.
28. Плешева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения // *Ожирение и метаболизм.* 2012;2:33-42.
29. Подымова С.Д. Современный взгляд на патогенез и проблему лечения неалкогольной жировой болезни печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016;5:74-82.
30. Сидоренко Д.В., Назаров В.Д., Лапин С.В., Эмануэль В.Л. Роль молекулярно-генетических факторов в патогенезе и диагностике неалкогольной жировой болезни печени (обзор литературы и собственные данные) // *Медицинский алфавит.* - Серия «Современная лаборатория». – 2020;1/5(419):13-19.
31. Сучкова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические и лабораторно-инструментальные особенности функции печени и желчевыводящих путей, эффективность комбинированной терапии / Автореф. Дис. Док. Мед. Наук: 14.00.05. - Ижевск, 2017;43.

**Поступила 20.08.2023**