ACADEMIC RESEARCH IN EDUCATIONAL SCIENCES VOLUME 2 | ISSUE 5 | 2021
ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00970

# ОШҚОЗОН САРАТОН КАСАЛЛИГИНИНГ КЕЛИБ ЧИҚИШИДА ЭПШТЕЙН –БАРР ВИРУСИНИНГ АҲАМИЯТИНИ ЎРГАНИШ

**Зухра Абдукадировна Нуврузова**
Тошкент Тиббиёт Академияси профессори

**Замира Рахматовна Файзуллаева**
Тошкент Тиббиёт Академияси доценти

**Багдагул Скендербековна Сейфуллаева**
Тошкент Тиббиёт Академияси
artelllartelov@gmail.com

## АННОТАЦИЯ

Дунёда ошқозон саратони касаллиги одамларда энг кўп учрайдиган ўсмалар орасида етакчи ўринлардан бирини эгаллайди.Шу нуқтаи назардан, ЭББ билан боғлиқ ошқозон саратони ҳолатларини излаш, ушбу локализациянинг барча ўсмалари орасида частотасини аниқлаш, шунингдек, уларнинг этиопатогенезидаги вируснинг ролини аниқлаш ҳозирги замон долзарб илмий изланишларидан бўлиб келмоқда.

**Калит сўзлар:** Эпштейн - Барр Вируси; Иммулит; Инфекцион мононуклеоз.

# STUDY OF THE IMPORTANCE OF EPSHTEIN-BARR VIRUS IN THE OCCASION OF GASTROINT CANCER

## ABSTRACT

Gastric cancer is one of the most common tumors in humans in the world. In this regard, the search for cases of EBV-associated gastric cancer, the frequency among all tumors of this localization, as well as the role of the virus in their etiopathogenesis is one of the current scientific studies.

**Keywords:** Epstein - Barr Virus; Immulite; Infection mononucleosis.

## КИРИШ

Инсонларда саратон касаллигини пайдо бўлишида вирусларнинг ролини ўрганиш онкология соҳасидаги замонавий тадқиқотларнинг муҳим

ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00970

йўналишидир. Турли хил онкоген вируслар орасида герпесвируслар оиласига мансуб бўлган Эпштейн-Барр вируси (ЭБВ) ҳамма жойда учрайди ва бутун умр давомида инсон танасида сақланиб қолади [26]. Ушбу вирус Африкалик Буркитт лимфомаси (ЛБ), фарқланмаган назофаренгеал саратони (нРНГ), келиб чиқиши ноъмалум иммунитет танқислиги бўлган беморларда В-ҳужайрали линфомалар пайдо бўлиши билан боғлиқ [7]. Одамларда патологик жараёнлар спектри, улар пайдо бўлишида ЭБВ иштирок этади ва иштироки доимий равишда кенгайиб бормоқда. Ҳозирги вақтда ошқозон эпителия ҳужайраларининг канцерогенези жараёнида ЭБВ нинг роли тўғрисида савол кенг муҳокама қилинмоқда. ЭБВ ва ошқозон саратони (ОС) ўртасидаги боғлиқликнинг бевосита далиллари ўсимта ҳужайраларида ЭБВ ЕР1 гени РНК, ЭБНА1 ва ЛМП2 оқсиллари каби бир қатор вирусли белгиларни аниқлаш натижасида олинган. Бундан ташқари, вирус геномини олиб борувчи ўсимта ҳужайралари моноклонал эканлиги аниқланди. Вирусли белгилар ҳар қандай морфологик тузилишдаги ошқозон ўсмаси ҳужайраларида топилган, аммо кўпинча интенсив лимфоид пролиферацияси билан ёмон фарқланган шаклларда кузатилган [19.24].

## АДАБИЁТЛАР ТАҲЛИЛИ ВА МЕТОДОЛОГИЯ

Дунё аҳолисининг деярли 95-100% ЭБВ билан касалланганлигини ҳисобга олсак, ушбу вирус билан боғлиқ касалликлар, шу жумладан ошқозон саратони пайдо бўлиш механизми очиқ қолмоқда. Вируснинг бир хил ёки турли хил генетик вариантлари соғлом ва касал одамларда, ўсма ва морфологик жиҳатдан "нормал" ҳужайраларда сақланиб қоладими деган савол туғилади. Шу муносабат билан, ЭБВ гени, БНРФ1, яширин мембрана оқсилини 1 (ЛМП1) кодловчи кўрсатгича алоҳида қизиқиш уйғотади. Биринчидан, бу 6 та ЭБВ генларидан бири, трансформацион салоҳиятга эга бўлган; иккинчидан, ушбу геннинг маълум таркибий қайта тузилиши вируснинг конвертация қилиш потенциалининг ошишига ёрдам беради [6.12].

Ошқозон канцерогенези кўплаб экологик ва генетик омиллар билан боғлиқ деб ҳисобланмоқда. Атроф-муҳит омиллари орасида Helicobacter pylori инфекцияси асосий хавф омилидир. Аммо ошқозон саратонининг бир қисми Эпштейна–Барр вируси (ЭБВ) инфекцияси билан боғлиқлигини исботловчи далиллар кўпаймоқда. Cancer genome atlas нинг сўнгги тадқиқотлари молекуляр таснифни таъминлашга ёрдам беради [8].Аммо ошқозон меъда шиллиқ қаватида ва диспепсияси, гастрит ва ошқозон яраси касаллиги каби бошқа

ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00970

ошқозон касалликларида ЭБВ инфекциясининг позитивлиги катта даражада ўрганилмаган [2].

Эпштейна–Барр вируси (ЭБВ) инфекцияси ошқозон саратонининг бир неча турларида аниқланган. Олдинги шарҳлар фақат ошқозон саратони тўқималарида ЭБВ билан кодланган кичик РНК (EBER) нинг мусбатлигига қаратилган, аммо бошқа турдаги тадқиқотларни комплекс баҳолаш зарур эмас. Тадқиқотчилар томонидан PubMed маълумотлар базасини мунтазам равишда кўриб чиқилди. Ошқозон саратони тўқималарида ЭБВ нуклеин кислоталарининг мусбатлиги билан саратон касалларининг қўшни ўсимта бўлмаган тўқималарида ёки соғлом одамларнинг ўсимта бўлмаган шиллиқ қаватида, меъда-ичак касалликлари билан оғриган беморларда ёки вафот этган одамларда ижобийликни тақкослайдиган тадқиқотларни кўриб чиқилди. Шунингдек, антителаларни саратон касаллиги зардобидаги ЭБВ билан солиштирадиган тадқиқотлар ва соғлом назорат гурухини кўриб чиқилган [22].

Жуда кўр илмий тадқиқот ўрганилган бўлиб, бундан 8069 дан ва 1840 таси назорат гурухига киритилган. in situ (ISH) гибридизацииси усули билан аниқланган EBER позитивлиги саратон тўқималарида (5,0% -17,9% оралиғида) худди шу беморларнинг ошқозон шиллиқ қавати ёки барча назорат гуруҳларидан олинган биопсияларга қараганда анча юқори деб топилган [3].

Ошқозон саратони тўқималарида EBV-1 ядровий антигенининг (EBNA-1) юқори позитивлиги ошқозон саратони тўқималарида ПЦР усулида аниқланган, аммо уларнинг аксарияти ISH томонидан тасдиқланмаган ёки яллиғланиш ва лимфоцитлар инфильтрациясининг оғирлигига мослаштирилмаган. Фақатгина 4 та иш ЭБВ га қарши антителаларни турли хил антителаларнинг серопозитивлиги бўйича катта фарқлар билан контроль гурухларда хам синовдан ўтказилган ва ЭБВ, ошқозон саратони учун серопозитивлик ўртасида ҳеч қандай боғлиқлик топилмаган. Шундай қилиб, тўқима ИШ усуллари ЭБВ инфекцияси билан боғлиқлигини ошқозон саратонинг қатъиян тасдиқлайди, ПЗР усули бундай боғлиқликни тасдиқлаш доимий бўлмаган [18.23].

Серологик текширишларни кам миқдорда эканлиги янги антителаларнинг йўқлиги тўлиқ исботланмаган. Жуда чекланган серологик маълумотлар ва янги антителаларнинг етишмаслиги ошқозон саратонида ЭБВ учун хавфли омилларни аниқлаш учун қўшимча тадқиқотлар талаб этилади [13.17].

ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00970

Ошқозон саратони дунё бўйлаб саратон касаллигидан ўлимнинг энг кўп учраши сабаби учинчи ўринда туради, 2012-2014 йилларда бу кўрсаткич 700 000 дан ошган [14.15].

Гистологик исботланган бирламчи ошқозон аденокарсиномаси бўлган беморларни ўз ичига олган тадқиқотлар ўрганилган [25]. Карциногенездаги потенциал фарқлар туфайли меъда лимфомаси, ошқозон лимфоэпителиёмасига ўхшаш саратон, ошқозон-ичак стромал шиши, ошқозон қолдиқ саратони ёки ошқозон кардиясининг ҳужайрали карсиномаси бўйича тадқиқотлар олиб борилган [11.21].

Ошқозон саратони билан касалланиш даражаси ҳар хил бўлган дунёнинг айрим минтақаларида ЭБВ билан боғлиқ ошқозон саратон шаклларини аниқлаш, уларнинг ошқозон неоплазмаларидаги улушини, серологик хусусиятларини аниқлаш, шунингдек, батафсил вирусологик, молекуляр биологик ва морфологик тадқиқотларни ўрганиш хозирги замон талаблари хисобланади.

Илмий изланишлар давомида қуйидаги вазифаларни ҳал қилиш керак деб топилган,буларга меъда саратонига чалинган беморлардан клиник материаллар архивини яратиш (ўсимта парчалари бўлган парафин блоклари, жарроҳлик материаллари, қон зардоби).

Дунёнинг бир қатор минтақалари ва бошқа мамлакатларидан ошқозон саратонига чалинган беморларнинг ўсма материалларини РНКнинг вирусли маркери сифатида ЭБЕР1 гени ЭБВ дан фойдаланиб, in siti гибридизация (ИСҲ) реакциясида вирусли маълумотларнинг мавжудлигини текшириш;

ЭБВ билан боғлиқ ошқозон саратони ҳолатларининг морфологик тузилишини таҳлил қилиш;

Ошқозон саратонига чалинган беморлар ва соғлом ташувчилар қон зардобларини ЭБВ литик цикли оқсилларига антителлар борлиги ва титрлари учун текшириш;

ЭБВ яширин инфекцияси генларидан бирининг асосий нуклеотид тузилишини аниқлаш учун - ўсимта ва морфологик жиҳатдан ўзгармаган ошқозон тўқималари, ЭБВ билан боғлиқ ошқозон саратони билан касалланган беморлар намуналаридан кучайтирилган ЛМП1, натижада пайдо бўлган ЭБВ ЛМП1 вариантларини субклон қилиб, экспрессион векторига ўтказиш ва уларнинг функционал ҳаракатларини ўрганиш [10].

ЭБВ ролини ўрганиш учун полимераза занжири реакцияси ва Гольдман-Витмер коэффициенти ўрганилган бўлиб, бунда келтириб чиқарадиган

ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00970

далилларни излаш учун полимераза занжири реакциясидан (ПЗР) фойдаланилган. Мультиплексной ПЗР мусбат ЭБВга эга бўлган иштирокчилар қўшимча равишда қуйидагилар 1) ЭБВ вирусли юкини (ВЮ) ва 2) ЭБВ GWC ни аниқлаш учун реал вақтда ПЗР ёрдамида текширилган истиқболли тасаввурлар бўйича тадқиқотлар олиб борилган [1.4].

## МУҲОКАМА ВА НАТИЖАЛАР

Натижалар шуни кўрсатганки, ошқозон саратони билан кетма-кет 106 та беморнинг ўн бирида (10,4%) намуна олишда ЭБВ мультиплексияли ПЗР учун синов ўтказилган ва 7/11 (63,6%) ОИВ билан касалланган. ЭБВ қондан ёки плазмадаги ҳар доим ВЛдан паст бўлган 10 та (40%) ҳолатдан фақат 4тасида топилган. ЭБВ GWC синовдан ўтган барча 10 ҳолатларда салбий бўлган. Ушбу ҳолатларнинг 11тадан 9тасида (81,8%) муқобил, натижада саратоннинг сабаби аниқланишига ёрдам берилган [5.20].

Колумбия, Мексика ва Гондурасда чекиш ЭБВ aGC бошланиши билан боғлиқлиқ ўрганилган (мос равишда 48%, 43% ва 46%) [9]. Спиртли ичимликларни истеъмол қилиш ва ЭБВ aGC хавфи ўртасидаги боғлиқлик Гондурасда ўрганилган [25] ва ушбу ассоциациянинг 43% ини ташкил этган. Чекиш, ЭБВ инфекцияси ва ошқозон саратони хавфи ўртасидаги боғлиқлик келажакдаги тадқиқотлар учун қизиқарли мавзу бўлиб, ЭБВ aGC хавфи билан боғлиқ чекишни ва спиртли ичимликларни истеъмол қилишни халқаро таққослаш, шу жумладан юқорида айтиб ўтилган тадқиқотлар ЭБВ-мусбат ўсмалар учун чекиш билан боғлиқлик кучлироқ эканлигини кўрсатади ( OR = 1,5 [95% ДИ 1.01-2.3]). Спиртли ичимликларни истеъмол қилишда нол ассоциация топилган . Ушбу сабабларни яхшироқ аниқлаш учун Америкада кейинги тадқиқотлар олиб бориш талаб қилинган.

## ХУЛОСА ВА ТАКЛИФЛАР

Вирусологик, молекуляр биологик ва клиник ва морфологик тадқиқотлар ошқозон саратонининг ЭБВ билан боғлиқ шакллари (ЭБВ + ошқозон саратони) мавжудлигини кўрсатди [4].Ретроспектив тадқиқотлар натижаларига кўра (614 ҳолат), ЭБВ + тухумдон саратони 7,3-15,7% ни ташкил қилади. ЭБВ билан боғлиқ ошқозон саратонининг ҳолатлари: эркаклар орасида (16,8%) аёлларга қараганда кўпроқ учрайди (4,5%); асосан қаттиқ ўсиши (18,0%) ва ўртача даражада фарқланадиган тубулали аденокарсинома (15,3%) бўлган паст даражадаги аденокарсиномага тегишли; [16] камдан-кам ҳолларда ошқозон

ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00970

антрумида локализация қилинган (5,5%); 80-100% ўсимта ҳужайралари ЭББ генетик маълумотларини ўз ичига олади.

## REFERENCES

1. Accardi R, Fathallah I, Gruffat H, Mariggio G, Le Calvez-Kelm F, Voegele C, Bartosch B, Hernandez-Vargas H, McKay J, Sylla BS, Manet E, Tommasino M. Epstein - вирус Барра, трансформирующий белок LMP -1 изменяет экспрессию гена В-клеток, способствуя накоплению онкопротеина DeltaNp73alpha. PLoS Pathog. 2013; 9: e1003186.
2. Bass AJ. Комплексная молекулярная характеристика аденокарциномы желудка. Природа. 2014; 513: 202–9.
3. Вайс Л.М., Чен Ю.Ю. Гибридизация EBER in situ для вируса Эпштейна-Барра. Методы Мол биол. 2013; 999: 223–30.
4. Галли М.Л., Пулитцер Д.Р., Иган П.А., Шнайдер Б.Г. Инфекция вирусом Эпштейна-Барра является ранним событием в канцерогенезе желудка и не зависит от экспрессии bcl-2 и накопления p53. Hum Pathol. 1996; 27:
5. Галлей М.Л. Геномные анализы аденокарциномы желудка, положительной на вирус Эпштейна-Барра. Exp Mol Med. 2015; 47: e134.
6. Джадд Л. М., Менхениотт Т. Р., Линг Х., Джексон С. Б., Хоулетт М., Каланцис А., Прибе В., Жиро А. С.. Ингибирование пути JAK2 / STAT3 снижает рост рака желудка in vitro и in vivo . PLoS One. 2014; 9: e95993.
7. Iwakiri D, Takada K. Фосфатидилинозитол 3-киназа является детерминантой реакции на активацию вируса Эпштейна-Барра, опосредованную рецептором В-клеточного антигена. J Immunol. 2004; 172: 1561–6.
8. Камарго М.С., Мерфи Г., Корияма С., Пфайффер Р.М., Ким У.Х., Эррера-Гёпферт Р., Корвалан А.Х., Карраскал Э., Абдирад А., Анвар М., Хао З., Каттор Дж., Йошивара-Вакабаяси Э. и др. Детерминанты рака желудка с положительным результатом на вирус Эпштейна-Барра: международный объединенный анализ. Br J Рак. 2011; 105: 38–43.
9. Карраскал Э., Корияма С., Акиба С., Тамайо О, Ито Т., Эйзуру Ю., Гарсия Ф., Сера М., Карраскилла Дж., Пиазуэло М.Б., Флорез Л., Браво Дж. Карцинома желудка, ассоциированная с вирусом Эпштейна-Барра, Кали, Колумбия. Oncol Rep. 2003; 10: 1059–62.
10. Корвалан А.Х., Динг С., Корияма С., Карраскал Э., Карраскилла Г., Бэкхаус С., Урзуа Л., Аргандона Дж., Пальма М., Эйзуру Ю., Акиба С. Ассоциация

ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00970

отличительного штамма вируса Эпштейна-Барра с раком желудка. Int J Cancer. 2006; 118: 1736–42.
11. Кан Х. Дж., Ли И. С., Пак И. С., Хо В. Дж., Сон Д., Ан Дж. Й., Юк Дж. Х., Ким Б. С.. Биомаркеры EBV-положительного рака желудка: потеря экспрессии PTEN связана с плохим прогнозом и узловыми метастазами. Энн Сург Онкол. 2016; 23: 3684–3692.
12. Луо Б., Ван И, Ван XF, Лян Х., Ян Л. П., Хуанг Б. Х., Чжао П. Экспрессия генов вируса Эпштейна-Барра в EBV-ассоциированных карциномах желудка. Мир Дж. Гастроэнтерол. 2005; 11: 629–33.
13. Лю И, Ян В., Пан И, Джи Дж, Лу Зи, Ке Й. Полногеномный анализ вируса Эпштейна-Барра (EBV), выделенного из EBV-ассоциированной карциномы желудка (EBVaGC). Oncotarget. 2015; 7: 4903–14. DOI: 10.18632 / oncotarget.6751.
14. Лопес Л.Ф., Бакки М.М., Эльги-де-Оливейра Д., Занати С.Г., Альваренга М., Бакки К.Э. Инфекция вируса Эпштейна-Барра и рак желудка в штате Сан-Паулу, Бразилия. Braz J Med Biol Res. 2004; 37:
15. Ли Х, Лю С., Ху Дж, Луо Х, Ли Н, М. Боде А, Цао Ю. Регуляция литической реактивации вируса Эпштейна-Барра и его патогенная роль в канцерогенезе. Int J Biol Sci. 2016; 12: 1309–18.
16. Мерфи Г., Пфайфер Р., Камарго М.С., Рабкин С.С. Мета-анализ показывает, что распространенность рака желудка с положительным результатом на вирус Эпштейна-Барра различается в зависимости от пола и анатомического расположения. Гастроэнтерология. 2009; 137: 824–33.
17. Малик-Сони Н., Фраппье Л. Протеомное профилирование взаимодействий EBNA1-хозяин-белок при латентных и литических вирусных инфекциях Эпштейна-Барра. J Virol. 2012; 86: 6999–7002
18. Маркиц А. Р., Матур А., Эдвардс Р. Х., Рааб-Трауб Н. Экспрессия гена хозяина регулируется двумя типами некодирующих РНК, транскрибируемых из вируса Эпштейна-Барра BamHI. Правая транскрипционная область. J Virol. 2015; 89: 11256–68.
19. Сантпере Г., Дарре Ф., Бланко С., Алками А., Виллослада П., Мар Альба М., Наварро А. Полногеномный анализ геномов вируса Эпштейна-Барра дикого типа, полученных от здоровых людей, участвующих в проекте «1000 геномов». Genome Biol Evol. 2014; 6: 846–60.

ISSN: 2181-1385
Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2021: 5.723
DOI: 10.24411/2181-1385-2021-00970

20. Sivachandran N, Wang X, Frappier L. Функции белка EBNA1 вируса Эпштейна-Барра в реактивации вируса и литической инфекции. J Virol. 2012; 86: 6146–58
21. Tsao SW, Tsang CM, To KF, Lo KW. Роль вируса Эпштейна-Барра в злокачественных новообразованиях эпителия. J Pathol.2015;235:323–33.
22. Ферлей Дж., Сурджоматарам И., Дикшит Р., Эзер С., Мазерс С., Ребело М., Паркин Д.М., Форман Д., Брей Ф. Заболеваемость и смертность от рака во всем мире: источники, методы и основные закономерности в GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015; 136.
23. де Хесус О., Смит П.Р., Спендер Л.К., Эльгета Карстегл С., Ниллер Х.Х., Хуанг Д., Фаррелл П.Дж. Обновленная последовательность ДНК вируса Эпштейна-Барра (EBV) и анализ промотора РНК BART (CST, BARF0) EBV. J Gen Virol. 2003; 84: 1443–50.
24. Шинозаки-Усику А., Кунита А., Фукаяма М. Обновленная информация о вирусе Эпштейна-Барра и раке желудка . Int J Oncol. 2015; 46: 1421–34.
25. Эррера-Гепферт Р., Акиба С., Корияма С., Динг С., Рейес Е., Ито Т., Минаками Ю., Эйзуру Ю. Карцинома желудка, ассоциированная с вирусом Эпштейна-Барра: данные о возрастной зависимости среди населения Мексики. Мир Дж. Гастроэнтерол. 2005; 11: 6096–103
26. Yoshiwara E, Koriyama C, Akiba S, Itoh T, Minakami Y, Chirinos JL, Watanabe J, Takano J, Miyagui J, Hidalgo H, Chacon P, Linares V, Eizuru Y. Карцинома желудка, ассоциированная с вирусом Эпштейна-Барра в Лима, Перу. J Exp Clin Cancer Res. 2005; 24: 49–54.