

Улсын бүртгэлийн
дугаар

Нууцын зэрэглэл Б

Аравтын бүрэн
ангиллын код

Төсөл хэрэгжүүлэх
гэрээний дугаар № ШУДД-2019/05

**Т.ШАГДАРСҮРЭНГИЙН НЭРЭМЖИТ
АНАГААХ УХААНЫ ХҮРЭЭЛЭН**

**ВИРҮСИЙН ШАЛТГААНТ ЭЛЭГНИЙ АРХАГ
ҮРЭВСЛИЙН ҮЕД ЭЛЭГНИЙ ФИБРОЗЫН
ЗЭРГИЙГ ЦУСАН ДАХ ЦУТОКИНУУДЫН
ТУСЛАМЖТАЙГААР ТОДОРХОЙЛОХ
БОЛОМЖ**

(Докторын дараах судалгаанд сайдын нэрэмжит тэтгэлэг)
2019-2022

Төслийн удирдагч:

Батсайханы Батболд, АУХ-ийн
эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга,
АУ-ны доктор
/...../
2022 оны ... –р сарын ...-ны өдөр

Санхүүжүүлэгч байгууллага:

Шинжлэх Ухаан Технологийн Сан

Тайланг өмчлөгч байгууллага:

Анагаах Ухааны Хүрээлэн
16081 Улаанбаатар хот, Баянгол дүүрэг
Ард Аюушийн гудамж, ШУГТЭ
Утас: +976-70287890

Улаанбаатар 2022 он

ХУРААНГУЙ

Үндэслэл: Хүний биеийн вирусийн халдварын эсрэг, дархлааны хариу урвал, эсийн үрэвсэл, хавдрын эсрэг хариу урвал, эзэн биеийн дархлаа тогтолцооны хариу урвалууд нь дархлааны олон төрлийн эсүүд, элэгний эпителийн эсүүдээс ялгардаг цитокины оролцоотой явагддаг. Цитокин нь жижиг молекулт уураг бөгөөд дархлаа систем ба цусны эсүүдийг дохио дамжуулалтаар идэвхжүүлж байдаг. Цитокинууд нь элэгний эпителийн эсүүд гэх мэт маш олон эсүүдээс ялгардаг ба вирусийн халдварын эсрэг, дархлааны хариу урвал, эсийн үрэвсэл, хавдрын эсрэг гэх мэт эзэн биеийн хариу урвалд олон чухал үүргүүдийг гүйцэтгэдэг. Гепатитийн С вирусийн халдвартай, архаг үрэвсэлтэй өвчтөнүүдийн сийвэнгийн Т хелпер 2 (T helper 2, Th2) эсийн цитокинуудыг архаг гепатитийн С вирусийн үрэвсэлгүй өвчтөнүүдтэй харьцуулахад илүү өндөр түвшинд байсан ба интерферон эмчилгээ хийхэд цитокины хэмжээ буурдаг байна. Th2 эсийн цитокинууд, ялангуяа интерлейкин-4 (Interleukin-4, IL-4) ихсэх нь арьсны фибротик эдэд тодорхойлогдсон ба IL-4 нь хүний холбогч фибробласт дах коллагены нийлэгжилтэнд гол үүрэгтэй оролцдог. IL-4 нь элгэн дэх хүний одлог эсийн (Hematopoietic stem cells, HSCs) идэвхжлийг өдөөх ба дохио дамжуулснаар HSC-с коллаген нийгжилтийг ихэсгэдэг бөгөөд, транскрипц-6 хамааралт эмгэг жамын урвалыг идэвхжүүлдэг. Мөн IL-4 нь паренхимийн бус элэгний эсээс коллаген нийлэгжихийг идэвхжүүлдэг ажээ. Гепатитийн С вирусийн шалтгаант элэгний үрэвсэл нь элэг гэмтээх гол шалтгаан болдог ба мөн урт хугацааны турш элэгний фиброз, элэгний цирроз ба анхдагч элэгний эсийн хавдар үүсгэх шалтгаан болдог. Элэгний фиброз үргэлжилсэн архаг элэгний эсийн гэмтлийн эдгэрэх, нөхөн сэргэх үйл явц хэмээн үзэх үндэслэлтэй. Одоо үед элэгний фиброзыг оношлох зорилгоор элэгний биопси (алтан стандарт) хийж онош тогтоохоос илүүтэй сийвэнд суурилсан маркер эсвэл техникт суурилсан үнэлгээний арга гэх мэт инвазив бус аргуудыг ашиглах болсон. Гепатитийн С вирусийн халдвартай өвчтөнд фиброз үүсэхэд цитокинуудын хөдлөл зүй чухал үүрэгтэй оролцож байна гэж бид таамаглаж энэхүү судалгааг хийсэн.

Материал арга зүй: Энэхүү судалгааг дескриптив судалгааны загвараар Анагаахын шинжлэх ухааны үндэсний их сургууль (АШУҮИС), Анагаах ухааны хүрээлэн (АУХ), Тэгш хүслэн дотрын эмнэлгийг түшиглэн 2020 оны 03 сараас

2022 оны 06 сарын хооронд хийж гүйцэтгэсэн. Судалгаанд гепатитийн С вирусийн архаг халдвартай, вирусийн эмчилгээнд хамрагдаагүй 100 өвчтөнүүдийг хамруулсан. Судалгаанд хамрагдсан бүх үйлчлүүлэгчээс асуумж судалгаа болон захын цусны шинжилгээ авч ийлдсэнд Th2 хамааралт IL-4 цитокиныг тодорхойлсон. Судалгааны үр дүнгийн тоон үзүүлэлтүүдийг боловсруулахдаа SPSS 20.0 статистик программ ашиглан гүйцэтгэсэн.

Үр дүн: Бидний судалгаанд 110 үйлчлүүлэгчийг хамруулсан бөгөөд судалгааны хасах шалгуур болон цитокины далайц хэт өндөр байсан тохиолдлыг хасаад 92 үйлчлүүлэгчийг хамруулсан ба 49 (53.3%) эрэгтэй, 43 (46.7%) эмэгтэй байлаа. Нийт оролцогчдын дундаж нас 51.9 ± 9.4 жил байсан ба элэгний фиброзын хөнгөн зэрэгтэй бүлэгт дундаж нас 50.4 ± 9.7 жил, хүнд зэрэгтэй бүлэгт 56.3 ± 7.4 жил байсан. Биохимийн шинжилгээн дэх АсАТ-ын хэмжээ фиброзын хөнгөн зэрэгтэй бүлэгт 92.4 ± 55.5 н/л, хүнд зэрэгтэй бүлэгт 120.8 ± 63.2 н/л, харин ферритины түвшин хөнгөн зэрэгтэй бүлэгт 384.1 ± 363.6 н/л, хүнд зэрэгтэй бүлэгт 641.0 ± 548.0 нг/мл байсан нь хүнд зэргийн фиброзтой үйлчлүүлэгчид хөнгөн зэргийн фиброзтой үйлчлүүлэгчтэй харьцуулахад лабораторийн шинжилгээний дээрх үзүүлэлтүүд статистикийн магадлалтайгаар өндөр байгаа нь тодорхойлогдсон. Түүнчлэн бидний судалгаанд хөнгөн зэргийн фиброзтой бүлэгт IL-4 дундаж хэмжээ 309.6 ± 41.5 пг/мл, хүнд зэргийн фиброзтой бүлэгт IL-4 дундаж хэмжээ 527.6 ± 99.7 пг/мл тодорхойлогдсон. Энэ нь IL-4 дундаж хэмжээ хөнгөн зэргийн фиброзтой бүлэг болон хүнд зэргийн фиброзтой бүлэг хооронд статистикийн ач холбогдол бүхий ялгаатай ($p < 0.05$) байгааг харуулж байна.

Дүгнэлт: Гепатитийн С вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн хүнд зэргийн фиброзтой өвчтөнүүдэд ийлдсийн IL-4 ихэсдэг байна. Ийлдсийн IL-4 490 pg/mL хэмжээнээс ихэссэн тохиолдолд хүнд зэргийн фиброзыг таамаглах инвазив бус маркерт оруулах боломжтой юм.

ТҮЛХҮҮР ҮГ: Цитокин, интерлейкин-4, элэгний фиброз, гепатитийн С вирус,

ТӨСЛИЙН ГҮЙЦЭТГЭГЧИД

1. *Д.Ганчимэг*, дотрын эмч, АУХ, ЭША

/...../

2. *Г.Сэржбаяр*, хавдар судлаач эмч, АУХ, ЭША

/...../

ГАРЧИГ

| | |
|--|-----------|
| ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ | 5 |
| УДИРТГАЛ..... | 6 |
| Судалгааны ажлын үндэслэл..... | 6 |
| Судалгааны ажлын зорилго | 10 |
| Судалгааны ажлын зорилт | 10 |
| Судалгааны ажлын шинэлэг тал..... | 10 |
| Судалгааны практик ач холбогдол | 10 |
| НЭГДҮГЭЭР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН АРГА, АРГАЧЛАЛ | 12 |
| 1.1.Судалгааны материал арга зүй | 12 |
| 1.2.Судалгааны загвар | 12 |
| 1.3.Судалгааны хамрах хүрээ ба түүвэр | 12 |
| 1.4.Судалгааны мэдээ мэдээлэл цуглуулсан арга, хэрэгсэл..... | 13 |
| 1.5.Судалгаанд оролцогчдоос шинжлэгдэхүүн (Цусны дээж) цуглуулах . | 14 |
| 1.7.Элэгний фиброзыг инвазив бус аргаар тодорхойлох аргууд | 16 |
| 1.8.Судалгааны ажлын статистик боловсруулалт | 16 |
| ХОЁРДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН | 17 |
| 2.1.Судалгаанд хамрагдагчдын ерөнхий үзүүлэлт | 17 |
| 2.2.Элэгний фиброзын зэрэг болон цитокинуудын хамаарал, түүний үнэлгээ | 20 |
| ГУРАВДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ ҮР ДҮНГИЙН ХЭЛЦЭМЖ | 24 |
| ДҮГНЭЛТ | 30 |
| НОМ ЗҮЙ | 31 |

ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ

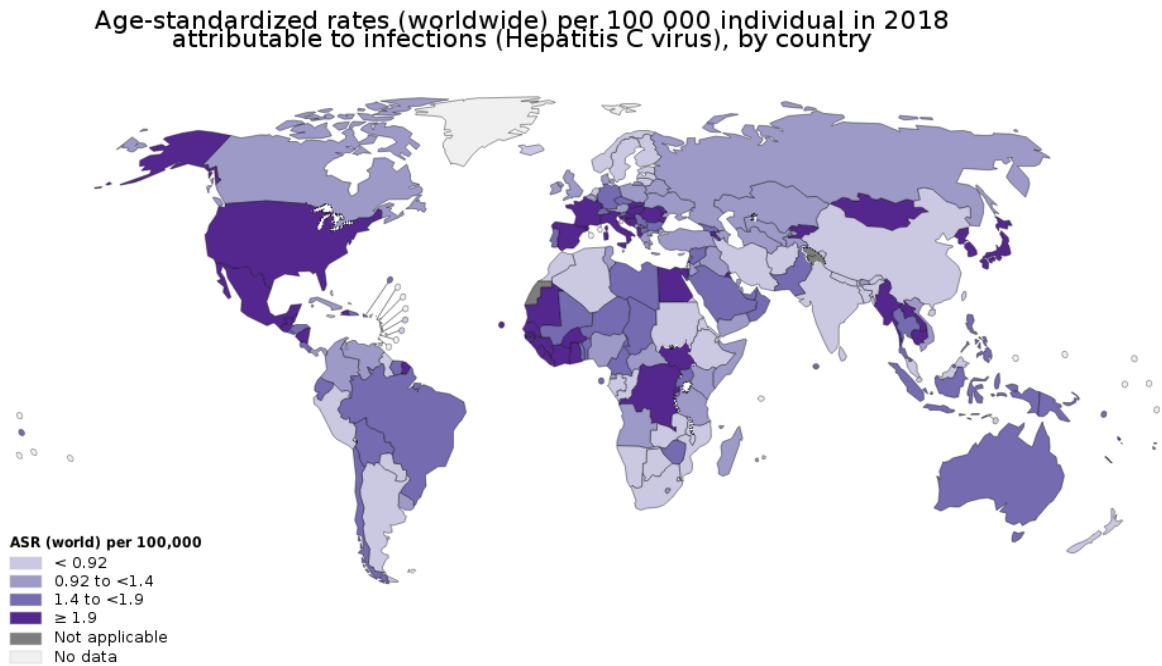
| | |
|---------------|--|
| АШУУИС | Анагаахын шинжлэх ухааны үндэсний их сургууль |
| АУХ | Анагаах ухааны хүрээлэн |
| АУС | Анагаах ухааны сургууль |
| АСАТ | Аспартат аминотрансфераз |
| АЛАТ | Аланин трансаминаз |
| ДЭМБ | Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллага |
| СӨХХ | Судалгааны ёс зүйн хяналтын хороо |
| ХСТ | Хавдар сулалын тэнхим |
| ЭШТЛ | Эрдэм шинжилгээний төв лаборатори |
| APRI | Aspartate aminotransferase to platelet ratio index |
| ASAT | Aspartate transaminase |
| ALAT | Alanine transaminase |
| CHC | Chronic hepatitis C |
| ELISA | Enzyme linked immunosorbent assay |
| FibroQ | Fibrosis quotient |
| GOT | Glutamic-oxaloacetic transaminase |
| HSC | Human stellate cell |
| HCV | Chronic hepatitis C |
| HCB | Chronic hepatitis B |
| HCC | Hepatocellular carcinoma |
| IL-4 | Interleukin-4 |
| KC | Kupffer cell |
| Th1 | T helper1 cell |
| TNF- α | Tumor necrosis factor alpha |

УДИРТГАЛ

Судалгааны ажлын үндэслэл

Дэлхийн дахинд хүн амын 2.5% (177.5 сая гаруй хүмүүс) гепатит С вирус (HCV)-аар халдварлагдсан бөгөөд энэ нь дэлхийн эрүүл мэндийн ноцтой асуудал болж байна¹. Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллагын 2019 оны статистик мэдээллээр жилд ойролцоогоор 290000 гаруй хүн гепатитийн С вирусийн шалтгаант элэгний цирроз болон элэгний эсийн хавдраар нас барж байна².

Гепатит С вирусийн халдварын тархалт дэлхий дээр харилцан адилгүй бөгөөд Төв, Зүүн Ази, Хойд Африк, Ойрх дорнодод хамгийн өндөр тархалттай байна. Ази тивийн хүн амын дунд Өмнөд ба Зүүн Азид гепатит С вирусийн халдварын тархалт хамгийн их байна³.



de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM (2020)
Map production: IARC / GCO

Зураг 1. 100000 хүн амд гепатитийн С вирусийн тархалт, 2018 он, ДЭМБ

Монгол улсын насанд хүрсэн хүн амын 11-16% гепатитийн С вирусийн халдварт өртсөн тоо баримт байгаа нь манай улс халдвар өндөр тархсан улс орнуудын нэг болохыг баталж байна^{4,5}. Монголчуудын дунд хепатитийн С вирусийн халдварын тархалтыг судалсан судалгаагаар 7.5% (Ж.Оюунбилэг 1992), 43.3% (Б.Дашням 1992), 19.7% (Б.Ганбаатар 1995), 34.6% (Б.Оюунсүрэн 1996), 10.7% (Д.К.Львов 1997)-тай байсныг тогтоожээ.

2006 оны байдлаар Монгол улс дахь гепатит С вирусийн тархалт нийт хүн амын дунд 15.6%-д Anti-HCV эерэг байв. Улаанбаатар хотод 13.7%, Дорнод 23.3%, Өмнөговь 7.2%, Төв 14.5%, Архангай 23.1%, Хөвсгөл аймагт 14.4%-ийн тархалттай байгааг судлаж тогтоосон байна⁶.

Монгол улсын харьцангуй эрүүл хүн амын дунд хепатитийн С вирусийн тархалтыг тандсан судалгаагаар 40-49 насны хүмүүсийн 7.5%, 50-иас дээш насны хүмүүсийн 26.1%-д Anti-HCV эерэг, эрэгтэйчүүдийн 9.2%, эмэгтэйчүүдийн 12.5%-д Anti-HCV эерэг тодорхойлогдсон. Нийт хүн амын 11-16%-д нь хепатитийн С вирусийн эсрэг бие илэрсэн нь бусад орнуудтай харьцуулахад их тархалттай байсан⁷.

Гепатитийн С вирус нь цочмог болон архаг явцтай. Цочмог гепатитийн С вирустай хүмүүсийн 15-45 хувь нь ихэвчлэн 6 сарын дотор аяндаа эдгэрдэг бол үлдсэн хэсэг нь эмчилгээ хийгдээгүй тохиолдолд 55-85 хувь нь архаг хэлбэрт шилждэг⁸. Гепатитийн С вирусийн шалтгаанд элэгний архаг үрэвсэл нь элэгний гэмтлийн гол шалтгаан болдог ба урт хугацааны үр дагаварт фиброз, элэгний хатуурал, анхдагч элэгний эсийн хавдрын шалтгаан болж байна⁹.

Манай орон 100000 хүн амд ногдох элэгний эсийн хавдрын нас баралтаар дэлхийд нэгдүгээр байрыг эзэлж, энэхүү үзүүлэлт нь дэлхийн дунджаас 8 дахин өндөр байна⁶. Элэгний эсийн хавдар оношлогдсон өвчнүүдийн дунд гепатитийн С вирусийн халдвар 35-45%-ийг эзлэж байна^{10,11,8}. Монгол улсын хүн амын дундах элэгний эст өмөнтэй хүмүүсийн 43.4%-д Anti- HCV илэрч байсан¹¹.

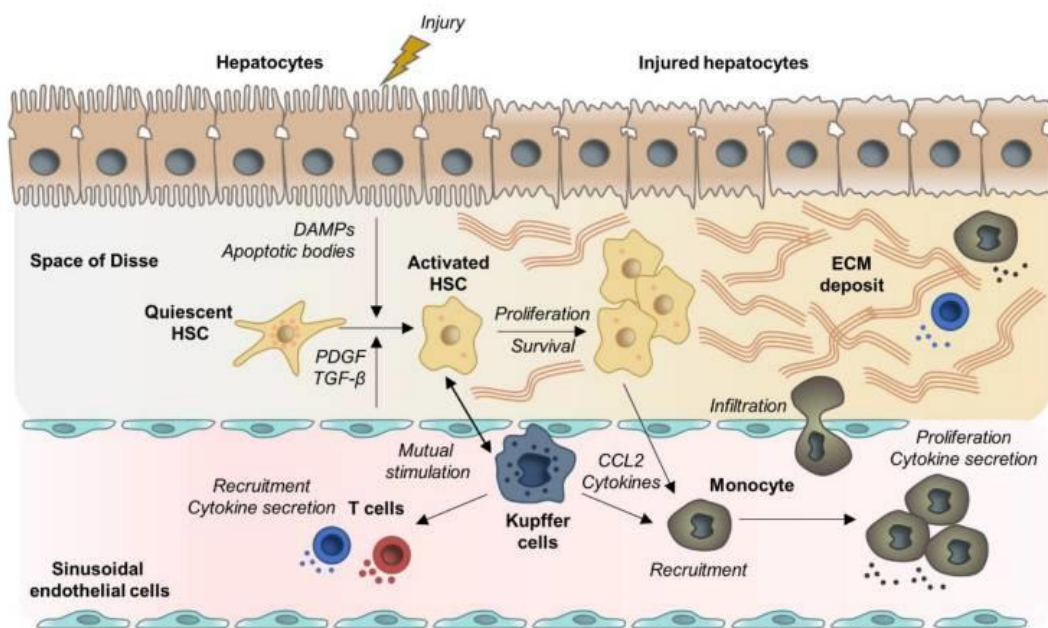
Гепатитийн С вирусийн эсрэг шууд үйлдэлтэй эмүүдийн үр дүн өвчтөний биеийн байдлаас хамаарч 90% дээш байдаг¹². Гэхдээ элэгний фиброзын хүнд зэрэгтэй өвчтөн эмчилгээнд орж вирус устгагдсаны дараа элгэн дэх фиброзын өөрчлөлт хэрхэн сайжирдаг нь маргаан дагуулсаар байгаа юм^{13,14}.

Сүүлийн 10 жилд элэгний эсийн хавдрын шалтгаант нас баралт нэмэгдэж байгаагийн зэрэгцээ элэгний циррозын шалтгаант нас баралт жилд дунджаар 900 гаруй тохиолдол бүртгэгдэж тасралтгүй нэмэгдэж байна¹⁵.

Элэгний фиброзын тодорхойлолтыг эсийн гаднах матриц цугларалт гэж тодорхойлдог ба үүнд уургийн экспресс тухайлбал коллаген, эластин,

ламинин, фибронектин гэх мэт уургууд нэмэгддэг. Элэгний фиброзыг нь элэгний архаг гэмтлийн шарх эдгэрэх процесс гэж үздэг⁹. Элэг гэмтээдэг вирусийн халдвар авсан даруйд хүний дархлааны тогтолцоо ажиллагаанд орж вирусийн эсрэг үйл ажиллагаа явуулж эхэлдэг ба эдгээр үйл ажиллагаануудад эсийн цитокинууд чухал үүрэгтэй байдаг. Анхдагч дархлааны хариу урвалд захын цусан дах дархлалын эсүүд (макрофаг, моноцит г.м) оролцож гадны бичил организмийг (вирус, бактери, шимэгч) устгахын зэрэгцээ хоёрдогч урвалыг эхлүүлэх гол бодисуудыг ялгаруулснаар дархлалын үндсэн эсүүдийг (Т, В лимфоцит) сэрээдэг. Цитокин нь жижиг молекулт уураг бөгөөд дархлааны систем ба цусны эсүүдийг дохио дамжуулалтын замаар идэвхжүүлж байдаг¹⁶. Цитокинууд нь элэгний фиброзын явцад чухал үүрэгтэй элэгний үндсэн эс, элгэн дэх дархлааны Купферын эсийг оролцуулаад бие махбодийн бүхий л эсээс ялгарч халдвар, дархлааны хариу урвалууд, эсийн үрэвсэл, хавдрын явцад оролцох үндсэн үүрэгтэй байдаг¹⁷. Дархлааны цитокинуудыг В лимфоцит эсийн болон Т лимфоцит эсийн хэмээн ангилдаг ба Т эсийнхийг Т хелпер 1 ба 2 эсийн гэж хуваадаг. Т хелпер 1 эсийн цитокинуудад гамма интерферон, тумор некрозис фактор альфа ба интерлеикин 2 ордог бөгөөд эдгээр цитокинууд эзэн биеийн дархлааны хариу урвалд чухал үүрэгтэй байдаг бол Т хелпер 2 эсийн цитокинуудад интерлеикин 4, 5, 6, 10 ордог ба үрэвслийг дарангуйлахад голлон оролцдог байна. Ялангуяа цусан дах Т хелпер 2 эсийн цитокинууд гепатитийн С вирусийн халдварын үед ихэсч, эмчилгээний дараа эргээд буурч байсныг судалжээ¹⁸. Түүнчлэн фиброз болсон арьсны эдэд Т хелпер 2 эсийн цитокинууд, ялангуяа IL-4 цитокины хэмжээ ихэсч байсан байна. IL-4 цитокин нь хүний одлог эсийн (Human stellate cells-HSCs) идэвхжлийг өдөөдөг ба одлог эсэд коллагены нийлэгжилтийг транскрипцийн 6 хамааралт замын дохио дамжуулалт болон идэвхжүүлэлтээр нэмэгдүүлдэг¹⁹. Одлог эс нь коллаген үүсгэдэг үндсэн эс бөгөөд фиброгенезийн процесст чухал үүрэгтэй. Гепатитийн С вирусийн цөм болон бүтцийн бус уургууд нь одлог эсийг шууд өдөөдөг бөгөөд эсийн гаднах матрицид одлог эсүүдийг миофибробластик эсүүдрүү ялгаран хөгжихийг идэвхжүүлдэг²⁰. Гепатитийн С вирусийн архаг халдварын үед цусан дах IL-4 цитокины хэмжээ нэмэгдэж байна²¹. Фиброзын үед цитокин ялгаруулдаг үрэвслийн эсүүдийн хуримтлал үүссэн байдаг ба үүнтэй уялдан дархлааны

эсүүд одлог эсүүдийг идэвхжүүлж, лимфоцитын нэвчилтэнд нөлөөлдөг. Одлог эсийн идэвхжилт болон нөхөн төлжилт нь олон тооны үрэвслийн цитокинуудын шүүрлээр өдөөгддөг²². Мөн IL-4 цитокин нь Т хелпер 2 эсийн үе шатнаас хамаарч эргээд Т эсийн ялгаран хөгжилд үндсэн мэдээлэгч болдог²³ бөгөөд *in vitro* нөхцөлд паренхимийн бус элэгний эсүүдээр коллагены нийлэгжилтийг сайжруулдаг²⁴.



Зураг 2. Элэгний фиброзын механизм²⁵

Элэгний фиброз хэмээх үйл явц нь нөгөө талаас элгэн дотор тархмалаар архаг гэмтэл үүсэхээс сэргийлдэг бие махбодийн хамгаалах урвал юм²⁶. Элэгний фиброзын зэргийг тогтоох алтан стандарт нь элэгний биопси хийх бөгөөд энэ нь өвчтөнд зовиуртай, тусгай нөхцөл болон бэлтгэл шаарддаг шинжилгээний арга юм. Олон орны судлаачид өвчтөнд зовиургүй, цусан дах үзүүлэлтүүдийн тусламжтайгаар элэгний фиброзын зэргийг тодорхойлох шинэ биомаркерийн судалгаанууд хийсээр байна. Элэгний үйл ажиллагааны шууд болон шууд бус маркеруудын хослол болох хэд хэдэн инвазив бус маркерууд байдаг²⁷. Эдгээр биомаркерууд төрөл бүрийн үзүүлэлтүүдийг агуулсан байдаг ба хамгийн энгийн, их судлагдсан, олонд дэлгэрсэн биомаркер нь AST/ALT харьцаа²⁸, APRI²⁹ ба FIB4 индекс³⁰ зэрэг түгээмэл маркеруудтай билээ. Дээрх биомаркерт өвчтөний нас, цусан дах аланин аминотрасфераз, аспартат аминотрансфераз, ялтаст эсийн тоо зэрэг үзүүлэлтүүд багтдаг бөгөөд вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн үед элэгний фиброзын зэргийг таамаглахад мэдрэг чанар 91%,

70%, өвөрмөц байдал 47%, 97% тус тус байдаг ажээ^{19,31}. Биомаркерууд нь гепатитийн В болон С вирусийн архаг халдварын үед фиброзын зэргийг таамаглах чадвар нь өөр өөр байдаг ба эдгээр биомаркеруудын элэгний өөхжилтийн үед ашигласан судалгааны ажлууд ихээр хийгдэж байгаа юм³².

Судалгааны ажлын зорилго

Гепатитийн С вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн үед элэгний фиброзын зэргийг цусан дах интерлейкин-4 цитокины түвшингээр тодорхойлох

Судалгааны ажлын зорилт

1. Вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн үед ийлдсийн цитокины түвшинг тодорхойлох
2. Цусны сийвэн дэх цитокины хөдлөл зүй болон элэгний фиброзын хамаарлыг судлах

Судалгааны ажлын шинэлэг тал

1. Олон улсын эрдэмтэд элэгний фиброзын зэргийг тодорхойлох үр дүнтэй биомаркеруудыг ихээр судалж байгаа ба бидний эсийн цитокинуудаар шинэ биомаркер гаргаж авах санаа нь дэвшилтэт бөгөөд вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн үед элэгний фиброзын зэргийг тодорхойлоход анхдагч судалгаа болох юм.
2. Вирусийн шалтгаант элэгний эмгэгийн үеийн цусан дах цитокины өөрчлөлтийг элэгний фиброзын үе шаттай холбон судалж үр дүн гарган авснаар эмнэлзүйд элэгний фиброзын зэргийг тодорхойлох боломжтой болно.
3. Өөрийн орны вирусийн шалтгаант элэгний эмгэгийн үеийн цусан дах IL-4 цитокины өөрчлөлтийг тогтоож, цаашид судалгааг хөгжүүлж улмаар оношилгоо, эмчилгээнд нэвтрүүлэх, ашиглах (оношилгоо эмчилгээний орчин үеийн арга аргачлал, алгоритм зохиох) боломжтой болох юм.
4. Манай орны нөхцөлд эдгээр молекулын түвшинд хийгдэх туршилт шинжилгээнүүдийг анхлан хийж байгаа нь шинэлэг тал болно.

Судалгааны практик ач холбогдол

1. Эмнэлзүйн шинж тэмдэг илрээгүй, вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэлтэй өвчтөнүүдийн фиброзын зэргийг эрт тогтоосноор эмчилгээний зарчмыг зөв сонгох, дагалдан гарах хүндрэлээс сэргийлэх болно.

2. Монголд анх удаа вирусийн шалтгаант элэгний эмгэгийн үед цусан дах цитокинуудын хөдлөлзүйн талаар судлан тогтоож, онолын шинэ мэдээлэл бий болгосноор эмнэлзүйд болон эмнэлгийн мэргэжилтний сургалтын үйл ажиллагаанд ашиглагадаг материал болох юм.

3. Сүүлийн үед ихээхэн анхаарал татаж буй элэгний фиброзын зэргийг таамаглах шинэ биомаркерыг өөрийн орны бүх шатны эмнэлгүүдийн оношилгооны практикт анхлан нэвтрүүлнэ.

НЭГДҮГЭЭР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН АРГА, АРГАЧЛАЛ

1.1. Судалгааны материал арга зүй

Уг судалгааг 2021-2022 онд Анагаах ухааны хүрээлэн (АУХ) болон Тэгш хүслэн дотрын эмнэлгийг түшиглэн хийж гүйцэтгэв.

Судалгаанд вирусийн эсрэг эмчилгээ хийлгээгүй, гепатитийн С вирусийн архаг халдвартай 110 үйлчлүүлэгчийг хамруулсан бөгөөд судалгааны хасах шалгуур болон цитокины далайц хэт өндөр байсан тохиолдлыг хасаад 92 үйлчлүүлэгчийг судалгаанд хамруулсан. Судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн цусны ерөнхий болон биохимийн шинжилгээнд үндэслэн элэгний үйл ажиллагааг үнэлэх, APRI, AST/ALT ratio, FIB4 оноогоор фиброзын зэргийг тооцох болон ийлдсэнд интерлейкин-4 (Interleukin-4; IL-4) тодорхойлох шинжилгээг фермент холбох урвал - ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) аргаар АУХ-ийн Эрдэм шинжилгээний төв лаборатори (ЭШТЛ)-т IL-4 цитокин тодорхойлох кит ашиглаж, удирдамжийн дагуу тодорхойлов. Эдгээр шинжилгээнд үндэслэн ийлдсийн цитокины өөрчлөлт болон элэгний фиброзыг харьцуулан судалсан. Эмнэлзүйн үзүүлэлт, шинжилгээний хариунд статистик боловсруулалт хийж дүгнэв.

1.2. Судалгааны загвар

Анагаахын шинжлэх ухааны үндэсний их сургууль (АШУҮИС)-ийн Анагаах ухааны сургууль (АУС)-ийн Хавдар сулалын тэнхим (ХСТ)-ийн 2021 оны 05-р сарын 13-ны өдрийн хурлаар хэлэлцүүлж, батлагдсан арга аргачлалаар, АШУҮИС-ийн Судалгааны Ёс зүйн Хяналтын Хорооны 2021 оны 05 сарын 21-ний хурлаар судалгааны ажлын ёс зүйн зөвшөөрөл олгогдсоны үндсэн дээр “Аналитик судалгааны агшингийн судалгаа”-ны загварыг ашиглан гепатитийн С вирусийн шалтгаант архаг үрэвслийн үеийн сийвэнгийн IL-4 цитокин тодорхойлон судлав.

1.3. Судалгааны хамрах хүрээ ба түүвэр

Судалгаанд АУХ болон Тэгш хүслэн дотрын эмнэлгээр үйлчлүүлж гепатитийн вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэл батлагдсан вирусийн эсрэг эмчилгээ хийлгээгүй, гепатитийн С вирусийн архаг халдвар батлагдсан 100 өвчтнийг сонгон авсан. Судалгаанд оролцогчдыг судалгааны хамруулах шалгуурт тэнцсэн гепатитийн С вирусийн архаг

халдвартай 92 өвчтөнд судалгааг гүйцэтгэв.

Судалгаанд хамруулсан шалгуур:

- 18 наснаас дээш насны
- Вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэлтэй насанд хүрсэн өвчтөнүүд
- Гепатитийн С вирусийн архаг халдвар шинжилгээгээр батлагдсан
- Хасах шалгуурт заагдсан хүчин зүйлгүй

Судалгаанаас хассан шалгуур:

- 18 наснаас доош насны
- Хүнд хэлбэрийн эмгэгтэй ялангуяа дархлалын тогтолцоо болон аутоиммуны өвчтэй нь оношоор батлагдсан
- Гепатитийн В болон С вирусийн хавсарсан халдвартай
- Гепатитийн В болон Д вирусийн хавсарсан халдвартай
- Гепатитийн В болон С вирусийн халдвартай хавсарсан бусад эмгэгтэй бол ялангуяа халдварт өвчин, ээнэгшилээ алдсан эрхтэн тогтолцооны эмгэг
- Гепатитийн В болон С вирусийн цочмог халдвартай
- Бусад эрхтний хавдраар өвдөж байсан
- Хоол боловсруулах замын болон элэгний бусад эмгэг
- Элэгний вирусийн эсрэг эмчилгээ хийлгэсэн
- Жирэмсэн болон хөхүүл эмэгтэйчүүд

1.4. Судалгааны мэдээ мэдээлэл цуглуулсан арга, хэрэгсэл

Судалгаанд хамрагдагчаас судалгааны зорилго, зорилгыг танилцуулан зөвшөөрөл авч, зөвшөөрсөн тохиолдолд тусдаа ширээнд сууж ярилцан ерөнхий мэдээлэл ба тусгай асуумж, шинжилгээ багтаасан тусгайлан боловсруулсан асуумжыг цаасан хэлбэрээр бөглүүлж судалгааны мэдээлэл авсан.

Судалгааны карт нь судалгаанд хамрагдагчийн ерөнхий мэдээлэл, оношийн байдал, одоогийн зовуурь, оношилгоо, удамшил, урьд өвчилсөн өвчин, шинжилгээ гэсэн 3 бүлэг, 30 асуулттай. Шинжилгээний хэсэгт гепатитийн С вирусийн халдвар оношлогдсон болон шинжилгээний хариуг тэмдэглэсэн.

1.5. Судалгаанд оролцогчдоос шинжлэгдэхүүн (Цусны дээж) цуглуулах

Үйлчлүүлэгчийг шинжилгээнд ирэхэд шинжилгээний талаар, шинжилгээнд хамрагдахад бэлэн эсэхийг харилцан ярилцаж зөвшөөрсний дараа таниулах зөвшөөрлийн хуудсыг танилцуулж, гарын үсэг зуруулж зөвшөөрөл авсны дараа сорьцыг авсан.

Шинжилгээний бэлтгэл

- Шинжилгээнд орохоос өмнө 5-6 цаг өлөн байх
- Сорьц өгөхийн өмнө шинжилгээний зөвшөөрлийн хуудастай танилцаж гарын үсэг зурах.

Сорьц авах

- Цусны дээжийг нэг удаагийн үл бүлэгнүүлэгч агуулаагүй хуруу шилэнд стандартын дагуу 5-10мл мл цус авсан.
- Сорьцыг зөөврийн хөлдөөгчинд хадгалан 2 цагийн дотор АУХ-ийн Эрдэм шинжилгээний төв лабораторид хүргэсэн.
- Авсан дээжийг бүлэгнэж дуустал 1 цаг хөдөлгөөнгүй, тасалгааны хэмд байлгасан. Дээжийг центрифугийн 4000 rpm/min хурдаар 5 минут эргүүлэн сийвэнг соруулж ялгасан.
- Ийлдсийг 1мл-ийн 2ш ийлдсийн хуванцар саванд хийж, -70°C хөргөгчинд шинжилгээ хийх хүртэл гүн хөлдөөсөн.

Биологийн сорьц цуглуулалт, хадгалалт, тээвэрлэлт

- Судалгаанд хамрагдагчаас зөвшөөрөл авсан.
- Захын венийн судаснаас 5-10 мл цусыг халдвар хамгааллын зохих дүрмийг баримтлан нэг удаагийн вакумтейнер систем ашиглан авсан.
- Тасалгааны хэмд 30-60 минут байлгаад 1 минутанд 4000 rpm эргэлттэй центрифугээр 5 минут эргүүлсэн.
- Ялгаж авсан бүх ийлдсийг 2 мл-ийн түбэнд хийж, -70°C хөргөгчинд шинжилгээ хийх хүртэлх хугацаанд хадгалсан.

1.6. Цусны дээж шинжлэх аргачлал

Цусны болон биохимийн шинжилгээ

Цусны сийвэнд АсАТ, АлАТ, ялтаст эс, шүлтлэг фосфатаз зэргийг биохимийн автомат анализатороор тодорхойлсон.

Цитокин тодорхойлох шинжилгээ хийсэн аргачлал

Судалгаанд хамрагдсан оролцогчдын ийлдсэнд IL-4 цитокин тодорхойлох шинжилгээг фермент холбох урвал (ELISA-enzyme linked immunosorbent assay)-ын аргаар IL-4 цитокин тодорхойлох цомгийг ашиглан үйлдвэрлэгчийн заавар аргачлалын дагуу АУХ-ийн ЭШТЛ-т хийж гүйцэтгэсэн. Шинжилгээг хийхийн өмнө сорьцыг шингэлж бэлтгэсэн. Сорьцыг тасалгааны хэмд гэсгээсэн. Нэг хүний сорьцонд гурав давталттайгаар хийж, дундаж үзүүлэлтийг авлаа.

ELISA шинжилгээний протокол:

ELISA шинжилгээг дараах протоколын дагуу хийж гүйцэтгэлээ.

- Аюулгүй ажилгааны зааварчилгааны дагуу ажиллаж, хамгаалах хэрэгсэл хэрэглэнэ.
- Хоосон (Blank) үүрэнд ямар нэгэн урвалж нэмэхгүй.
- Стандарт уусмалуудыг бэлтгэж концентрацийн дагуу бичил үүрт хавтанд хийнэ.
- Сорьцоос 100 μ л мкл хэмжээтэй нүх тус бүрт нэмж (0, 25, 50, 100 ng/ml бүлэгт standard diluent хийнэ) 37⁰С-ийн хэмд 90 минут байлгана.
- Эсрэгбиеийг хэрэглэхээс 30 минутийн өмнө гаргаж бэлтгэнэ.
- Бичил үүрт хавтанг 350 мкл угаах уусмалаар 2 удаа 20-30 секундийн турш сэгсэрч угаана.
- Эсрэгбиеийг 100 мкл хэмжээтэй нүх тус бүрт нэмж 37⁰С-ийн хэмд 60 минут инкубацлана.
- Энзим холбоот уусмалыг хэрэглэхээс 30 минут өмнө гаргаж бэлтгэнэ.
- Бичил үүрт хавтанг 350 мкл угаах уусмалаар 3 удаа угаана.
- Энзим холбоот уусмалыг 100 мкл хэмжээтэй үүр тус бүрт нэмж 37⁰С хэмд 30 минут инкубацлана.
- Илрүүлэгч уусмалыг бэлтгэнэ: шинжилгээнд хэрэглэхээс 30 минутын өмнө илрүүлэгч А уусмал болон илрүүлэгч В уусмалыг үйлдвэрээс өгсөн харьцаагаар хольж бэлтгэнэ.
- Бичил үүрт хавтанг 350 мкл угаах уусмалаар 5 удаа 20-30 секунд сэгсэрч угаана.
- Илрүүлэгч уусмалаас нүх бүрт 100 мкл нэмж гэрэлээс хамгаалж (харанхуй) 37⁰С хэмд 30 минут хүртэл хугацаагаар стандарт уусмалд бараан өнгө үзүүлэх хүртэл байлгана.

- Бараан өнгө бүхий уусмалд илрүүлэгчийг Colour Reagent C (зогсоогч C уусмал (зогсоогч уусмал)-аас 100 µl мкл хэмжээтэйгээр үүр нүх тус бүрт нэмж 10 минутын дотор 450 нм долгионы уртад уншуулна хэмжинэ.

1.7. Элэгний фиброзыг инвазив бус аргаар тодорхойлох аргууд

Цусны болон биохимийн шинжилгээнд үндэслэн АсАТ, АлАТ, ялтаст эс, шүлтлэг фосфатаз, АРRI, FIB4 биомаркеруудаар фиброзын хүнд зэрэг болон циррозыг тодорхойлсон (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 1. Элэгний фиброзын тодорхойлох инвазив бус арга

| Шинжилгээ | Үзүүлэлт | Тодорхойлох |
|------------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| APRI аргаар | AST, PLT | $AST(\text{ тохиолдлын}) / PLT * 100$ |
| FIB4 аргаар | Нас, AST, ALT, PLT | $Нас * AST / PLT * \sqrt{ALT}$ |
| Элэгний үйл ажиллагааны тест | AST, ALT харьцаа | AST / ALT |

1.8. Судалгааны ажлын статистик боловсруулалт

Судалгааны үр дүнг тооцохдоо хэвийн тархалттай тоон үзүүлэлтийн бүлэг хоорондын ялгааг үл хамааралт түүврийн студентийн t тестээр шинжилж дундаж болон стандартаар хазайлтаар илэрхийлсэн. Хэвийн бус тархалттай тоон үзүүлэлтийн бүлэг хоорондын ялгааг параметрийн бус тестийн аргаар шинжилж медиан болон дээд доод квартиллаар илэрхийлэв. Категори үзүүлэлт хоорондын ялгааг хи-квадрат тестээр шинжилж тархалтын хувиар илэрхийлсэн.

Эрсдэлт хүчин зүйлс эцсийн үр дүн хоорондын хамаарлыг нэг болон олон хүчин зүйлийн регрессийн шинжилгээгээр шинжилж odds ratio болон 95%-ийн итгэх интервалаар илэрхийлсэн. ROC curve аргыг ийлдсийн IL-4 түвшин элэгний фиброзыг таамаглах үед мөн FIB-4 оноо фиброзын зэргийг таамаглах өвөрмөц, мэдрэг байдлыг шалгах зорилгоор ашиглав.

Судлагааны үр дүнгийн тоон үзүүлэлтүүдийг боловсруулахдаа SPSS 21 (version 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) программ ашиглан хийж гүйцэтгэсэн. Бүх статистик анализийг 2 талт байдлаар хийж P утга <0.05 байх тохиолдлыг статистик ач холбогдолтой гэж үзсэн.

ХОЁРДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН

2.1. Судалгаанд хамрагдагчдын ерөнхий үзүүлэлт

Судалгаанд гепатитийн С вирусийн архаг халдвартай 110 үйлчлүүлэгчийг хамруулсан бөгөөд судалгааны хасах шалгуур болон цитокины далайц хэт өндөр байсан тохиолдлыг хасаад 92 өвчтөн хамрагдсан. Үүнээс 53.3% (n=49) нь эрэгтэй, 46.7% (n=43) нь эмэгтэй байлаа. Судалгаанд оролцогчдыг элэгний фиброзын үнэлэх FIB4 үнэлгээгээр элэгний фиброзыг үнэлэхэд 25% (n=25) нь фиброзын хүнд зэрэгтэй, 75% (n=67) нь фиброзын хөнгөн зэрэгтэй байлаа. Элэгний фиброзын хөнгөн зэрэгтэй бүлэгт дундаж нас 50.4 ± 9.7 жил байсан бол хүнд зэргийн фиброзтой бүлэгт 56.3 ± 7.4 жил байсан. Энэ нь элэгний фиброзын хүнд болон хөнгөн зэрэгтэй бүлэгт нас (дундаж утга \pm SD; 50.4 ± 9.7 ба 56.3 ± 7.4 жил, $p < 0.05$) ялгаатай байлаа.

Судалгаанд хамрагдагчдын цусны АсАТ-ын дундаж түвшин фиброзын хөнгөн зэрэгтэй бүлэгт 92.4 ± 55.5 н/л, хүнд зэрэгтэй бүлэгт 120.8 ± 63.2 н/л байлаа. Энэ нь бүлэг хооронд статистикийн үнэн магадлалтайгаар (дундаж утга \pm SD; 120.8 ± 63.2 ба 92.4 ± 55.5 н/л, $p < 0.05$) ялгаатай байлаа. Харин АлАТ-ын дундаж хэмжээ хөнгөн зэргийн фиброзтой бүлэгт 151.1 ± 100.5 н/л ба хүнд зэргийн фиброзтой бүлэгт 178.5 ± 110.5 н/л тодорхойлогдлоо. Цусны ялтас эсийн хувьд фиброзын хүнд зэргийн бүлэгт $153.2 \pm 48.5 \times 10^9$ /л ба фиброзын хөнгөн зэргийн бүлэгт $184.5 \pm 61.6 \times 10^9$ /л байлаа. Хоёр бүлгийн хооронд ферритины хэмжээ фиброзын хүнд зэрэгтэй бүлэгт фиброзын хөнгөн зэргийн бүлгээс бага (дундаж утга \pm SD; 153.2 ± 48.5 ба $184.5 \pm 61.6 \times 10^9$ /л, $p < 0.05$) тодорхойлогдсон. Цусны шинжилгээний цагаан эс, гемоглобин зэрэг бусад үзүүлэлтүүд бүлэг хооронд ялгаатай байсангүй.

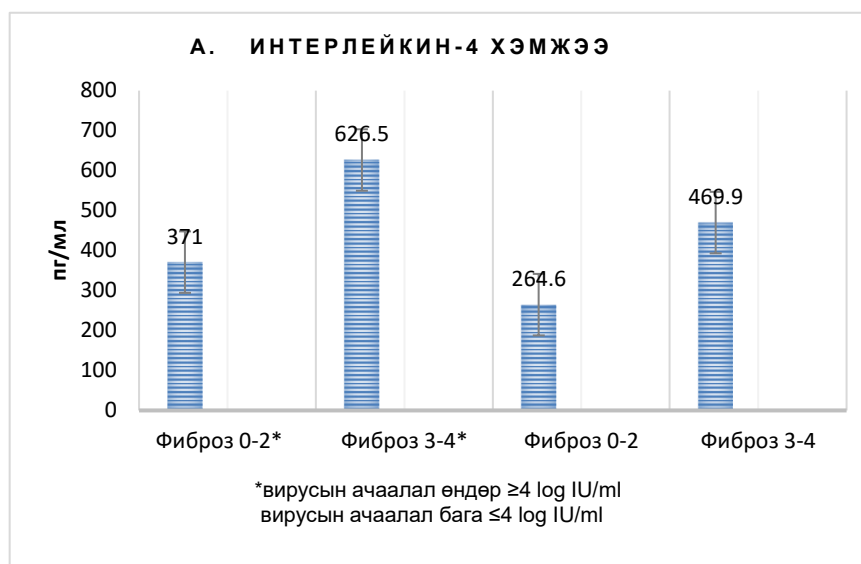
Бидний тодорхойлсноор элэгний фиброзын хүнд зэрэгтэй бүлэгт IL-4 хэмжээ 527.6 ± 99.7 пг/мл, фиброзын хөнгөн зэргийн бүлэгт 309.6 ± 41.5 пг/мл басйан ба дундаж түвшин 418.6 ± 76 пг/мл байлаа. Энэ нь фиброзын хүнд болон хөнгөн зэргийн фиброзтой бүлэг хооронд ялгаатай байлаа (Хүснэгт 2).

Бид Th2 хамааралт цитокин IL-4 цитокиныг элэгний фиброзын зэрэгт уялдуулан судалсан. Бидний тодорхойлсноор элэгний фиброзын хүнд зэрэгтэй бүлэгт IL-4 хэмжээ 527.6 ± 99.7 пг/мл, фиброзын хөнгөн зэргийн бүлэгт 309.6 ± 41.5 пг/мл ба дундаж түвшин 418.6 ± 76 пг/мл байлаа.

Хүснэгт 2. Фиброзын хүнд болон хөнгөн зэргийн бүлгийг харьцуулалт

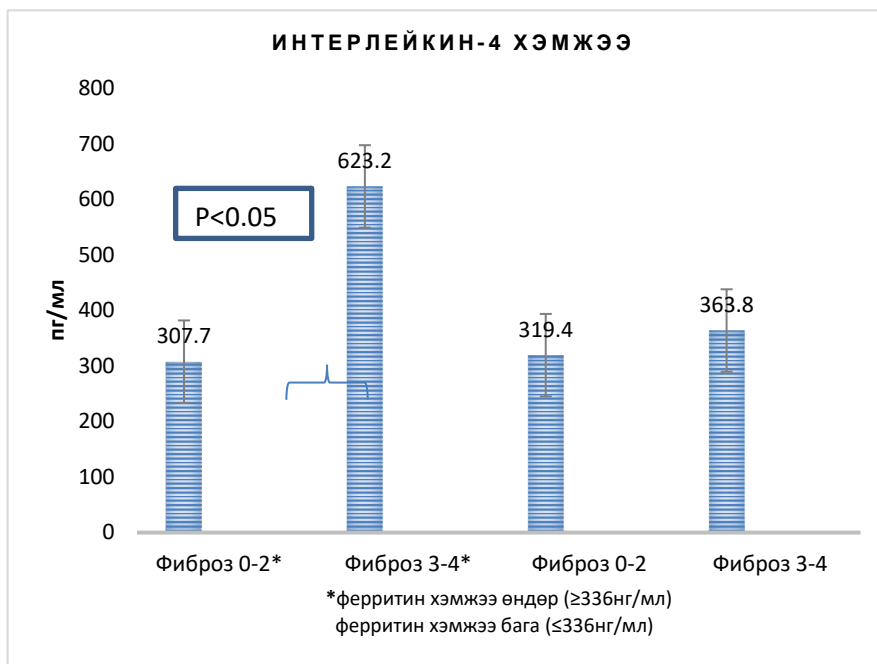
| Хувьсуур | Нийт | Фиброз 3-4 | Фиброз 0-2 | P утга |
|--|---------------|---------------|---------------|--------------|
| N | 92 | 25 | 67 | - |
| Нас (дундаж стандарт хазайлт) | 51.9±9.4 | 56.3±7.4 | 50.4±9.7 | 0.009 |
| Хүйс (эрэгтэй, %) | 49(53.3%) | 13(56.5%) | 35(52.2%) | 0.722 |
| АСАТ (U/l) (дундаж стандарт хазайлт) | 99.0±58.0 | 120.8±63.2 | 92.4±55.5 | 0.048 |
| АЛАТ (U/l) (дундаж стандарт хазайлт) | 157.3±102.0 | 178.5±110.5 | 151.1±100.5 | 0.282 |
| Вирусийн ачаалал (log 10) (IU) (дундаж стандарт хазайлт) | 5.2±0.9 | 5.2±1.0 | 5.2±0.9 | 0.877 |
| Цагаан эс (10 ⁹ /дл) (дундаж стандарт хазайлт) | 5677.0±1700.3 | 5381.3±1713.4 | 5797.7±1712.7 | 0.317 |
| Гемоглобин (г/дл) | 14.1±1.5 | 14.1±1.1 | 14.1±1.6 | 0.922 |
| Ялтас эс (10 ⁹ /л) | 175.7±59.5 | 153.2±48.5 | 184.5±61.6 | 0.030 |
| Ферритин (ng/ml) | 450.2±427.0 | 641.0±548.0 | 384.1±363.6 | 0.013 |
| IL-4 (пг/мл) | 418.6±76 | 527.6±99.7 | 309.6±41.5 | 0.019 |

Энэ нь IL-4 цитокины түвшин фиброзын хүнд зэргийн бүлэгт фиброзын хөнгөн зэргийн бүлгээс мэдэгдэхүйц өндөр (дундаж утга±SE; 309.6±41.5 ба 527.6±99.7 пг/мл, $p < 0.05$) тодорхойлогдлоо. Фиброзын хүнд болон хөнгөн зэргийн фиброзтой бүлэг хооронд ялгаатай байлаа. Мөн судалгаанд хамрагдсан өвчтнүүдийг вирусийн ачааллаар нь вирусын ачаалал өндөртэй ($\geq 4 \times 10^5$ ОУН/л) болон вирусийн ачаалал багатай ($\leq 4 \times 10^5$ ОУН/л) бүлэгт хувааж, бүлэг тус бүрийг фиброзын хөнгөн болон хүнд зэргийн бүлэгт хуваасан. Вирусын ачаалал өндөртэй ($\geq 4 \times 10^5$ ОУН/л) өвчтөнүүдийн дунд IL-4 цитокины хэмжээ фиброзын хүнд зэрэгтэй бүлэгт 626.5±340.9 пг/мл, фиброзын хөнгөн зэргийн бүлэгт 371.0±329.8 пг/мл байлаа. Энэ нь вирусын ачаалал өндөртэй, фиброзын хүнд зэргийн бүлэгт IL-4 цитокины түвшин вирусын ачаалал өндөртэй, фиброзын хөнгөн зэргийн бүлгийнхээс өндөр тодорхойлогдсон.



Зураг 3. Вирусын ачаалал их ($\geq 4 \times 10^5$ ОУН/мл) болон бага ($< 4 \times 10^5$ ОУН/мл) бүлгүүдийн хоорондох IL-4 цитокины түвшин

Мөн судалгааны оролцогчдыг цусан дах ферритины хэмжээгээр ферритины хэмжээ их (≥ 336 нг/мл) болон ферритины хэмжээ бага (< 336 нг/мл) бүлэгт хуваан, бүлэг тус бүрийг фиброзын хүнд болон хөнгөн зэргээр 2 бүлэг болгон хувааж IL-4 цитокины хэмжээг тодорхойлсон. Ферритины хэмжээ их (≥ 336 нг/мл) элэгний фиброзын хөнгөн зэрэгтэй бүлэгт IL-4 цитокины хэмжээ 307.7 пг/мл байсан бол хүнд зэрэгтэй бүлэгт IL-4 цитокины хэмжээ 623.2 пг/мл байлаа. Энэ нь ферритины хэмжээ их (≥ 336 нг/мл) хөнгөн болон хүнд зэрэгтэй бүлэг хооронд IL-4 цитокины хэмжээ статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай ($P < 0.05$) байлаа.



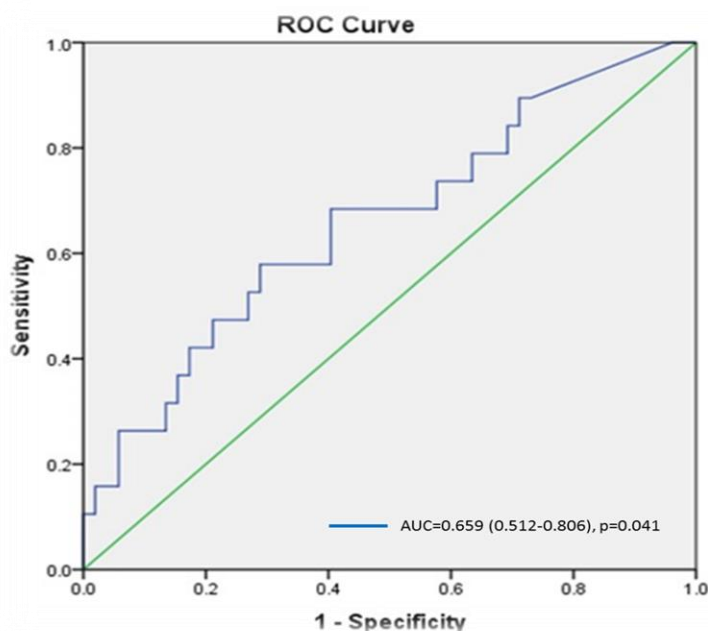
Зураг 4. Ферритины хэмжээ их (≥ 336 нг/мл) болон бага (< 336 нг/мл) бүлгүүдийн хоорондох IL-4 цитокины түвшин

2.2. Элэгний фиброзын зэрэг болон цитокинуудын хамаарал, түүний үнэлгээ

Бид суурь IL-4 цитокины хамгийн оновчтой түвшинг ROC муруйг ашиглан Юудений индексээр 490 пг/мл байгааг олж тодорхойлсон ба AUC нь 0.659 (95% CI = 0.512-0.806, $p < 0.05$) байлаа. IL-4 цитокины концентраци фиброзын үе шатанд үзүүлэх нөлөөллийг үнэлэхдээ суурь IL-4 цитокины хэмжээг 490 пг/мл cut-off тооцож ROC муруй ба AUC ашиглан тодорхойлоход 0.659 (95%) CI = 0.512-0.806, $p < 0.05$) байсан. IL-4 цитокины концентраци өндөр (≥ 490 пг/мл) өвчтөн хүнд зэргийн фиброзтой (57.9% ба 31.5%, $p < 0.05$) байх магадлал IL-4 цитокины концентраци багатай хүмүүсээс өндөр байсан. Олон хувьсагчийн шинжилгээгээр суурь IL-4 цитокины хэмжээ хүнд зэргийн фиброзыг урьдчилан таамаглах үндсэн хүчин зүйл болохыг илрүүлсэн (odd ratio [OR]=4.34, 95% CI=1.11-16.8, $p < 0.05$) (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. IL-4 цитокины хамаарал

| Хувьсуур | Талбай (Area) | Стандарт алдаа (Std. Error) | P утга | 95% итгэх интервал |
|----------|---------------|-----------------------------|--------------|--------------------|
| IL-4 | 0.659 | 0.075 | 0.041 | 0.512-0.806 |



IL-4 cut off : 490
пг/мл

Зураг 5. ROC муруй IL-4 фиброзын хамаарал

2.3. Гепатитийн С вирусийн халдвартай өвчтөний хүндэрсэн элэгний фиброзыг IL-4 цитокиноор урьдчилан таамаглах нь

Фиброзын зэргийг таамаглахад IL-4 цитокины хэмжээ ямар нөлөөтэйг бид тодорхойлохдоо судалгаанд хамрагдагсдыг IL-4 цитокины хэмжээгээр бага болон их гэсэн 2 бүлэгт хуваасан. Дээрх AUC-ийн аргаар нас (\geq эсвэл ≤ 45 жил), цусны АсАТ-ын түвшин (\geq эсвэл ≤ 80 н/л), ферритины түвшин (\geq эсвэл ≤ 450 пг/мл), ба ялтас эсийн тоо (\geq эсвэл $\leq 100 \times 10^9$ /л) зэрэг хувьсагчдын хамгийн оновчтой утгыг олж тогтоосон. Ийлдсийн IL-4 цитокины хэмжээ бага байгаа өвчтөнүүдтэй, IL-4 цитокины хэмжээ өндөр байгаа өвчтөн (≥ 490 пг/мл)-үүдийг харьцуулахад хүнд зэргийн элэгний фиброзтой өвчтөний тоо их байх хандлагатай байв. Олон хувилбарт анализаар IL-4 цитокины түвшин нь элэгний хүнд зэргийн фиброзын бие даасан хүчин зүйл мөн (тохируулсан odds ratio [OR] = 4.34, 95% CI = 1.11-16.8, $p < 0.05$) болохыг илрүүлсэн. Гэсэн хэдий ч, хүнд болон хөнгөн зэргийн фиброзтой 2 бүлэгт χ^2 хамааралт ба олон хувилбарт логистик регрессийн анализаар цусны АлАТ-ын ялгаа илт мэдэгдэхүйц өөр байсныг илрүүлсэн. Дээрх 2 бүлэгт нас, ялтас эсийн тоо болон ферритиний түвшингийн статистик ач холбогдолтой хамаарал тодорхойлогдоогүй. Харин цусны АсАТ-ын хэмжээ болон ийлдсийн IL-4 цитокины хамаарлыг шугаман регрессийн аргаар ашиглаж үзэхэд статистик ач холбогдолгүй байлаа.

Хүснэгт 4. Гепатитийн С вирусийн халдвартай өвчтөний элэгний хатуурал ба IL4, Нас, АСАТ, Ферритиний хамаарал

| Хувьсуур | Фиброз 0-2 | Фиброз 3-4 | P утга | (OR) (95%CI) | Олон хүчин зүйлийн регрессийн шинжилгээ | |
|--------------------|------------|------------|--------|------------------|---|--------|
| | | | | | (OR) (95%CI) | P утга |
| IL-4 хэмжээ (<490) | 37(68.5%) | 8(42.1%) | | | | |
| IL-4 хэмжээ (≥490) | 17(31.5%) | 11(57.9%) | 0.042 | 2.99(1.02-8.78) | 4.34 (1.11-16.8) | 0.034 |
| Нас (<45) | 16(23.9%) | 0(0%) | 0.009 | 1.451(1.24-1.69) | 1.07 (0.98-1.16) | 0.113 |
| Нас (≥45) | 51(76.1%) | 23(100%) | | | | |
| АСАТ (<80) | 35(53%) | 5(22.7%) | | | | |
| АСАТ (≥80) | 31(47%) | 17(77.3%) | 0.015 | 3.83(1.26-11.62) | 6.39 (1.13-36.1) | 0.036 |
| Ферритин (<450) | 46(69.7%) | 8(34.8%) | | | | |
| Ферритин (≥450) | 20(30.3%) | 15(65.2%) | 0.003 | 4.31(1.57-11.79) | 2.95 (0.79-11.0) | 0.108 |
| Ялтас эс (<100) | 63(94%) | 21(91.3%) | | | | |
| Ялтас эс (≥100) | 4(6%) | 2(8.7%) | 0.643 | 1.50(0.25-8.78) | 0.36 (0.02-4.59) | 0.432 |

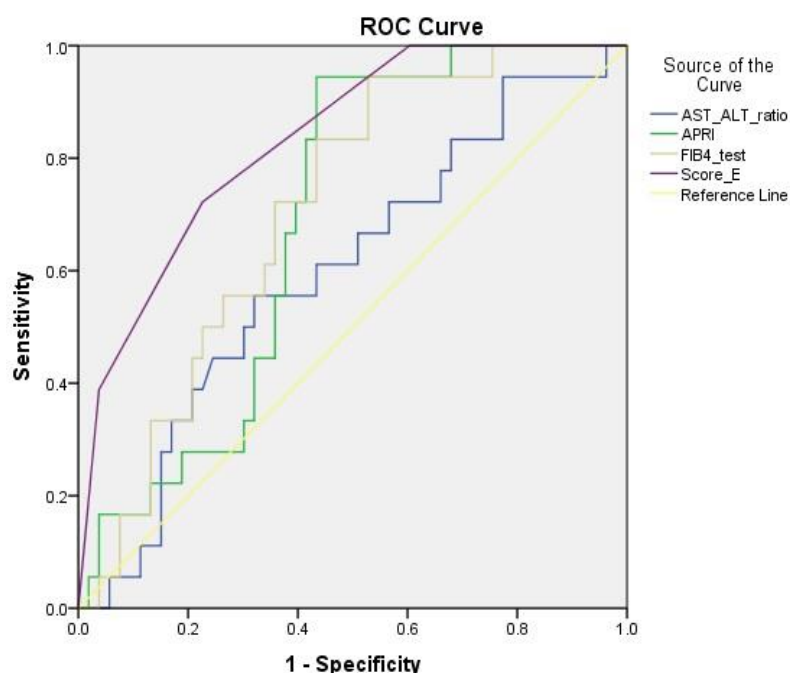
Бид судалгаанд ач холбогдолтой утгуудыг Юудений индексээр тодорхойлж дараах байдлаар cut-off утгыг авсан. Бид энэхүү судалгааны үр дүнгийн тоон үзүүлэлтээр элэгний фиброзыг FIL4 оноогоор тодорхойлсон.

FIL4 = НАС + АСАТ+ ФЕРРИТИН + IL-4

Cut-off утгыг:

- Нас- 45
- Асат- 80 ОУН/л
- Ферритин–450 нг/мл
- IL-4 – 490 пг/мл

Тухайн утгат харгалзан оноог дээр дурьдсан хувьсагчид тус бүр нэмэгдэхэд 1 оноогоор хялбарчилсан.



Зураг 6. ROC curve AST/ALT харьцаа, APRI, FIB4 оноо, FIL4 харьцаа

FIL4 үнэлгээг AST/ALT харьцаа, AST ба тромбоцитын харьцааны индекс (APRI) ба FIB4 индекстэй харьцуулалсан байдлыг AUC шинжилгээгээр Хүснэгт 5, Зураг 6-т үзүүлэв.

FIL4-ийг бусад индексүүдтэй харьцуулахад R програм хангамж ашигласан. FIL4 бусад индексүүдээс арай өндөр AUC (0.833) байлаа. FIL4-тэй харьцуулсан APRI ($p=0.005$), FIB4 ($p=0.03$), AST/ALT харьцаа ($p<0.05$) тус бүр статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байсан (Хүснэгт 5).

Хүснэгт 5. Фиброзын зэргийг таамаглах инвазив бус аргуудын харьцуулалт (AST/ALT харьцаа, APRI, FIB4 оноог FIL4 оноотой харьцуулсан байдал)

| Хувьсуур | Талбай (Area) | Стандарт алдаа Std. Error | P утга | 95% итгэх интервал | P утгын харьцуулалт |
|---------------|---------------|---------------------------|--------|--------------------|---------------------|
| AST/ALT ratio | 0.599 | 0.076 | 0.212 | 0.45-0.748 | 0.002 |
| APRI | 0.689 | 0.063 | 0.017 | 0.565-0.812 | 0.005 |
| FIB4 | 0.710 | 0.063 | 0.008 | 0.586-0.833 | 0.031 |
| FIL4 | 0.833 | 0.051 | 0.0001 | 0.733-0.934 | |

ГУРАВДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ ҮР ДҮНГИЙН ХЭЛЦЭМЖ

Дэлхий дахинд 177.5 сая гаруй хүмүүс гепатитийн С вирусын халдвараар халдварлагдсан байдаг. Монгол улсад насанд хүрсэн хүн амын 11-16% гепатитийн С вирусийн халдварт өртсөн тоо баримт байгаа нь манай улс халдвар өндөр тархсан улс орнуудын нэг болохыг харуулж байна. Гепатитийн С вирусын халдвар нь элэгний фиброз, элэгний хатуурал (Liver cirrhosis), элэгний эсийн хавдар (HCC) үүсэх эрсдэлийн гол хүчин зүйл болдог. Элэгний фиброз нь элэгний гэмтлийн үеийн хамгаалах процесс бөгөөд элэгний фиброзыг эмчлэх батлагдсан эмчилгээ байдаггүй судлаачид элэгний архаг өвчний үед фиброгенезийн механизмыг нэгтгэн дүгнэж, нэн даруй шаардлагатай фиброзын эсрэг эмчилгээг хөгжүүлэх, эрт илрүүлж оношлох талаар дурьдсан нь бидний судалж буй элэгний фиброзыг эрт илрүүлэх аргыг цаашид дэлгэрүүлж судлах шаардлагатай болохыг харуулж байна²⁵. Түүнчлэн элэгний фиброзын зэргийг тодорхойлох нь элэгний эмгэгийг эрт илрүүлэх, үе шатыг тодорхойлох, эмчилгээний тактик боловсруулах, элэгний ээнэгшил алдагдлыг илрүүлэх, элэгний эст өмөнгийн тандалтын давтамж ба өвчний тавиланг тогтооход чухал ач холбогдолтой гэж үзэж байна⁵⁹.

Д.Наранжаргал нарын судалгаанд 1158 хүн хамрагдсанаас 128 (11%) хүнд Anti-HCV эерэг илэрсэн байна. Тус судалгаанд хамрагдсан 40-49 насны хүмүүсийн 7.5%, 50-иас дээш насны хүмүүсийн 26.1%-д Anti-HCV эерэг, эрэгтэйчүүдийн 9.2%, эмэгтэйчүүдийн 12.5%-д Anti-HCV эерэг тодорхойлогдсон ба Монгол улсын харьцангуй эрүүл хүн амын дунд гепатитийн С вирусийн тархалтыг тандсан судалгаагаар хүн амын 11-16%-д нь гепатитийн С вирусийн эсрэг бие илэрсэн нь бусад орнуудтай харьцуулахад их тархалттай байсан ба насанд хүрэгчдийн дунд Anti-HCV эсрэг биеийн тархалт насны бүлэг дээшлэхэд нэмэгддэг, эмэгтэйчүүдэд тархалт их байна гэсэн үр дүнтэй байна⁶. Мөн судлаач Уранбайгаль, Сэр-Од, Оюун-Эрдэнэ нарын судалгаанд насны бүлэг нэмэгдэхэд гепатитийн С вирусийн тархалт нэмэгдэж байна, тархалт эмэгтэйчүүдэд эрэгтэйчүүдээс илүү байгаа талаар дурьдсан⁷. Бидний судалгаанд 53.3% (n=49) нь эрэгтэй, 46.7% (n=43) тодорхойлогдсон нь хүйсийн хувьд ялгаатай байдал ажиглагдаагүй бөгөөд дээрх судалгаануудын үр дүнгээс ялгаатай байлаа. Энэ нь нэгдүгээрт бидний судалгаанд хамрагдсан түүврийн тоо бага байсан, хоёрдугаарт судалгаанд хамрагдсан бүлгийг нэг эмнэлгийг түшиглэн сонгосон байдалтай холбоотой байж болох юм. Гэсэн хэдий нас нь элэгний фиброзыг таамаглах гол хувьсуур болохыг олон судалгаанд дурьдсан бөгөөд насыг хамруулсан олон хослолыг (FIB4; Hepascore; **NAFLD fibrosis score**; **Forns index**;

Fibrometer гэх мэт) элэгний фиброз, элэгний үрэвслийг тодорхойлоход ашиглаж байна. Энэ нь бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байна.

Цусан дах төмрийн маркерууд (ферритин, трансферрин) элэгний фиброз, элэгний үрэвслийн үед ихэсдэг талаар олон судалгаанууд хийгдэж ферритин, трансферрин нь элэгний фиброзыг таамаглах чухал маркер гэдгийг тодорхойлоод байна^{60,61}. [Saba Latif](#) нарын гепатитийн C вирусийн халдвартай 120 өвчтөнд цусны ферритин хэмжээг тодорхойлсон ба эластографийн шинжилгээтэй харьцуулан судалсан судалгаанд элэгний фиброз болон цусны ферритиний түвшин хамааралтай буюу фиброз нэмэгдэх тусам ферритиний хэмжээ нэмэгдэж байсан⁶² энэ нь бидний судалгааны үр дүнтэй ойролцоо байна.

Түүнчлэн 2000 оноос хойш элэгний фиброз, элэгний үрэвслийн үе шатыг тодорхойлох ач холбогдолтой хувьсууруудыг ихээхэн судлаж цусны тромбоцит эсийн тоо болон тромбоцитын фракцууд нь элэгний фиброз, элэгний үрэвслийг таамаглах, хяналтын үед ашиглах гол хувьсуур гэдгийг харуулсан олон судалгаанууд байна^{63,64}. Мөн тромбоцит эсийг оролцуулсан хослолоор (PLT/INR ratio; APRI; FIB4 **Fibrometer**; **Forns index** гэх мэт) элэгний фиброз, элэгний үрэвсэл, эмчилгээний болон эмчилгээний дараах хяналтын хувьсуур болгон ашиглаж байна. Бидний судалгаанд хөнгөн зэргийн фиброзтой болон хүнд зэргийн фиброзтой бүлэг хооронд ялгаатай байсан эдгээр судалгааны үр дүнтэй ижил байна.

Цусны АсАТ хэмжээг элэгний фиброз, элэгний эс задрал үрэвслийн үед ихэсдэг бөгөөд элэгний фиброз, элэгний эмгэгийн үеийн гол хувьсуур гэдгийг судалчихаад байна⁶⁵ энэ нь бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байна.

Элэгний фиброзыг инвазив болон инвизив бус аргаар тодорхойлдог бөгөөд элэгний биопси шинжилгээ буюу инвазив арга нь элэгний фиброзыг тодорхойлох, үе шатыг үнэлэх алтан стандарт арга боловч өндөр өртөгтэй, сорьцын алдаа, олон давтан хийх боломж хомс, ажилбартай холбоотой ноцтой хүндрэл гарах эрсдэлтэй зэрэг сул талуудтай байдаг⁶⁶. Элэгний үйл ажиллагааны шууд болон шууд бус маркеруудтай хослуулсан, олон тооны инвазив бус аргуудыг шинээр бий болгож түүнийгээ элэгний фиброзын зэргийг таамаглахад ашиглаж байна²⁷. Иймд элэгний фиброзыг оношлох өндөр мэдрэг инвазив бус аргуудыг судлах шаардлага урган гарч ирсэн юм.

Япон улсын эрдэмтэд элэгний фиброзын үед гепатоцит эсийн ханын бүтцэд байх гликопротеиний бүтэц өөрчлөгддөгийг тогтоосон ба үүний дүнд элэгний фиброзын маркер болох ийлдсийн M2BPGI хэмээх өвөрмөц глико-биомаркерыг

илрүүлсэн юм. M2BPGi глико-биомаркерыг эмнэлзүйн хувьд ач холбогдолтойг батлахын тулд Япон улсын 15 эмнэлэгт элэгний биопси шинжилгээгээр элэгний фиброзтой (F0-F4) гэж оношлогдсон өвчтөнүүдээс цуглуулсан 8000 гаруй сорьцонд баталгаажуулалтын судалгааг явуулж үр дүнг баталгаажуулан “шингэн биопси” хэмээн нэрлэж 2015 оноос Япон улсын эрүүл мэндийн даатгалаар хийгддэг шинжилгээний жагсаалтанд оруулжээ^{67,68,69}. Мөн судлаач Д.Даваалхам, Ш.Оюун-Эрдэнэ, Л.Уранбайгаль нарын 2019 онд хийгдсэн “Хүн амын дундах Гепатитийн С вирусийн халдварын тархалт буюу сийвэнгийн M2BPGi биомаркер тодорхойлсон” судалгаанд илүүдэл жинтэй ба таргалалттай хүн амын 39%-д, гепатитийн В вирусийн халдвартай хүн амын 63.6%-д, гепатитийн С вирусийн халдвартай хүн амын 71.3%-д, хавсарсан халдвартай хүн амын 76.5%-д ихэссэн судалгааны үр дүнг гаржээ⁷⁰. Түүнчлэн Ken Shirabe, Yuki Bekki, Dolgormaa Gantumur нарын судалгаанд глико-биомаркерыг ийлдсэнд тодорхойлж элэгний фиброзыг тодорхойлсноор элэгний фиброзыг эрт илрүүлэх өндөр ач холбогдолтой байгааг дурьджээ⁷¹.

Судлаач Hung-Wei Wang, Cheng-Yuan Peng нар лабораторийн үзүүлэлтүүдийг ашиглан архаг гепатитийн В (CHB) болон архаг гепатитийн С (CHC) 2 бүлэг өвчтөнүүдийн элэгний хатуурлыг урьдчилан таамаглах оновчтой инвазив бус индексийг таамаглан судалж, эдийн шинжилгээтэй харьцуулан судалсан. Уг судалгаанд элэгний биопси хийлгэсэн архаг гепатитийн В вирустай 992 өвчтөн, архаг гепатитийн С вирустай 1284 өвчтөн хамрагдсан бөгөөд судалгаанд хамрагдсан өвчтөнүүдэд элэгний фиброз, хатуурлыг тодорхойлох AST/ALT ratio (AAR), AAR/platelet ratio index (AARPRI), AST/platelet ratio index (APRI), FIB-4, Pohl score, age-platelet (AP) index, Lok index, fibrosis quotient (FibroQ) болон өөрсдийн таамагласан mFIB-4 оноог тооцож үзсэн. Судалгааны үр дүнд архаг гепатитийн В вирус болон С вирустай Ази хүмүүст элэгний фиброз болон хатуурлыг таамаглахад fibrosis quotient (FibroQ) болон mFIB-4 бусад биомаркераас мэдрэг байгааг судалжээ⁷². Энэ нь бидний судалгааны таамаглал болон улс үндэстэний онцлог, вирусийн генотип зэрэг нь элэгний фиброз, хатуурлыг таамаглахад нэгэн төрлийн арга хэрэглэхэд ялгаатай байгааг харуулж байна.

Түүнчлэн Тайван улсын судлаач Chia-Yen, Ming-Ying нарын судалгаанд дурьдсанаар гепатитийн 1В генотиптэй С вирусийн архаг халдвартай хөнгөн зэргийн фиброзтой бүлэгт IL-4 цитокины хэмжээ 285.1 ± 303.3 пг/мл, хүнд зэргийн фиброзтой бүлэгт 706.8 ± 519.5 пг/мл ($p < 0.005$) байсан бөгөөд судалгааны үр дүнд

IL-4 цитокины түвшингийн ихсэл гепатитийн С вирусийн 1В генотип үед бусад генотип илүү ач холбогдолтой байгааг дурьджээ²¹. Энэхүү судалгааны үр дүн нь IL-4 цитокин болон гепатитийн С вирусийн халдварын хамааралтай байна гэсэн бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байгаа бөгөөд бид судалгаандаа гепатитийн С вирусийн генотипийг тодорхойлоогүй, генотип болон цитокины хамаарлыг тодорхойлоогүй нь цаашид судалгааг үргэлжлүүлэх боломжтойг харуулж байна.

Гепатитийн С вирус нь үндсэн 7 генотиптэй байдаг ба хэд хэдэн дэд генотиптэй (1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4, 5, 6 гэх мэт), генотип тус бүр амин хүчлийн дарааллаараа өөр өөр байдаг⁷³. Гепатитийн С вирусийн генотипийн тархалт улс орнуудад харилцан адилгүй байдаг байна. Африкийн улс орнууд G4 генотип (28.1%), Өмнөд Африк, Ойрх дорнод G4 генотип (65%), Америк G1 генотип (74.5%), Европ G1 генотип (64.4%), Азид G1 генотип (46.1%) илүү тархалтай байна⁷⁴. Ази тивд тохиолдож байгаа гепатитийн С вирусийн тархалтыг авч үзвэл хамгийн өндөр тархалттай улсын тоонд Узбекистан, Монгол, Жоржа, Пакистан, Тайван зэрэг улс эхний байруудыг эзлэж байна. Гепатитийн С вирусийн генотипийн тархалтыг авч үзвэл G1 генотип Узбекистан 73%, Хятад 64%, буюу бусад улс оронд 80%-с бага тархалттай байна¹. Харин Монгол орны хүн амын дундах гепатит С вирусийн тархалтын хувьд гепатит С вирусийн 1В генотип давамгайл (98%) эзлэж байна⁷⁵. Энэ нь Chia-Yen, Ming-Ying нарын судалгааны үр дүн болох IL-4 цитокины түвшингийн ихсэл гепатитийн С вирусийн 1В генотип үед бусад генотип илүү ач холбогдолтой байгааг тодорхойлсонтой уялдаж байна. Мөн бидний судалгааны үр дүнг улам нэмэгдүүлж байна.

Судлаач Bedossa P, Dargere D, Paradis V нарын 2003 оны “Гепатитийн С вирусийн архаг халдвартай өвчтөнүүдийн элэгний фиброзын тархалтын судалгаа”-нд нас болон цусан дах АлАТ-ын хэмжээ нэмэгдэх нь хүнд зэргийн фиброзтой холбоотой байгааг дурьдсан. Энэ нь гепатитийн С вирусийн архаг халдвартай хүнд зэргийн фиброзтой бүлэгт цусанд дах АлАТ-ын хэмжээ өндөр байна гэнэ бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байна⁷⁶.

2010 онд Хятадын судлаач Yang JF, Lin CI, Huang JF, Dai CY, Lin WY, Ho SK нарын “Тайван улсын хүн амын дундах вирусийн шалтгаант элэгний үрэвслийн тархалтын судалгаа”-нд ийлдсэн дэх ферритины хэмжээ нэмэгдэх нь С вирусийн шалтгаант архаг үрэвсэлтэй өвчтөнүүдийн хүнд хэлбэрийн фиброзыг урьдчилан таамаглах гол хувьсуур болдогийг харуулсан⁷⁷. Харин бидний судалгаанд цусан дах ферритины хэмжээ хөнгөн зэргийн фиброзтой бүлэгт болон хүнд зэргийн фиброзтой бүлгээс ялгаатай байсан. Энэ нь ферритины

хэмжээ хүнд зэргийн фиброзтой хамааралтай гэсэн бусад судалгааны үр дүнтэй мөн дүйж байна.

2005 онд хийгдсэн Японы судлаач Sugimoto R, Enjoji M, Nakamuta M, Ohta S, Kohjima M, Fukushima M нарын “Элэгний одлог эсийг IL-4 болон IL-13 цитокиноор өдөөж коллагены нийлэгжилтыг судалсан In vitro судалгаа”-нд IL-4 цитокин in vitro нөхцөлд паренхимийн бус элэгний эсүүдээр коллагены нийлэгжилтийг сайжруулж байгаа дурьдсан байна.²⁴ Энэ нь IL-4 цитокин элэгний фиброзын процесст чухал оролцоотой байгааг харуулж байгаа бөгөөд бидний судалгааны таамаглал болон шепатитийн C вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн хүнд зэргийн фиброзтой өвчтөнүүдэд сийвэнгийн IL-4 ихэсдэг гэсэн үр дүнтэй нийцэж байна.

Германы судлаач Reiser M, Marousis CG, Nelson DR, Lauer G, González-Peralta RP, Davis GL нарын 1997 оны “Элэгний архаг C вирусийн халдвартай эмчлүүлэгчдийн сийвэн дэх IL-4 ба IL-10 хэмжээг судалсан судлагаа”-нд ийлдсэн дэх IL-4 хэмжээ C вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэлтэй үйлчлүүлэгчид эрүүл бүлэгтэй харьцуулахад өндөр байсан³² үр дүн нь бидний судалгаатай мөн ойролцоо байна.

Өөр нэгэн судалгааны ажилд IL-4 нь Th-2 эсийг идэвхжүүлэх замаар T эсийн ялгаран хөгжилтийг дэмждэг бөгөөд In vitro орчинд паренхимийн бус элэгний эсүүдээс коллаген нийлэгжих явцыг идэвхжүүлдэг болохыг нь судалсан байна²³. IL-4 нь дархлааны эсүүд болон эсүүдийн өсөлтөд нөлөөлөх, Th-1 эсийн идэвхжилийг хориглох замаар үрэвслийн эсрэг нөлөөлөл үзүүлэх зэрэг олон үйл ажиллагаанд нөлөөлдөг цитокин билээ⁷⁸. IL-4 нь гепатитийн C вирусийн дахин халдвар авсан өвчтөнүүдэд ихэссэн байдаг⁷⁹ ба мөн эсийн өсгөврийн судалгаанд human hepatocyte (HepG2) эгнээний эсэд апоптозыг өдөөж байсныг илрүүлсэн байна¹⁹. Ихэнх судлаачид идэвхжсэн HSC нь анхдагч фиброгеник эсүүдийг эсийн гаднах матрицад хуримлагдахыг нөхцөлдүүлж, элэгний фиброз үүсэхэд шийдвэрлэх нөлөө үзүүлдэг гэж үзэж байна³¹. Хэдий тийм боловч, сийвэнгийн IL-4 түвшин нь эрүүл бүлэгтэй харьцуулахад гепатитийн C вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэлтэй өвчтөнүүдийн бүлэгт илүү өндөр байсан³² ба бидний судалгаанд IL-4 нь хүнд зэргийн элэгний фиброзтой бүлэгт илүү өндөр байсныг илрүүлсэн билээ.

Судалгааны хязгаарлагдмал тал

Бид судалгааны үр дүнг элэгний биопси шинжилгээтэй харьцуулаагүй байдал нь үнэ өртөг, цитокин тодорхойлох китны олдоц муу, цаг хугацаа ихээхэн зарцуулж

байгаа байдал нөлөөллөө. Түүнчлэн судалгаанд цөөн тооны оролцогчыг хамруулсан судалгааны хязгаарлагдмал тал боллоо. Иймд судалгааг цааш өргөжүүлвэл сийвэнгийн цитокин болон элэгний фиброзын хоорондын хамаарал илүү хүчтэй болох юм.

ДҮГНЭЛТ

1. Гепатитийн С вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн хүнд зэргийн фиброзтой өвчтөнүүдэд сийвэнгийн IL-4 ихэсдэг байна.
2. Сийвэнгийн IL-4 490 pg/mL хэмжээнээс ихэссэн тохиолдолд хүнд зэргийн фиброзыг таамаглах инвазив бус маркерт оруулах боломжтой юм.

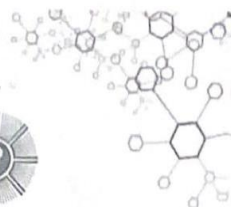
НОМ ЗҮЙ

1. PetruzzIELlo A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(34):7824-7840.
2. WHO. Hepatitis C. 2021; <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
3. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2014;61(1, Supplement):S45-S57.
4. Simmonds P. Reconstructing the origins of human hepatitis viruses. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2001;356(1411):1013-1026.
5. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015;61(1):77-87.
6. Baatarkhuu O, Kim DY, Ahn SH, et al. Prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus among apparently healthy individuals in Mongolia: a population-based nationwide study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2008;28(10):1389-1395.
7. Enkhbayar U, Khuyagaa S-O, Shagdarsuren O, Namdag B, Davaalkham D, Radnaa O. The Results of the National Study of CLEIA Method for the Prevalence of HBV and HCV in the 40-64 Age Population of Mongolia. 2019.
8. Oyunsuren T, Kurbanov F, Tanaka Y, et al. High frequency of hepatocellular carcinoma in Mongolia; association with mono-, or co-infection with hepatitis C, B, and delta viruses. *J Med Virol*. 2006;78(12):1688-1695.
9. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(2):209-218.
10. Jazag A, Puntsagdulam N, Chinburen J. Status quo of chronic liver diseases, including hepatocellular carcinoma, in Mongolia. *The Korean journal of internal medicine*. 2012;27(2):121-127.
11. Baatarkhuu O, Kim DY, Bat-Ireedui P, Han KH. Current situation of hepatocellular carcinoma in Mongolia. *Oncology*. 2011;81 Suppl 1:148-151.
12. Batsaikhan B, Huang CI, Yeh ML, et al. Association between cryoglobulinemia and liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018;33(11):1897-1903.
13. D'Ambrosio R, Pasulo L, Puoti M, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in 723 patients with chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2019;70(3):379-387.
14. Piñero F, Mendizabal M, Ridruejo E, et al. Treatment with direct-acting antivirals for HCV decreases but does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2019;39(6):1033-1043.
15. Dashtseren B, Bungert A, Bat-Ulzii P, et al. Endemic prevalence of hepatitis B and C in Mongolia: A nationwide survey amongst Mongolian adults. *Journal of viral hepatitis*. 2017;24(9):759-767.
16. Guven-Maiorov E, Acuner-Ozbabacan SE, Keskin O, Gursoy A, Nussinov R. Structural pathways of cytokines may illuminate their roles in regulation of cancer development and immunotherapy. *Cancers*. 2014;6(2):663-683.
17. Okamoto H, Tokita H, Sakamoto M, et al. Characterization of the genomic sequence of type V (or 3a) hepatitis C virus isolates and PCR primers for specific detection. *The Journal of general virology*. 1993;74 (Pt 11):2385-2390.
18. Cacciarelli TV, Martinez OM, Gish RG, Villanueva JC, Krams SM. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection: pre- and posttreatment with interferon alfa. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1996;24(1):6-9.
19. Aoudjehane L, Pissai A, Jr., Scatton O, et al. Interleukin-4 induces the activation and collagen production of cultured human intrahepatic fibroblasts via the STAT-6 pathway.

- Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology.* 2008;88(9):973-985.
20. Desmet VJ, Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis [Hepatology 1981;1:431-435]. *Journal of hepatology.* 2003;38(4):382-386.
 21. Batsaikhan B, Lu MY, Yeh ML, et al. Elevated interleukin-4 levels predicted advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA.* 2019;82(4):277-281.
 22. Xing ZZ, Huang LY, Wu CR, You H, Ma H, Jia JD. Activated rat hepatic stellate cells influence Th1/Th2 profile in vitro. *World journal of gastroenterology.* 2015;21(23):7165-7171.
 23. Vella V, Mineo R, Frasca F, et al. Interleukin-4 stimulates papillary thyroid cancer cell survival: implications in patients with thyroid cancer and concomitant Graves' disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2004;89(6):2880-2889.
 24. Sugimoto R, Enjoji M, Nakamuta M, et al. Effect of IL-4 and IL-13 on collagen production in cultured LI90 human hepatic stellate cells. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2005;25(2):420-428.
 25. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells.* 2020;9(4).
 26. Antonelli A, Ferrari SM, Ruffilli I, Fallahi P. Cytokines and HCV-related autoimmune disorders. *Immunologic research.* 2014;60(2-3):311-319.
 27. Asrani SK. Incorporation of Noninvasive Measures of Liver Fibrosis Into Clinical Practice: Diagnosis and Prognosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(12):2190-2204.
 28. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *The American journal of gastroenterology.* 1998;93(1):44-48.
 29. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2003;38(2):518-526.
 30. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2006;43(6):1317-1325.
 31. Gallois C, Habib A, Tao J, et al. Role of NF-kappaB in the antiproliferative effect of endothelin-1 and tumor necrosis factor-alpha in human hepatic stellate cells. Involvement of cyclooxygenase-2. *The Journal of biological chemistry.* 1998;273(36):23183-23190.
 32. Reiser M, Marousis CG, Nelson DR, et al. Serum interleukin 4 and interleukin 10 levels in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology.* 1997;26(3):471-478.
 33. Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *Journal of hepatology.* 2003;38 Suppl 1:S38-53.
 34. Ginès P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *The New England journal of medicine.* 2004;350(16):1646-1654.
 35. Seki E, Brenner DA. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences.* 2015;22(7):512-518.
 36. Poynard T, Ratziu V, Benhamou Y, Opolon P, Cacoub P, Bedossa P. Natural history of HCV infection. *Bailliere's best practice & research Clinical gastroenterology.* 2000;14(2):211-228.
 37. Kisseleva T, Brenner DA. Mechanisms of fibrogenesis. *Experimental biology and medicine (Maywood, NJ).* 2008;233(2):109-122.
 38. Iwaisako K, Jiang C, Zhang M, et al. Origin of myofibroblasts in the fibrotic liver in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2014;111(32):E3297-3305.
 39. Zhang CY, Yuan WG, He P, Lei JH, Wang CX. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. *World journal of gastroenterology.* 2016;22(48):10512-10522.

40. Fallowfield JA, Mizuno M, Kendall TJ, et al. Scar-associated macrophages are a major source of hepatic matrix metalloproteinase-13 and facilitate the resolution of murine hepatic fibrosis. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2007;178(8):5288-5295.
41. Sultani M, Stringer AM, Bowen JM, Gibson RJ. Anti-inflammatory cytokines: important immunoregulatory factors contributing to chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis. *Chemotherapy research and practice*. 2012;2012:490804.
42. Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2006;43(2 Suppl 1):S54-62.
43. Ceni E, Mello T, Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(47):17756-17772.
44. Hill DB, Marsano L, Cohen D, Allen J, Shedlofsky S, McClain CJ. Increased plasma interleukin-6 concentrations in alcoholic hepatitis. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1992;119(5):547-552.
45. Kitazawa T, Nakatani Y, Fujimoto M, Tamura N, Uemura M, Fukui H. The production of tumor necrosis factor-alpha by macrophages in rats with acute alcohol loading. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2003;27(8 Suppl):72s-75s.
46. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1637-1648.
47. Gao B. Cytokines, STATs and liver disease. *Cellular & molecular immunology*. 2005;2(2):92-100.
48. Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World journal of hepatology*. 2015;7(6):846-858.
49. Brenner DA, O'Hara M, Angel P, Chojkier M, Karin M. Prolonged activation of jun and collagenase genes by tumour necrosis factor-alpha. *Nature*. 1989;337(6208):661-663.
50. Kamari Y, Shaish A, Vax E, et al. Lack of interleukin-1 α or interleukin-1 β inhibits transformation of steatosis to steatohepatitis and liver fibrosis in hypercholesterolemic mice. *Journal of hepatology*. 2011;55(5):1086-1094.
51. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(32):11033-11053.
52. Koziel MJ, Dudley D, Afdhal N, et al. HLA class I-restricted cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus. Identification of multiple epitopes and characterization of patterns of cytokine release. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(5):2311-2321.
53. Cribier B, Schmitt C, Rey D, Lang JM, Kirn A, Stoll-Keller F. Production of cytokines in patients infected by hepatitis C virus. *J Med Virol*. 1998;55(2):89-91.
54. Wieland SF, Guidotti LG, Chisari FV. Intrahepatic induction of alpha/beta interferon eliminates viral RNA-containing capsids in hepatitis B virus transgenic mice. *Journal of virology*. 2000;74(9):4165-4173.
55. Lok AS. Hepatitis B infection: pathogenesis and management. *Journal of hepatology*. 2000;32(1 Suppl):89-97.
56. Cavanaugh VJ, Guidotti LG, Chisari FV. Interleukin-12 inhibits hepatitis B virus replication in transgenic mice. *Journal of virology*. 1997;71(4):3236-3243.
57. Li Z, Chen L, Liu Q. Activation of CXCL-8 Transcription by Hepatitis E Virus ORF-1 via AP-1. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:495370.
58. Kumar A, Devi SG, Kar P, et al. Association of cytokines in hepatitis E with pregnancy outcome. *Cytokine*. 2014;65(1):95-104.
59. Baranova A, Lal P, Binerdinc A, Younossi ZM. Non-Invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterology*. 2011;11(1):91.
60. Vagu C, Sultana C, Ruta S. Serum iron markers in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatitis monthly*. 2013;13(10):e13136.
61. Metwally MA, Zein CO, Zein NN. Clinical significance of hepatic iron deposition and serum iron values in patients with chronic hepatitis C infection. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(2):286-291.
62. Latif S, Kalam Q, Zuberi BF. Correlation between Serum Ferritin Levels and Liver Stiffness measured by Fibroscan in patients with Chronic Hepatitis C. *Pakistan journal of medical sciences*. 2020;36(3):355-359.

63. Shao LN, Zhang ST, Wang N, et al. Platelet indices significantly correlate with liver fibrosis in HCV-infected patients. *PloS one*. 2020;15(1):e0227544.
64. Taniguchi H, Iwasaki Y, Fujiwara A, et al. Long-term monitoring of platelet count, as a non-invasive marker of hepatic fibrosis progression and/or regression in patients with chronic hepatitis C after interferon therapy. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2006;21(1 Pt 2):281-287.
65. Zechini B, Pasquazzi C, Aceti A. Correlation of serum aminotransferases with HCV RNA levels and histological findings in patients with chronic hepatitis C: the role of serum aspartate transaminase in the evaluation of disease progression. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2004;16(9):891-896.
66. Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World journal of gastroenterology*. 2006;12(23):3682-3694.
67. Narimatsu H. Development of M2BPGi: A novel fibrosis serum glyco-biomarker for chronic hepatitis/cirrhosis diagnostics. *Expert review of proteomics*. 2015;12:1-11.
68. Toshima T, Shirabe K, Ikegami T, et al. A novel serum marker, glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA+-M2BP), for assessing liver fibrosis. *Journal of Gastroenterology*. 2015;50(1):76-84.
69. Kaji H, Ocho M, Togayachi A, et al. Glycoproteomic Discovery of Serological Biomarker Candidates for HCV/HBV Infection-Associated Liver Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Proteome Research*. 2013;12(6):2630-2640.
70. Davaalkham D OS, Serod Kh, Bilegt B, Bayarmagnai L, Uranbaigal E, Bira N, Munkhbat B, Otgonbayar R, Otani Sh. M2BPGi biomarker level among healthy and HCV infected population: A nationwide study. The 6th Single Topic Conference of the Asian Pacific Organization for the Study of the Liver; June, 2017.
71. Shirabe K, Bekki Y, Gantumur D, et al. Mac-2 binding protein glycan isomer (M2BPGi) is a new serum biomarker for assessing liver fibrosis: more than a biomarker of liver fibrosis. *Journal of Gastroenterology*. 2018;53(7):819-826.
72. Wang H-W, Peng C-Y, Lai H-C, et al. New noninvasive index for predicting liver fibrosis in Asian patients with chronic viral hepatitis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):3259.
73. Idrees S, Ashfaq UA, Rab SA, Idrees N. Hepatitis C Virus Molecular Biology, In vivo/In vitro Model Systems and Current Trends of Therapies: A Brief Review. *Open Access Scientific Reports*. 2013;2(2):1-6.
74. Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017;2(3):161-176.
75. Baatarkhuu O, Gerelchimeg T, Munkh-Orshikh D, Batsukh B, Sarangua G, Amarsanaa J. Epidemiology, Genotype Distribution, Prognosis, Control, and Management of Viral Hepatitis B, C, D, and Hepatocellular Carcinoma in Mongolia. *Euroasian journal of hepato-gastroenterology*. 2018;8(1):57-62.
76. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1449-1457.
77. Yang JF, Lin CI, Huang JF, et al. Viral hepatitis infections in southern Taiwan: a multicenter community-based study. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2010;26(9):461-469.
78. Kim J, Cheon IS, Won YJ, Na HJ, Kim YM, Choe J. IL-4 inhibits cell cycle progression of human umbilical vein endothelial cells by affecting p53, p21(Waf1), cyclin D1, and cyclin E expression. *Molecules and cells*. 2003;16(1):92-96.
79. Dharancy S, Podevin P, Aoudjehane L, et al. Elevated interleukin-4 expression in severe recurrent hepatitis C virus after liver transplantation. *Transplantation*. 2007;83(7):906-911.



ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН САЛБАР | 100+

ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН САЛБАРЫН
100 ЖИЛИЙН ОЙ

ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН САЛБАР 100 ЖИЛ ЭМНЭЛЗҮЙН АНАГААХ УХААНЫ ХӨГЖИЛ, ИРЭЭДҮЙН ЧИГ ХАНДЛАГА

ОЛОН УЛСЫН ЭРДЭМ ШИНЖИЛГЭЭНИЙ ХУРАЛ

ИЛТГЭЛИЙН ХУРААНГУЙ

Улаанбаатар хот
2021 оны 12 сарын 16

ажиглагдсангүй. Өөрөөр хэлбэл элэгний хадвартай бүлгийн хүмүүсд ямар вирусийн халдвартайгаас үл хамаарч sGPC3-ын хэмжээ таслах утгаас их байлаа. Судалгаанд оролцогчдын ийлдсийн альфа фетопро테인 (AFP) уургийн дундаж утга элэгний хадвартай бүлэгт 16.9 ± 11.7 ng/ml, элэгний хатууралтай бүлэгт 6.7 ± 7.6 ng/ml, эрүүл хяналтын бүлэгт 3.3 ± 2.1 ng/ml байсан бөгөөд бүлгүүдийн хооронд статистик ялгаатай байлаа ($p < 0.001$). AFP-ийн хэмжээг хүлээн авагчийн үйлчлэлийн шинж чанарын муруйгаар тодорхойлж, таслах утгыг 20 ng/ml байхаар тооцсон тохиолдолд муруйн доор талбайн утга (AUC) 0.808 (0.696-0.921), мэдрэг чанар 43.3%, өвөрмөц чанар 95%, эерэг таамаглалын утга 81.25% (PPV), сөрөг таамаглалын утга 77% (NPV), үнэн магадын хувь 77.7% байв.

Дүгнэлт: Бидний судалгаагаар ийлдсийн Глипикан-3 биомаркер нь өвөрмөц болон мэдрэг чанар өндөртэй элэгний хадврын эрт илрүүлгийн шинэ биомаркер болох боломжтой байгаа бөгөөд мөн элэгний хадврын үед оношлогоонд хэрэглэж буй уламжлалт биомаркер болох альфа фетопротеины өвөрмөц болон мэдрэг чанар глипикан-3 биомаркертай харьцуулахад сул байсан ба Глипикан-3 биомаркертай хавсарч хэрэглэсэн тохиолдолд оношлогооны өвөрмөц болон мэдрэг чанарыг нэмэгдүүлж болохоор байна.

Түлхүүр үг: GPC3, AFP, өвөрмөц, мэдрэг чанар

ЭЛЭГНИЙ С ВИРҮСИЙН ШАЛТГААНТ АРХАГ ҮРЭВСЭЛТЭЙ ӨВЧТӨНД ЦУСНЫ ИНТЕРЛЕЙКИН-4 ТҮВШИН НЭМЭГДЭХ НЬ ФИБРОЗ УЛАМ ДААМЖИРЧ БАЙГААГ ИЛТГЭХ НЬ

Г.Сэржбаяр¹, Ө.Болор¹, Д.Чиа-Еэн², М.Адилсайхан¹, Б.Батболд¹

¹Анагаах ухааны хүрээлэн

²Каошүны анагаахын их сургууль

³АШУУИС Монгол-Японы эмнэлэг

ganboldserjbayer@gmail.com, 95039259

Үндэслэл: Судлаачид одоогийн байдлаар хүний дархлаа зохицуулгад оролцдог 100 гаруй цитокинуудыг тодорхойлоод байна. Цитокинууд нь элэгний эпителийн эсүүд гэх мэт маш олон эсүүдээс ялгардаг ба вирусийн халдварын эсрэг, дархлааны хариу урвал, эсийн үрэвсэл, хадврын эсрэг гэх мэт эзэн

биеийн хариу урвалд олон чухал үүргүүдийг гүйцэтгэдэг. Элэгний С вирусийн халдвартай өвчтөнд фиброз үүсэхэд цитокинуудын хөдлөл зүй чухал үүрэгтэй оролцож байна гэж бид таамаглаж энэхүү судалгааг хийсэн.

Зорилго: С вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн үед

элэгний фиброзын зэргийг цусан дах цитокинуудын түвшингээр тодорхойлох

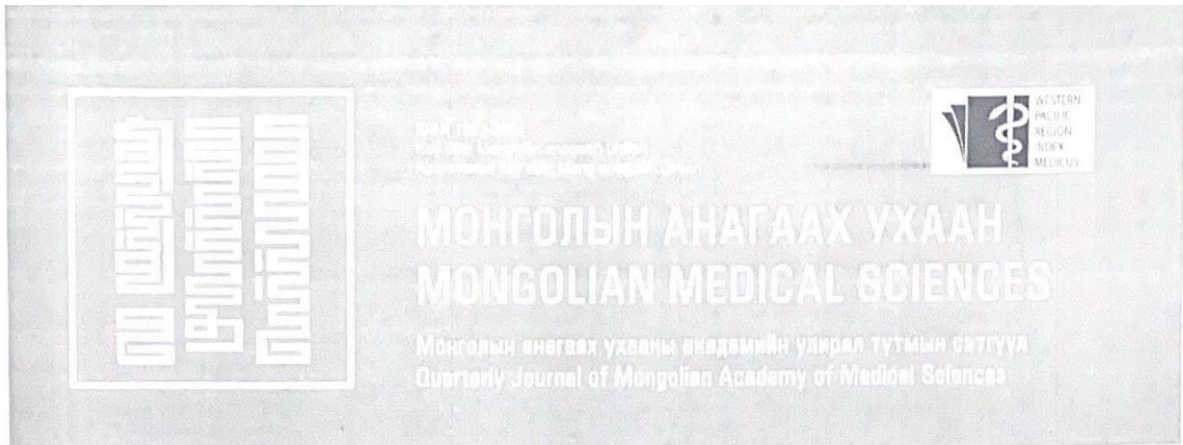
Материал, арга зүй: Энэхүү эргэмж (ретроспектив) судалгаа нь Kaohsiung анагаах ухааны сургуулийн эмнэлэг дээр хийж судалгаанд 92 элэгний C вирусийн халдвартай өвчтөнүүдийг хамруулсан. Бүх өвчтөнийг энэ судалгаанд хамрагдах үед архаг гепатитын үе шатыг баталгаажуулах зохилгоор элэгний биопси хийсэн. Сийвэнгийн дээжийг оролцогчоос эмчилгээ анх эхлэхэд болон эмчилгээний 2, 4, 12 дах долоо хоног болон эмчилгээний төгсгөлд, эмчилгээ дууссанаас хойш 3 сарын дараа тус тус цуглуулж Th-1 хамааралт цитокин (IL-2, TNF- α , ба IFN γ), Th2 хамааралт цитокинууд (IL-4, IL-5, IL-6, ба IL-10), ба иммун-модулятор цитокинууд (IL-1 β , IL-8, ба IL-12) цитокины хөдлөл зүйг тодорхойлсон. Бүх статистик анализыг SPSS (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) програм ашиглан гүйцэтгэсэн.

Үр дүн: Судалгаанд хамрагдагсдын нас (дундаж утга \pm SD of 56.3 \pm 7.4 vs 50.4 \pm 9.7 жил, $p=0.009$), цусны АсАТ-ын түвшин (дундаж утга \pm SD of 120.8 \pm 63.2 vs 92.4 \pm 55.5 U/L, $p=0.048$) ба ферритины түвшин (дундаж утга \pm SD of 641.0 \pm 548.0 vs 384.1 \pm 363.6ng/mL, $p=0.013$)-гүүд нь хүнд зэргийн фиброзтой өвчтөнүүдэд, хөнгөн фиброзтой өвчтөнүүдтэй харьцуулахад өндөр байсан бол, ялтас эсийн хувьд хүнд зэргийн фиброзтой бүлэгт илүү бага (дундаж утга \pm SD of 153.2 \pm 48.5 vs 184.5 \pm 61.6 Ч 109 /L, $p=0.030$) байгаа нь

тодорхойлогдсон. Бид суурь буюу эмчилгээ эхлэхийн өмнөх IL-4-ийн түвшин хөнгөн зэргийн фиброзтой бүлэгтэй харьцуулахад хүнд зэргийн фиброзтой бүлэгт мэдэгдэхүйц өндөр (дундаж утга \pm SE of 309.6 \pm 41.5 vs 527.6 \pm 99.7 pg/mL, $p=0.019$) байгааг илрүүлсэн.

Дүгнэлт: Элэгний C вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн хүнд зэргийн фиброзтой өвчтөнүүдэд сийвэнгийн IL-4 ихэсдэг байна. Мөн сийвэнгийн IL-4 490 pg/mL хэмжээнээс ихэссэн тохиолдолд хүнд зэргийн фиброзыг таамаглах инвазив бус маркерт оруулах боломжтой юм.

Түлхүүр үг: Элэгний фиброз, Цитокин, Интерлейкин-4, Элэгний C вирус, инвазив бус маркер



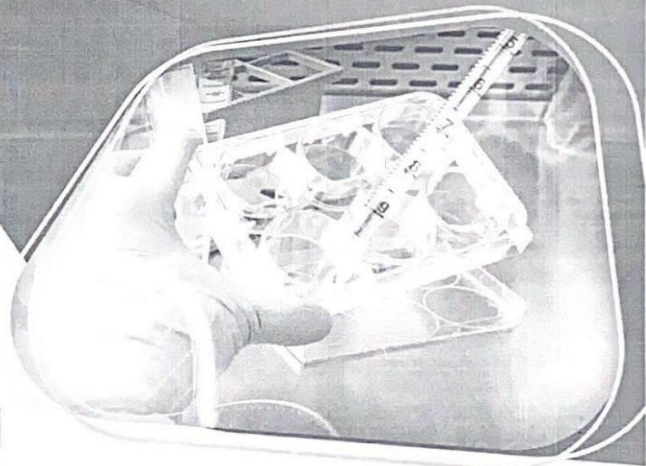
53 дахь жилдээ

2021 №3 (197)

53rd year of publication



The 60th anniversary of
Institute of Medical Sciences, Mongolia



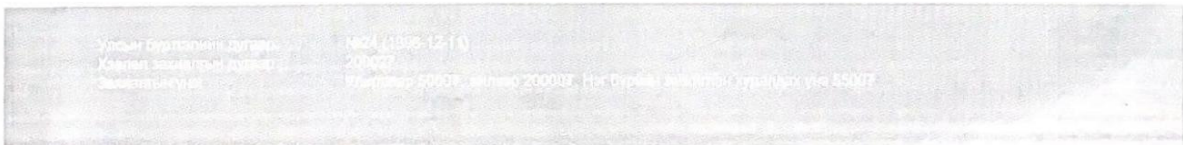
TACRIM-2021

**“TRANSLATIONAL AND CLINICAL RESEARCH
IN MONGOLIA - 2021”**

INTERNATIONAL ONLINE CONFERENCE

OCTOBER 15-16, 2021

ULAANBAATAR, MONGOLIA



ЭМНЭЛЗҮЙ

Элэгний C вирусийн шалтгаант архаг үрэвсэлтэй өвчтөнд цусны интерлейкин-4 түвшин нэмэгдэх нь фиброз улам даамжирч байгааг илтгэх нь

Г.Сэржбаяр¹, Ө.Болор¹, Д. Чиа-Еэн², Б.Батболд¹¹Т.Шагдарсүрэнгийн нэрэмжит Анагаах Ухааны Хүрээлэн, АШУУИС²Каошунь анагаахын их сургууль, Тайвань

Abstract

Correlation between interleukin-4 and advanced fibrosis in chronic hepatitis C patients

Serjbayar G¹, Bolor U¹, Chia-Yen D², Batbold B¹¹Institute of Medical Sciences named after Shagdarsuren T.²Kaohsiung Medical University, Taiwan

Background: Various cytokine dynamics has been associated with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. We hypothesized that cytokines have an important role in fibrosis development in HCV infection.

Methods: All patients received liver biopsies to validate the severity of chronic hepatitis when enrolled in this study. Fluorescent Bead immunoassay was used to measure the following serum cytokine levels: Interferon γ , tumor necrosis factor α , interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, and IL-12. Various statistical analyses were used as appropriate.

Results: From all the liver biopsy proven 92 HCV-infected patients, 49 (53.3%) were male, 23 (25%) patients had advanced (fibrosis grades 3-4) fibrosis, and the mean age of the study population was 51.9 \pm 9.4 years. Elevation of baseline IL-4 level (>490 pg/mL) was associated with liver fibrosis grade by X2 test (odds ratio [OR] = 2.99; 95% CI = 1.02-8.78; p = 0.042) and multivariate logistic regression (OR = 4.26; 95% CI = 1.13-16.02; p = 0.032). Also, IL-4 had strong diagnostic value in advanced liver fibrosis by using area under receiver operating characteristics curve analysis. Assessment of fibrosis score was consequently developed from our findings and compared with other noninvasive serum markers to assess liver fibrosis.

Conclusion: This study provides evidence that increased IL-4 expression predicted advanced liver fibrosis in treatment of HCV-infected patients.

Keywords: HCV; Liver fibrosis; Cytokines; Interleukin 4; Liver fibrosis indexes

Pp. 26-32. Tables 2, Figure 1, References 18

Үндэслэл

Судлаачид одоогийн байдлаар хүний дархлаа зохицуулгад оролцдог 100 гаруй цитокинуудыг тодорхойлоод байна. Цитокинууд нь элэгний эпителийн эсүүд гэх мэт маш олон эсүүдээс ялгардаг ба вирусийн халдварын эсрэг, дархлааны хариу урвал, эсийн үрэвсэл, хавдрын эсрэг гэх мэт эзэн биеийн хариу урвалд олон чухал үүргүүдийг гүйцэтгэдэг [1]. Т-туслах 1 эсийн (T helper cell [Th1]) цитокинууд (interferon gamma [IFN- γ], tumor necrosis factor alpha [TNF- α], ба interleukin [IL]-2) нь эзэн биеийн дархлаа хариу урвалд оролцох үүрэгтэй байдаг

бол, Th2 цитокинууд (IL-4, IL-5, IL-6, and IL-10) нь үрэвслийн хариу урвал үүсэхийг хориглох үүрэгтэй. Элэгний C вирусийн халдвартай, архаг үрэвсэлтэй өвчтөнүүдийн сийвэнгийн Th2 цитокинуудыг архаг C үрэвсэлгүй өвчтөнүүдтэй харьцуулахад илүү өндөр түвшинд байсан ба интерферон эмчилгээ хийхэд цитокины хэмжээ буурдаг байна [2]. Th2 цитокинууд, ялангуяа IL-4 ихсэх нь арьсны фибротик эдэд тодорхойлогдсон ба IL-4 нь хүний холбогч фибробласт дах коллагены нийлэгжилтэнд гол үүрэгтэй оролцдог. IL-4 нь элгэн дэх хүний stellate эсийн (HSCs) идэвхжлийг өдөөх ба дохио

дамжуулсанаар HSC-ээс коллаген нийлжилтийг ихэсгэдэг бөгөөд, транскрипц-6 хамааралт эмгэг жамын урвалыг идэвхжүүлдэг [3]. Мөн, IL-4 нь паренхимийн бус элэгний эсээс коллаген нийлэгжилтийг идэвхжүүлдэг ажээ [4].

Дэлхий дахины хүн амын 2.5% элэгний С вирусийн халдвартай бөгөөд, энэ нь олон улсын эрүүл мэндийн тулгамдсан асуудлын нэг хэвээр байна [5]. С вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэл (chronic hepatitis C) нь элэг гэмтээх гол шалтгаан болдог ба мөн урт хугацааны турш элэгний фиброз, элэгний цирроз ба анхдагч элэгний эсийн хавдар үүсгэх шалтгаан болдог.

Элэгний фиброз нь эсийн гаднах матриксд коллаген, эластин, ламинин ба фибронектин зэрэг уургийн нийлэгжилтийг нэмэгдүүлснээр хуримтлал үүсч элэгний эс гэмтэж соражилт өөрчлөлт үүсэхийг хэлнэ. Элэгний фиброз нөгөөтэйгүүр үргэлжилсэн архаг элэгний эсийн гэмтлийн эдгэрэх, нөхөн сэргэх үйл явц хэмээн үзэх үндэслэлтэй [6]. Одоо үед элэгний фиброзыг оношлох зорилгоор элэгний биопси (алтан стандарт) хийж онош тогтоохоос илүүтэй сийвэнд-суурилсан маркер эсвэл техникт-суурилсан үнэлгээний арга гэх мэт инвазив бус аргуудыг ашиглах болсон [7]. Тохирох сийвэнгийн маркеруудыг хослуулан эсвэл нийтлэг хийгддэг лабораторийн шинжилгээнүүдийг хослуулан элэгний С вирусийн халдвартай өвчтөний элэгний фиброзын нөхцөл байдлыг таамаглахад ашигласаар байна. HSC нь элэгний гол коллаген нийлэгжүүлэгч эс бөгөөд фиброгенезийн үйл явцад тун чухал үүрэгтэй. Элэгний С вирусийн цөмийн болон бүтцийн бус уургууд нь HSC-ийг шууд замаар идэвхжүүлдэг ба идэвхтэй болсон HSC нь миофибробласт эс болон ялгаран хөгжиж, эсийн гаднах матрицыг ихэсгэдэг [8]. Фиброз үүсэхэд тэнд үрэвслийн эсүүд хуримтлагдаж, цитокинуудыг ялгаруулж, улмаар дархлааны эсүүд HSC-ийг идэвхжүүлэх ба лимфоцитийн нэвчдэс үүсэхэд нөлөөлдөг байна. HSC-ийн идэвхжил болон ялгаран хөгжил нь олон тооны үрэвслийн өмнөх (pro-inflammatory) цитокинуудын ялгаралтыг өдөөдөг юм [9].

Элэгний С вирусийн халдвартай өвчтөнд фиброз үүсэхэд эдгээр цитокинуудын хөдлөл зүй чухал үүрэгтэй оролцож байна гэж бид таамаглаж энэхүү судалгааг хийсэн. Энэхүү судалгааны зорилго нь элэгний С вирусийн эсрэг эмчилгээний явцад үрэвслийн цитокинууд болон өвчтөний элэгний фиброзын хоорондох уялдаа, хамаарлыг тодорхой болгох явдал

юм. Мөн элэгний С вирусийн халдвартай өвчтөний элэгний фиброзын үе шат ба клиник үр дүнг таамаглах боломжит хүчин зүйлүүдийг тодорхойлох юм.

Материал, арга зүй

1.1. Судлагдахуун

Энэхүү эргэмж (ретроспектив) судалгаа нь Kaohsiung анагаах ухааны сургуулийн эмнэлэг дээр хийж судалгаанд 92 элэгний С вирусийн халдвартай өвчтөнүүдийг хамруулсан. Судалгаанд хамруулах шалгуурт: 18-с дээш насны буюу насанд хүрсэн байх, сийвэнгийн HCV RNA 6 сараас дээш хугацаанд тодорхойлогдохуйц байх болон элэгний эмгэгийг биопсигоор баталсан өвчтөн байх зэрэг багтана. Харин судалгаанаас хасах шалгуурт: 1. Өвчтөн элэгний В эсвэл Дельта вирусийн давхар халдвар авсан эсвэл ДОХ-ын халдвартай бол, 2. Энэгшилээ алдсан элэгний циррозтой, 3. Элэгний дутагдалд орсон, 4. Бөөрний дутагдалтай, 5. Цэсний анхдагч биллиар цирроз, 6. Аутоиммун гепатит, Вилсоны өвчин эсвэл хемохроматоз, 8. Склероз бүхий холангит, 9. Альфа1-антитрипсиний дутагдал, 10. Одоо эсвэл өмнө нь архины хамааралтай байсан өгүүлэмжтэй, 11. Элэг шилжүүлэн суулгасан, 12. Элэгний эсийн хавдар илэрсэн эсвэл бусад төрлийн хавдартай болон 13. Урьд нь сэтгэцийн эмгэгтэй тус тус байсан бол судалгаанаас хассан.

1.2. Эмчилгээний зарчим

PegIFN α -2a (Pegasys, Hoffmann-La Roche, Basal, Switzerland) 180 μ g/wk or Peg-IFN α -2b (PEG-Intron, ScheringPlough Inc., Kenilworth, NJ, USA) 1.5 μ g/kg/wk, нэмэлтээр жинд суурилсан RBV (1000mg/d for < 75 кг өвчтөн ба 1200mg/d for \geq 75 кг) эмийг элэгний вирусийн эсрэг эмчилгээнд хэрэглэсэн. Бүх өвчтөнүүдийг 24-48 долоо хоногийн хугацаанд хариу урвал, элэгний С вирусийн генотип, вирусийн ачаалал, вирусийн хариу урвал зэргүүдийг үндэслэн эмчилгээг хийсэн.

1.3. Элэгний эдийн шинжилгээ

Бүх өвчтөнийг энэ судалгаанд хамрагдах үед архаг гепатитын үе шатыг баталгаажуулах зохилгоор элэгний биопси хийсэн. Элэгний биопсийн шинжилгээг Knodell ба Scheuer-ийн онооны системээр [10] үнэлж өвчний үе шат болон фиброз, өвчжилтийн зэргийг тодорхойлсон. Оролцогч тус бүрээс бичгээр зөвшөөрөл авсан бөгөөд ёс зүйн зохих

хэм хэмжээний дагуу судалгааг хийсэн. Бүх эмнэлзүйн ажиглалтууд Хельсинкийн тунхаглалын үндсэн зарчмын дагуу хийгдсэн.

1.4. Лабораторийн шинжилгээ

Элэгний С вирусийн эсрэгбиеийг гуравдугаар үеийн enzyme-linked immunosorbent assay kit (Abbot Laboratories, Chicago, IL, USA) ашиглан илрүүлсэн. Элэгний С вирусийн РНХ-ийг real-time polymerase chain reaction assay (detection limit: 50 IU/mL; Real time HCV; Abbot Molecular, Des Plaines IL, USA) аргыг ашиглан тоолсон. Элэгний С вирусийн генотипүүдийг Okamoto ба түүний хамрагчдын гаргасан аргачлалын дагуу тогтоосон.

1.5. Цитокины үнэлгээ

Бид элэгний вирусийн эсрэг эмчилгээнд орсон өвчтөнүүдийн сийвэнг бүрэн шинжилсэн. Fluorescent Bead immunoassay (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) аргаар, үйлдвэрлэгчийн зааварчилгааны дагуу, сийвэнгийн цитокины түвшинг хэмжсэн. Цитокины концентрацийг олон янзын концентрациудын стандартуудаар, лавлах стандарт муруйг ашиглан тооцоолсон. Дээж тус бүрийг гурвалсан шинжилгээнд оруулсан ба дундаж утгыг статистик боловсруулалтад ашигласан. Сийвэнгийн дээжийг оролцогчоос эмчилгээ анх эхлэхэд болон эмчилгээний 2, 4, 12 дах долоо хоног болон эмчилгээний төгсгөлд, эмчилгээ дууссанаас хойш 3 сарын дараа тус тус цуглуулж цитокины хөдлөл зүйг тодорхойлсон. Дараах цитокинуудыг тодорхойлж шинжилгээ хийсэн: Th-1 хамааралт цитокин (IL-2, TNF- α , ба IFN γ), Th2 хамааралт цитокинууд (IL-4, IL-5, IL-6, ба IL-10), ба иммун-модулятор цитокинууд (IL-1 β , IL-8, ба IL-12).

1.6. Статистик боловсруулалт

Үргэлжилсэн тоон утгын хувьсагчдыг харьцуулах шинжилгээ хийхэд t тест ашигласан. Х2 тест эсвэл Fisher-ийн нарийвчилсан тестийг категори хувьсагчийг үнэлэхэд ашигласан. Олон хувилбарт логистик регрессийн тестийг цаашдын элэгний фиброзын бие даасан нөлөөлөх хүчин зүйлийг тооцоолоход ашигласан. Area under curve (AUC) тооцохдоо receiver operating characteristics (ROC) муруй ашиглан гүйцэтгэсэн. Эрсдэлийн үнэлгээг гаргах IL-4 хэмжээний хамгийн оновчтой утгыг тооцохдоо Youden index-г ашигласан. R програмыг (R 3.3.1; pROC хэлбэлзэл) фиброзын оношлогооны тестүүдийн оношилгооны чадамжийг харьцуулахад ашигласан. Хоёр талт $p < 0.05$ байвал статистик ач холбогдолтой гэж үзсэн. Үлдсэн бүх статистик анализыг SPSS (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) програм ашиглан гүйцэтгэсэн.

Үр дүн: Хөнгөн эсвэл хүнд хэлбэрийн фиброзын ерөнхий хувьсагчдын онцлог болон харьцуулалтыг хүснэгт 1-д үзүүлэв. Элэгний С вирусийн халдвартай 92 өвчтөний 23 (25%) хүнд зэргийн фиброзтой байлаа. Судалгаанд хамрагдагсдын нас (дундаж утга \pm SD of 56.3 \pm 7.4 vs 50.4 \pm 9.7 жил, $p=0.009$), цусны АсАТ-ын түвшин (дундаж утга \pm SD of 120.8 \pm 63.2 vs 92.4 \pm 55.5 U/L, $p=0.048$) ба ферритины түвшин (дундаж утга \pm SD of 641.0 \pm 548.0 vs 384.1 \pm 363.6 ng/mL, $p=0.013$)-гүүд нь хүнд зэргийн фиброзтой өвчтөнүүдэд, хөнгөн фиброзтой өвчтөнүүдтэй харьцуулахад өндөр байсан бол, ялтас эсийн хувьд хүнд зэргийн фиброзтой бүлэгт илүү бага (дундаж утга \pm SD of 153.2 \pm 48.5 vs 184.5 \pm 61.6 Ч 109 /L, $p=0.030$) байгаа нь тодорхойлогдсон.

Table 1. Demographic characteristics of the subjects

| Demographic comparison in severe and mild fibrosis group | | | | |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Characteristics | Total | Fibrosis 3-4 | Fibrosis 0-2 | p |
| N | 92 | 23 | 67 | |
| Age (mean \pm SD) | 51.0 \pm 9.4 | 56.3 \pm 7.4 | 50.4 \pm 9.7 | 0.009 |
| Sex (male) % | 49(53.3%) | 13(56.5%) | 35(52.2%) | 0.722 |
| GOT (U/L) (mean \pm SD) | 99.0 \pm 58.0 | 120.8 \pm 63.2 | 92.4 \pm 55.5 | 0.048 |
| GPT (U/L) (mean \pm SD) | 157.3 \pm 102.0 | 178.5 \pm 110.5 | 151.1 \pm 100.5 | 0.282 |
| WBC 10 ⁹ /L (mean \pm SD) | 5677.0 \pm 1700.3 | 5381.3 \pm 1713.4 | 5797.7 \pm 1712.7 | 0.317 |
| Hemoglobin, g/dL (mean \pm SD) | 14.1 \pm 1.5 | 14.1 \pm 1.1 | 14.1 \pm 1.6 | 0.922 |
| Platelet, 10 ⁹ /L (mean \pm SD) | 175.7 \pm 59.5 | 153.2 \pm 48.5 | 184.5 \pm 61.6 | 0.030 |
| Ferritin, ng/ml (mean \pm SD) | 450.2 \pm 427.0 | 641.0 \pm 548.0 | 384.1 \pm 363.6 | 0.013 |
| Log HCV RNA, IU (mean \pm SD) | 5.2 \pm 1.0 | 5.2 \pm 1.0 | 5.2 \pm 0.9 | 0.877 |
| HCV genotype | | | | 0.117* |
| 1b | 44(47.8%) | 8(34.8%) | 36(53.7%) | |
| Non-1b | 48(52.2%) | 15(65.2%) | 31(46.3%) | |

HCV=hepatitis C virus; N=number of patients; WBC=white blood cell.
*p-value of χ^2 test.

Элэгний фиброзын зэрэг болон цитокинуудын хамаарал, түүний үнэлгээ

Бид Th1-хамааралт цитокинууд (IL-2, TNF-α, ба IFN-γ), Th2-хамааралт цитокинууд (IL-4, IL-5, IL-6, ба IL-10), ба иммун-модулятор цитокинууд (IL-1β, IL-8, ба IL-12) зэрэг цитокинуудыг элэгний фиброзын зэрэгт уялдуулан судалсан. Бид суурь буюу эмчилгээ эхлэхийн өмнөх IL-4-ийн түвшин хөнгөн зэргийн фиброзтой бүлэгтэй харьцуулахад хүнд зэргийн фиброзтой бүлэгт мэдэгдэхүйц өндөр (дундаж утга ± SE of 309.6 ± 41.5 vs 527.6 ± 99.7 pg/mL, p=0.019) байгааг илрүүлсэн. Бусад цитокинууд эмчилгээний

өмнө дээрх 2 бүлэгт ижил буюу ойролцоо байсан. Элэгний C вирусийн эсрэг эмчилгээний үед болон дараа дээрх 2 бүлгийн хооронд сийвэнгийн IL-4 цитокины түвшинг цуврал байдлаар тодорхойлоход IL-4-ийн хэмжээ эмчилгээний явцад хүнд зэргийн фиброзтой бүлэгт өндөр байсан. Тиймээс бид цаашид судалгаа боловсруулалт хийхдээ эмчилгээний өмнөх IL-4-ийн түвшинг ашиглахаар сонгож авсан билээ. PegIFN/RBV эмчилгээний явцад, сийвэнгийн IL-4 түвшингийн динамик өөрчлөлт элэгний фиброзын үе шат эсвэл вирусийн ачаалалтай ямар нэг хамаарал ажиглагдаагүй.

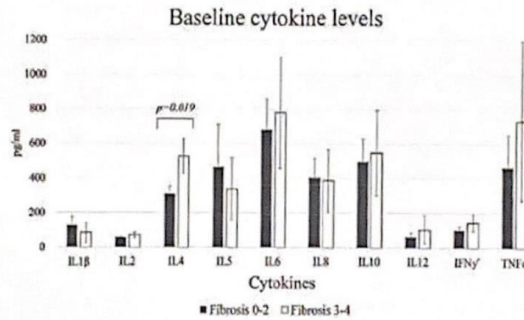


Figure 1. Cytokine expression levels between mild and advanced fibrosis groups.

Элэгний C вирусийн халдвартай өвчтөний хүндэрсэн элэгний фиброзыг IL-4-өөр урьдчилан таамаглах нь

Фиброзын зэргийг таамаглахад IL-4-ийн хэмжээ ямар нөлөөтэйг бид тодорхойлохдоо судалгаанд хамрагдагсдыг IL-4-ийн хэмжээгээр бага болон их гэсэн 2 бүлэгт хуваасан. Бид суурь IL-4-ийн хамгийн оновчтой түвшинг ROC муруйг ашиглан 490 pg/mL байгааг олж тодорхойлсон ба AUC нь 0.659 (95% CI = 0.512-0.806, p=0.041) байлаа. Дээрх AUC-ийн аргаар нас (≥ эсвэл <45 жил), цусны АсАТ-ын түвшин (≥ эсвэл <80 IU/L), ферритины түвшин (≥ эсвэл <450ng/ mL), ба ялтас эсийн тоо (≥ эсвэл < 100 Ч 109/L) зэрэг хувьсагчдын хамгийн оновчтой утгыг олж тогтоосон. Сийвэнгийн IL-4-ийн хэмжээ бага байгаа өвчтөнүүдтэй, IL-4-ийн хэмжээ өндөр

байгаа өвчтөн (≥490 pg/mL)-үүдийг харьцуулахад хүнд зэргийн элэгний фиброзтой өвчтөний тоо их байх хандлагатай байв. Олон хувилбарт анализаар IL-4-ийн түвшин нь элэгний хүнд зэргийн фиброзын бие даасан хүчин зүйл мөн (тохируулсан odds ratio [OR] = 4.34, 95% CI = 1.11-16.8, p=0.034) болохыг илрүүлсэн. Гэсэн хэдий ч, хүнд болон хөнгөн фиброзтой 2 бүлэгт X2 хамааралт ба олон хувилбарт логистик регрессийн анализаар цусны АлАТ-ын ялгаа илт мэдэгдэхүйц өөр байсныг илрүүлсэн. Дээрх 2 бүлэгт нас, ялтас эсийн тоо болон ферритиний түвшингийн статистик ач холбогдолтой хамаарал тодорхойлогдоогүй.

Table 2. The association among IL-4, age, GOT, and ferritin with liver fibrosis in hepatitis C virus patients

The association among IL-4, age, GOT, and ferritin with liver fibrosis in hepatitis C virus patients

| | Fibrosis 0-2 | Fibrosis 3-4 | χ^2 Test p | χ^2 or Fisher's Exact Test OR, 95% CI | Multivariate Logistic Regression | |
|----------------------|--------------|--------------|-----------------|--|----------------------------------|-------|
| | | | | | OR, 95% CI | p |
| IL-4 baseline (<400) | 37 (98.5%) | 8 (42.1%) | 0.042 | 2.99 (1.02-8.78) | 4.34 (1.11-16.8) | 0.034 |
| IL-4 baseline (≥400) | 17 (31.5%) | 11 (57.9%) | | | | |
| Age (<45) | 16 (23.9%) | 0 (0%) | 0.009 | 1.451 (1.24-1.68) | 1.07 (0.98-1.16) | 0.113 |
| Age (≥45) | 51 (76.1%) | 23 (100%) | | | | |
| GOT (<80) | 35 (52%) | 5 (22.7%) | 0.015 | 3.83 (1.26-11.62) | 6.39 (1.13-36.1) | 0.036 |
| GOT (≥80) | 31 (47%) | 17 (77.3%) | | | | |
| Ferritin (<450) | 46 (89.7%) | 8 (34.8%) | 0.003 | 4.31 (1.57-11.73) | 2.95 (0.79-11.0) | 0.108 |
| Ferritin (≥450) | 20 (30.3%) | 15 (85.2%) | | | | |
| Platelet (<100) | 63 (94%) | 21 (91.3%) | 0.643 | 1.50 (0.25-8.78) | 0.36 (0.02-4.58) | 0.432 |
| Platelet (≥100) | 4 (6%) | 2 (8.7%) | | | | |

Хэлцэмж

Бидний судалгаанд элэгний С вирусийн халдвартай өвчтөнд хүнд элэгний фиброзыг таамаглахад сийвэнгийн IL-4 нь чухал цитокин гэдгийг батлан харууллаа. Мөн бид IL-4-ийг элэгний фиброзтой хамааралтай бусад хүчин зүйлүүд болох нас, цусны АсАТ, ферритины түвшинтэй хослуулах нь хүнд хэлбэрийн фиброзтой өвчтөнүүдийн оношилгоо болон таамаглах үр дүнг сайжруулж байгааг олж мэдсэн. Үүнээс үүдэн уг цитокиныг бусад хувьсагчуудтай хамтатгаж элэгний фиброзын зэргийг таамаглахад ашиглах боломж харагдаж байна.

Элэгний биопси нь одоо ч гэсэн элэгний архаг үрэвсэл бүхий өвчтөний элэгний фиброзын үе шатыг үнэлэх алтан стандарт байсаар байна. Гэсэн хэдий ч, элэгний үйл ажиллагааны шууд болон шууд бус маркеруудтай хослуулсан, олон тооны инвазив бус аргуудыг шинээр бий болгож түүнийгээ элэгний фиброзын зэргийг таамаглахад ашигласаар байгаа билээ [7]. Энэхүү судалгаанд IL-4 нь фиброзын явцад оролцдог талаарх шинэ мэдлэг дээр үндэслэн элэгний фиброзыг таамаглахад ашиглах боломжтойг тогтоолоо. Өвчтөний нас, сийвэнгийн АсАТ, ферритин түвшин ба сийвэнгийн IL-4 түвшин зэрэг нь элэгний фиброзтой хамааралтай бие даасан хүчин зүйлүүд гэдгийг тогтоов. Өмнө нь хийгдсэн судалгаагаар өвчтөний нас ба цусны АсАТ-ын түвшин өндөр байх нь хүнд фиброзтой хамааралтай байгааг тогтоосон байна [12]. Мөн өөр нэг судалгаанд сийвэнгийн ферритин өндөр байх нь элэгний архаг үрэвсэлтэй өвчтөнүүдэд түгээмэл тохиолддог буюу энэ нь хүнд зэргийн элэгний фиброзтой бие даасан хамааралтай болохыг судалсан байна [13]. Сийвэнгийн АлАТ-ын түвшин, γ -glutamyl transferase, HCV РНХ, болон HCV генотип зэрэг бусад хүчин зүйлүүд нь хүнд зэргийн элэгний фиброзтой хамааралгүй

болох нь бидний судалгаанд харагдаж байна. Элэгний С вирусийн халдвартай өвчтөний элэгний фиброзыг инвазив бус аргаар үнэлэх олон судалгаанууд хийгдсэн, хийгдэж байна.

IL-4 нь дархлааны эсүүд болон эсүүдийн өсөлтөд нөлөөлөх, Th-1 эсийн идэвхжилтийг хориглох замаар үрэвслийн эсрэг нөлөөлөл үзүүлэх зэрэг олон үйл ажиллагаанд нөлөөлдөг цитокин билээ [14]. Өөр нэг судалгааны ажилд IL-4 нь Th-2 эсийг идэвхжүүлэх замаар Т эсийн ялгаран хөгжилтийг дэмждэг бөгөөд витро орчинд паренхимийн бус элэгний эсүүдээс коллаген нийлэгжих явцыг идэвхжүүлдэг болохыг нь судалсан байна [15]. IL-4 нь элэгний С вирусийн дахин халдвар авсан өвчтөнүүдэд ихэссэн байдаг [16] ба мөн эсийн өсгөврийн судалгаанд human hepatocyte (HepG2) эгнээний эсэд апоптозыг өдөөж байсныг илрүүлсэн байна [4]. Ихэнх судлаачид идэвхжсэн HSC нь анхдагч фиброгеник эсүүдийг эсийн гаднах матрицад хуримлгахыг нөхцөлдүүлж, элэгний фиброз үүсэхэд шийдвэрлэх нөлөө үзүүлдэг гэж үзэж байна [17]. Хэдий тийм боловч, сийвэнгийн IL-4 түвшин нь эрүүл бүлэгтэй харьцуулахад элэгний С вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэлтэй өвчтөнүүдийн бүлэгт илүү өндөр байсан [18] ба бидний судалгаанд IL-4 нь хүнд зэргийн элэгний фиброзтой бүлэгт илүү өндөр байсныг илрүүлсэн билээ.

Судалгаанд 92 өвчтөнийг хамруулсан нь харьцангуй цөөн тоо бөгөөд, бидний судалгааны үр дүнг баталгаажуулахын тулд илүү олон хүнтэй, том хэмжээний проспектив судалгаа хийх шаардлагатай байгаа юм. Нэмж хэлэхэд, хүнд зэргийн фиброзын урт хугацааны үр дүнг хянах зорилгоор элэгний фиброзын зэргийг таамаглахад сийвэнгийн цитокины түвшин, хөдлөл зүй ямар нэг байдлаар хамааралтай байна.

Дүгнэлт: Элэгний С вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн хүнд зэргийн фиброзтой өвчтөнүүдэд сийвэнгийн IL-4 ихэсдэг байна. Мөн сийвэнгийн IL-4 490 pg/mL хэмжээнээс ихэссэн тохиолдолд хүнд зэргийн фиброзыг таамаглах инвазив бус маркерт оруулах боломжтой юм.

Ном зүй

1. Antonelli A, Ferrari SM, Ruffilli I, Fallahi P. Cytokines and HCV-related autoimmune disorders. *Immunologic research*. 2014;60(2-3):311-9. Epub 2014/11/10. doi: 10.1007/s12026-014-8569-1. PubMed PMID: 25381483.
2. Cacciarelli TV, Martinez OM, Gish RG, Villanueva JC, Krams SM. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection: pre- and posttreatment with interferon alfa. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1996;24(1):6-9. Epub 1996/07/01. doi: 10.1002/hep.510240102. PubMed PMID: 8707283.
3. Sugimoto R, Enjoji M, Nakamuta M, Ohta S, Kohjima M, Fukushima M, et al. Effect of IL-4 and IL-13 on collagen production in cultured LI90 human hepatic stellate cells. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2005;25(2):420-8. Epub 2005/03/23. doi: 10.1111/j.1478-3231.2005.01087.x. PubMed PMID: 15780068.
4. Aoudjehane L, Pissiaia A, Jr., Scatton O, Podevin P, Massault PP, Chouzenoux S, et al. Interleukin-4 induces the activation and collagen production of cultured human intrahepatic fibroblasts via the STAT-6 pathway. *Laboratory investigation, a journal of technical methods and pathology*. 2008;88(9):973-85. Epub 2008/07/16. doi: 10.1038/labinvest.2008.61. PubMed PMID: 18626468.
5. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7824-40. Epub 2016/09/30. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7824. PubMed PMID: 27678366; PubMed Central PMCID: PMC45016383.
6. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(2):209-18. Epub 2005/02/04. doi: 10.1172/jci24282. PubMed PMID: 15690074; PubMed Central PMCID: PMC14546435.
7. Asrani SK. Incorporation of Noninvasive Measures of Liver Fibrosis Into Clinical Practice: Diagnosis and Prognosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(12):2190-204. Epub 2015/08/01. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.030. PubMed PMID: 26226095.
8. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(32):11033-53. Epub 2014/08/30. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11033. PubMed PMID: 25170193; PubMed Central PMCID: PMC4145747.
9. Xing ZZ, Huang LY, Wu CR, You H, Ma H, Jia JD. Activated rat hepatic stellate cells influence Th1/Th2 profile in vitro. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7165-71. Epub 2015/06/26. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7165. PubMed PMID: 26109802; PubMed Central PMCID: PMC4476877.
10. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1981;1(5):431-5. Epub 1981/09/01. doi: 10.1002/hep.1840010511. PubMed PMID: 7308988.
11. Okamoto H, Tokita H, Sakamoto M, Horikita M, Kojima M, Iizuka H, et al. Characterization of the genomic sequence of type V (or 3a) hepatitis C virus isolates and PCR primers for specific detection. *The Journal of general virology*. 1993;74 (Pt 11):2385-90. Epub 1993/11/01. doi: 10.1099/0022-1317-74-11-2385. PubMed PMID: 7504073.
12. Bedossa P, Dargire D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003;38(6):1449-57. Epub 2003/12/04. doi: 10.1016/j.hep.2003.09.022. PubMed PMID: 14647056.
13. Yang JF, Lin CI, Huang JF, Dai CY, Lin WY, Ho CK, et al. Viral hepatitis infections in southern Taiwan: a multicenter community-based study. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2010;26(9):461-9. Epub 2010/09/15. doi: 10.1016/s1607-551x(10)70073-5. PubMed PMID: 20837342.
14. Kim J, Cheon IS, Won YJ, Na HJ, Kim YM, Choe J. IL-4 inhibits cell cycle progression of human

- umbilical vein endothelial cells by affecting p53, p21(Waf1), cyclin D1, and cyclin E expression. *Molecules and cells* 2003;16(1):92-6. Epub 2003/09/25. PubMed PMID: 14503851.
- 15 Vella V, Mineo R, Frasca F, Mazzon E, Pandini G, Vigneri R, et al. Interleukin-4 stimulates papillary thyroid cancer cell survival: implications in patients with thyroid cancer and concomitant Graves' disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(6):2880-9. Epub 2004/06/08. doi: 10.1210/jc.2003-031639. PubMed PMID: 15181072.
- 16 Dharancy S, Podevin P, Aoudjehane L, Batteux F, Rosenberg AR, Soubrane O, et al. Elevated interleukin-4 expression in severe recurrent hepatitis C virus after liver transplantation. *Transplantation*. 2007;83(7):906-11. Epub 2007/04/27. doi: 10.1097/01.tp.0000258729.68871.be. PubMed PMID: 17460561.
- 17 Gallois C, Habib A, Tao J, Moulin S, Maclouf J, Mallat A, et al. Role of NF-kappaB in the antiproliferative effect of endothelin-1 and tumor necrosis factor-alpha in human hepatic stellate cells. Involvement of cyclooxygenase-2. *The Journal of biological chemistry*. 1998;273(36):23183-90. Epub 1998/08/29. doi: 10.1074/jbc.273.36.23183. PubMed PMID: 9722548.
- 18 Reiser M, Marousis CG, Nelson DR, Lauer G, Gonzalez-Peralta RP, Davis GL, et al. Serum interleukin 4 and interleukin 10 levels in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 1997;26(3):471-8. Epub 1997/03/01. doi: 10.1016/s0168-8278(97)80409-6. PubMed PMID: 9075651.

Танилцаж нийтлэх санал өгсөн: АУ-ны доктор, дэд профессор Б.Содгэрэл

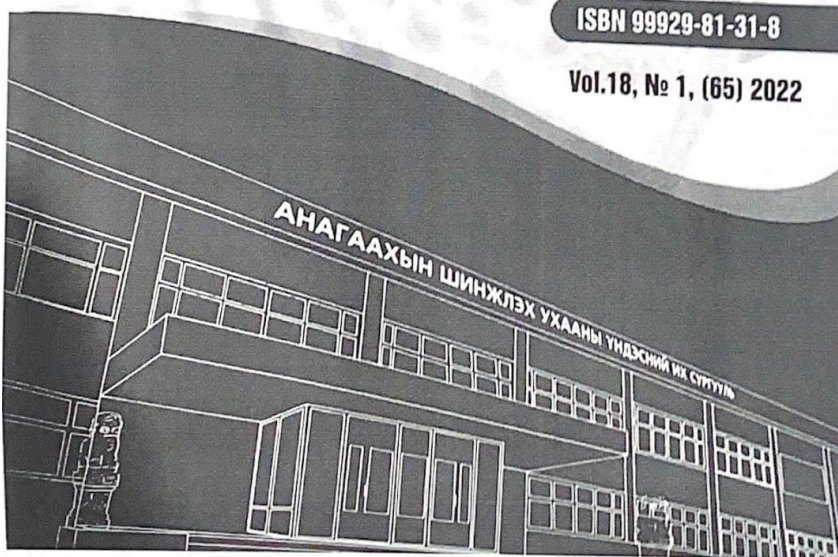


АШУҮИС
Ан Улсын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Институт
1942

ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ШИНЖЛЭХ УХААН

ISBN 99929-81-31-8

Vol.18, № 1, (65) 2022



Вирүсийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн үед элэгний фиброзын зэргийг цусан дах зарим цитокинуудын тусламжтайгаар тодорхойлох нь

Г.Сэрхэбаяр^{1,2}, О.Базар¹, М.Аднэсайхын¹, Б.Батбаяр¹

¹АНУУИС, АУС, Хавсаргасан мэргэжлийн
²АНУУИС, Анхны үндэсний үргэлжлэн
³АНУУИС, Мандал-Итэн суурингийн үйлчилгээний
 Цахим шуудан: Gumbolderjbayar@gmail.com, Утас: 990922

Түгэхүү үг:

Элэгний С вирус
 Элэгний фиброз
 Цитокин
 Интерлейкин-4
 Биомаркер

Товч утга:

Үндэслэл: Хүний биеийн вирусийн халдварын эсрэг, дархлааны хэрэг урвал, эсийн үрэвсэл, хавдрын эсрэг хариу урвал, эзэн биеийн дархлаа тогтолцооны хариу урвалууд нь дархлааны олон төрлийн эсүүд, элэгний эпителийн эсүүдээс ялгардаг цитокины оролцоотой явагддаг. Цитокин нь жижиг молекулт уураг бөгөөд дархлаа систем ба цусны эсүүдийг доош дамжуулалтаар идэрхжүүлж байдаг. Элэгний С вирусийн халдварын шалтгаант элэгний фиброз үүсэхэд зарим цитокинуудын хөдөлгөөн чухал үүрэгтэй оролцож байна хэмээн бид таамаглаж энэхүү судалгааг хийсэн. Зорилго: С вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн үед элэгний фиброзын зэргийг цусан дахь зарим цитокины түвшингээр тодорхойлох. Арга, аргачлал: Энэхүү судалгааг ретроспектив судалгааны загвараар элэгний С вирусийн архаг халдвартай 92 үйлчлүүлэгчийг судалгааны хамрах болон хасах шалгуурыг баримтлан судалгаанд хамруулсан. Судалгаанд хамрагдсан бүх үйлчлүүлэгчид асуумж болон нийлсэнд интерлейкин-4 цитокин тодорхойлолт шинжилгээг хийсэн. Судалгааны үр дүнгийн тоон үзүүлэлтийг боловсруулахдаа SPSS 20.0 статистик программ ашиглан гүйцэтгэсэн. Үр дүн: Бидний судалгаанд 92 үйлчлүүлэгч хамрагдсан ба 49(53.3%) эрэгтэй, 43(46.7%) эмэгтэй байлаа. Нийт оролцогчдын дундаж нас 51.9±9.4 жил байсан ба элэгний фиброзын хөнгөн зэрэгтэй бүлэгт дундаж нас 50.4±9.7 жил, хүнд зэрэгтэй бүлэгт 56.3±7.4 жил байсан. Биохимийн шинжилгээнд дэх АсАТ-ын хэмжээ фиброзын хөнгөн зэрэгтэй бүлэгт 92.4±55.5 U/L, хүнд зэрэгтэй бүлэгт 120.8±63.2 U/L, харин ферритиний түвшин хөнгөн зэрэгтэй бүлэгт 384.1±363.6 ng/mL, хүнд зэрэгтэй бүлэгт 641.0±548.0 ng/mL байсан нь хүнд зэргийн фиброзтой үйлчлүүлэгчид хөнгөн зэргийн фиброзтой үйлчлүүлэгчтэй харьцуулахад лабораторийн шинжилгээний дээрх үзүүлэлтүүд статистикийн магадлалтайгаар өндөр байгаа нь тодорхойлогдсон. Түүнчлэн бидний судалгаанд хөнгөн зэргийн фиброзтой бүлэгт интерлейкин-4 дундаж хэмжээ 309.6±41.5 pg/mL, хүнд зэргийн фиброзтой бүлэгт интерлейкин-4 дундаж хэмжээ 527.6±99.7 pg/mL тодорхойлогдсон. Энэ нь интерлейкин-4 дундаж хэмжээ хөнгөн зэргийн фиброзтой бүлэг болон хүнд зэргийн фиброзтой бүлэг хооронд статистикийн ач холбогдол бүхий ялгаатай (p=0.019) байгааг харуулж байна. Дүгнэлт: Элэгний С вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн хүнд зэргийн фиброзтой үйлчлүүлэгчдийн сийвэний интерлейкин-4-ийн үзүүлэлтүүд ихэсдэг болох нь тодорхойлогддоо.

Үндэслэл: Судлаачид одоогийн байдлаар хүний дархлаа зохицуулгад оролцдог 100 гаруй цитокинуудыг тодорхойлоод байна. Цитокинууд нь элэгний эпителийн эсүүд гэх мэт маш олон эсүүдээс ялгардаг ба вирусийн халдварын эсрэг дархлааны хариу урвал, эсийн үрэвсэл, хавдрын эсрэг гэх мэт эзэн биеийн хариу

урвалд олон чухал үүргүүдийг гүйцэтгэдэг¹. Т-туслах I эсийн (T helper cell [Th1]) цитокинууд (interferon gamma [IFN-γ], tumor necrosis factor alpha [TNF-α], interleukin [IL]-2) нь эзэн биеийн дархлаа хариу урвалд оролцох үүрэгтэй байдаг бол Th2 цитокинууд (IL-4, IL-5, IL-6, and IL-10) нь үрэвслийн хариу урвал үүсэхийн

хориглох үүрэгтэй байдаг. Элэгний С вирусийн халдвартай, архаг үрэвсэлтэй үйлчлүүлэгчдийн сийвэнийг Th2 штокинуудыг архаг С вирусийн үрэвсэлтэй үйлчлүүлэгчидтэй харьцуулахад илүү өндөр түвшинд байсан ба интерферон эмчилгээ хийхэд штокны хэмжээ буурдаг байна¹. IL-4 ихсэх нь арьсны фибротик элдэв тодорхойлогдсон ба IL-4 нь хүний холбогч фибробласт дах collagen-ы нийлэгжилтэд гол үүрэгтэй оролцдог. Түүнчлэн IL-4 нь хүний элэгн дэх stellate эсийн (HSCs) идэвхжилтийг одоох ба дохно дамжуулснаар HSC-ээс collagen нийгжилтийг ихэсгэдэг бөгөөд, транскрипц-6 хамааралт эмгэг жамын урвалыг идэвхжүүлдэг². Мөн IL-4 нь паренхимийн бус элэгний эсээс collagen нийлэгжилтийг идэвхжүүлдэг ажээ³. Дэлхий дахины хүн амын 2.5% элэгний С вирусийн халдвартай бөгөөд, энэ нь олон улсын зүүд мандийн тулгамдсан асуудлын нэг хэвээр байна⁴. С вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэл (chronic hepatitis C) нь элэг гэмтээх гол шалтгаан болдог ба мөн урт хугацааны турш элэгний фиброз, элэгний цирроз ба анхдагч элэгний эсийн хавлар үүсэх шалтгаан болдог. Элэгний фиброз нь эсийн галлах матрикс collagen, elastin, laminin ба fibronectin зэрэг уургийн нийлэгжилтийг ихэсгэдэг үүсэхээр хуримтлал үүсч элэгний эс гэмтэж сорнижилт өөрчлөлт үүсэхийг хэлнэ. Элэгний фиброз нөгөөтэйгүүр үргэлжилсэн архаг элэгний эсийн гэмтлийн эдгэрэх, нохон сэргэх үйл явц хэмээн үзэх үндэслэлтэй⁵. Элэгний одоо эс (hepatic stellate cell, HSC) нь элэгн collagen нийлэгжүүлэгч гол эс бөгөөд фиброгенезийн үйл явцад түүн чухал үүрэгтэй. Фиброз үүсэхэд тэнд үрэвслийн эсүүд хуримтлагдаж, штокинуудыг ялгаруулж, улмаар дархлааны эсүүд HSC-ийг идэвхжүүлэх ба лимфоцитийн идэвхэс үүсэхэд нөлөөлдөг байна. HSC-ийн идэвхжил болон ялгаран хөгжил нь олон тооны үрэвслийн өмнөх (pro-inflammatory) штокинуудын үрээсэлтэй холбоотой юм. Элэгний С вирусийн цөмийн болон бүтцийн бус уургууд нь HSC-ийг шууд замаар идэвхжүүлдэг ба идэвхтэй болсон HSC нь миофибробласт эс болон ялгаран хөгжиж, эсийн галлах матрицыг ихэсгэдэгээр фиброзын эмгэг жамыг тайлбарлаж байна⁶. Элэгний С вирусийн халдвартай өвчтөнд фиброз үүсэхэд элгээр штокинуудын холдол зүй чухал үүрэгтэй оролцож байна гэж бид таамаглаж нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо.

Арга, аргачлал: Бид энэхүү судалгааг элэгний С вирусийн архаг халдвартай нийт 92 үйлчлүүлэгчийг хамруулан ретроспектив судалгааны загвараар судалгааны хасах болон хамруулах шалгуурыг баримтлан хийж гүйцэтгэсэн бөгөөд судалгааны ажлын ёс зүйг АШУУИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооноос зөвшөөрөл авсны үндсэн дээр хийж гүйцэтгэв (2021.05.22, Протокол №2021/3-06). Бид цусны нийлдэс дэх штокны түвшинг тодорхойлоходоо Флуоресцент Bead (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA, 2008) ашиглан үйлдвэрлэгчийн заварын дагуу хийж гүйцэтгэсэн. Цитокин тодорхойлох шинжилгээг фермент холбох урвал (ELISA-enzyme linked immunosorbent assay)-ын аргаар IL-4 штокны тодорхойлох цомгийг ашиглан

заавар протоколын дагуу тодорхойлсон. Цитокны концентрацийг тодорхойлоходоо стандартын янз бүрийн лавлах стандартын муруйг ашиглан тооцоолсон. Сорьц тус бүрт гурван удаа шинжилгээ хийж дундажийг тооцсон. Student t, X² тест болон Fisher's test-ийг тасралтгүй хувиасгачдыг харьцуулах болон категорины хувиасгачуудыг үнэлэхэд ашигласан. Олон хувиасгачтай логистик регрессийн тестийг элэгний фиброзыг урьдчилан таамаглах гол хүчин зүйлүүдийг тодорхойлоход ашигласан. P<0.05 утгыг статистик ач холбогдолтой гэж үзсэн. Судалгааны үр дүнгийн тоон үзүүлэлтүүдийг боловсруулахдаа SPSS 20.0 статистик программ ашиглан гүйцэтгэсэн.

Үр дүн: Судалгаанд хамрагдсан нийт 92 үйлчлүүлэгчийн 49(53.3%) эрэгтэй, 43(46.7%) эмэгтэй байсан ба дундаж нас 51.9±9.4 жил байлаа. Нийт хамрагдсан үйлчлүүлэгчийн элэгний фиброзын хонгон болон хүнд эрэг болон 2 бүлэгт хуваахад 23 (25%) нь хүнд эргийн элэгний фиброзтой байсан. Элэгний фиброзын хонгон эрэгтэй бүлэгт дундаж нас 50.4±9.7 жил, хүнд эрэгтэй бүлэгт 56.3±7.4 жил байсан. Биохимийн шинжилгээнд АсАТ-ын хэмжээ фиброзын хонгон эрэгтэй бүлэгт 92.4±55.5 U/L, хүнд эрэгтэй бүлэгт 120.8±63.2 U/L байсан ба ферритины түвшин хонгон эрэгтэй бүлэгт 384.1±363.6 ng/mL, хүнд эрэгтэй бүлэгт 641.0±548.0 ng/mL байлаа. Хүнд эргийн фиброзтой үйлчлүүлэгчид хонгон эргийн фиброзтой үйлчлүүлэгчид харьцуулахад лабораторийн шинжилгээний элгээр үзүүлэлтүүд өндөр байгаа нь тодорхойлогдсон.

Түүнчлэн бидний судалгаанд хонгон эргийн фиброзтой бүлэгт IL-4 дундаж хэмжээ 309.6±41.5 pg/mL, хүнд эргийн фиброзтой бүлэгт IL-4 дундаж хэмжээ 527.6±99.7 pg/mL байгаа нь тодорхойлогдсон. Энэ нь IL-4 дундаж хэмжээ хонгон эргийн фиброзтой бүлэг өвчтөнд хүнд эргийн фиброзтой бүлэг хооронд статистикийн ач холбогдол бүхий ялгаатай (p=0.019) байлаа. Бид суурь IL-4-ийн хамгийн оновчтой түвшинг ROC муруйг ашиглан 490 pg/mL байгааг олж тодорхойлсон ба AUC нь 0.659 (95% CI=0.512-0.806, p=0.041) байлаа. Дээрх AUC-ийн аргаар нас (≥45 эсвэл <45 жил), цусны АсАТ-ын түвшин (≥80 эсвэл <80 U/L), ферритины түвшин (≥450 эсвэл <450 ng/mL) ба ялтас эсийн тоо (≥100 эсвэл <100/UL) зэрэг хувиасгачдыг хамгийн оновчтой утгыг олж тогтоосон. Сийвэнийг IL-4-ийн хэмжээ бага байгаа үйлчлүүлэгчидтэй, IL-4-ийн хэмжээ өндөр байгаа үйлчлүүлэгчид (≥490 pg/mL)-үүдийг харьцуулахад хүнд эргийн элэгний фиброзтой үйлчлүүлэгчийн тоо их байх халдлагатай байв.

Олон хувилбарт анализээр IL-4-ийн түвшин нь элэгний хүнд эргийн фиброзын бие даасан хүчин зүйл мөн (тохируулсан odds ratio [OR]=4.34, 95% CI=1.11-16.8, p=0.034) болохыг илрүүлсэн. Гэсэн хэдий ч хүнд болон хонгон эргийн фиброзтой 2 бүлэгт X² хамаарал ба олон хувилбарт логистик регрессийн анализээр цусан дах АсАТ-ын ялгаа илт мэдэгдэхүйц өөр байсныг илрүүлсэн. Дээрх 2 бүлэгт нас, ялтас эсийн тоо болон ферритины түвшингийн статистик ач холбогдолтой хамаарал тодорхойлогдоогүй.



DEDICATED TO
100th anniversary of Health sector,
100th anniversary of 1st Research Institute in Mongolia
60th anniversary of Mongolian Academy of Sciences and
World Science Day

INTERNATIONAL SCIENTIFIC FORUM-2021

ULAANBAATAR
2021

CORRELATION BETWEEN INTERLEUKIN-4 AND ADVANCED FIBROSIS IN CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS

Sarjbayar G.¹, Bolor U.¹, Chia-Yan D.², Batbold B.¹

¹Institute of Medical Sciences
²Kaohsiung Medical University, Taiwan
Email: batbold.bs@ach.edu.mn

Background

Various cytokine dynamics have been associated with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. We hypothesized that cytokines have an important role in fibrosis development in HCV infection.

Material and Method

All patients received liver biopsies to validate the severity of chronic hepatitis when enrolled in this study. Fluorescent Bead immunoassay was used to measure the following serum cytokine levels: Interferon γ , tumor necrosis factor α , interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, and IL-12. Various statistical analyses were used as appropriate.

Result

Of all the liver biopsy-proven 92 HCV-infected patients, 49 (53.3%) were male, 23 (25%) patients had advanced (fibrosis grades 3-4) fibrosis, and the mean age of the study population was 51.9 ± 9.4 years. Elevation of baseline IL-4 level (>490 pg/mL) was associated with liver fibrosis grade by X^2 test (odds ratio [OR] = 2.99; 95% CI = 1.02-8.78; $p = 0.042$) and multivariate logistic regression (OR = 4.26; 95% CI = 1.13-16.02; $p = 0.032$). Also, IL-4 had a strong diagnostic value in advanced liver fibrosis by using the area under receiver operating characteristics curve analysis. Assessment of fibrosis score was consequently developed from our findings and compared with other noninvasive serum markers to assess liver fibrosis.

Conclusion

This study provides evidence that increased IL-4 expression predicted advanced liver fibrosis in the treatment of naive HCV-infected patients.

Keywords: HCV; Liver fibrosis; Cytokines; Interleukin 4; Liver fibrosis indexes

of fibrosis score was consequently developed from our findings and compared with

ШУА-аас зохион байгуулсан “Ахисан түвшний судалгааны үр дүн - 2022” эрдэм шинжилгээний хуралд “Вирүсийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн үед элэгний фиброзын зэргийг цусан дахь цитокинуудын тусламжтайгаар тодорхойлох боломж” сэдвээр 2022 оны 10 дугаар сарын 14-ний өдөр цахимаар хэлэлцүүлсэн.

БШУ-ны сайдын нэрэмжит докторын дараах судалгааны
инновацийн тэтгэлэг

**ВИРҮСИЙН ШАЛТГААНТ ЭЛЭГНИЙ АРХАГ ҮРЭВСЛИЙН
ҮЕД ЭЛЭГНИЙ ФИБРОЗЫН ЗЭРГИЙГ ЦУСАН ДАХ
ЦИТОКИНУУДЫН ТУСЛАМЖТАЙГААР ТОДОРХОЙЛОХ
БОЛОМЖ**

*Анагаах ухааны
хүрээлэнгийн Эрдэмтэн
нарийн бичгийн дарга,
АУ-ны доктор Б.Батболд*

zoom

БШУ-ны сайдын нэрэмжит докторын дараах судалгааны
инновацийн тэтгэлэг

**ВИРҮСИЙН ШАЛТГААНТ ЭЛЭГНИЙ АРХАГ ҮРЭВСЛИЙН
ҮЕД ЭЛЭГНИЙ ФИБРОЗЫН ЗЭРГИЙГ ЦУСАН ДАХ
ЦИТОКИНУУДЫН ТУСЛАМЖТАЙГААР ТОДОРХОЙЛОХ
БОЛОМЖ**

*Анагаах ухааны
хүрээлэнгийн Эрдэмтэн
нарийн бичгийн дарга,
АУ-ны доктор Б.Батболд*

zoom

**ВИРУСИЙН ШАЛТГААНТ ЭЛЭГНИЙ АРХАГ ҮРЭВСЛИЙН ҮЕД ЭЛЭГНИЙ
ФИБРОЗЫН ЗЭРГИЙГ ЦУСАН ДАХ ЦИТОКИНУУДЫН ТУСЛАМЖТАЙГААР
ТОДОРХОЙЛОХ БОЛОМЖ СУДАЛГААНЫ АСУУМЖ**

Судалгаанд оролцогчийн овог _____ нэр _____ код: _____

Асуумж авагчийн код: _____

Асуумж авсан: _____ өдөр _____ сар _____ он

Утасны дугаар: _____, _____

| Д/д | Асуумж | Хариулт | сонгон дугуйлна уу. | Кодлох багана |
|-------------------------|---|--|--------------------------------------|---------------|
| Ерөнхий мэдээлэл | | | | |
| 1 | Хүйс | эрэгтэй эмэгтэй | 1 2 | A1 |
| 2 | Нас | (жилээр) | I _ I _ I | A2 |
| 3 | Боловсрол | Бага Дунд Мэргэжлийн болон техникийн Дээд Боловсролгүй | 1 2 3 4 5 | A3 |
| 4 | Яс үндэс | Халх Казак Бусад | 1 2 9 | A4 |
| 5 | Оршин суугаа газар | _____ аймаг, хот _____ сум, дүүрэг _____ баг хороо _____ гудамж, хороолол | | A5 |
| 6 | Энэ хаяг дээрээ хир удаан амьдарсан бэ? | (жилээр) | I _ I _ I | A6 |
| 7 | Хамгийн удаан амьдарсан газар | Аймгийн нэр _____ Сумын нэр _____ | I _ I _ I | A7 |
| 8 | Ямар ажил эрхэлдэг вэ/байсан бэ? | Ажилчин Албан хаагч Малчин Хувиараа хөдөлмөр эрхлэгч Грушт Оюутан Ажилгүй Бусад | 1 2 3 4 5 6 7 9 | A8 |
| 9 | Ажлын нөхцөл ямар вэ/байсан бэ? | Оффисийн ажил Хөнгөн үйлдвэр Хүнд үйлдвэр Газар тариалан Мал аж ахуй Гэртээ | 1 2 3 4 7 8 | A9 |
| 10 | Хортой нөхцөлд ажиллаж байсан эсвэл ажилладаг уу? | тийм үгүй мэдэхгүй | 1 2 9 | A10 |
| 11 | Хэрэв тийм бол жилийг бич | | I _ I _ I | A11 |

Танд баярлалаа!

Шинжилгээний үзүүлэлтүүд

| | | |
|-------------|--|--|
| Жин (кг): | | Тохиолдол бол өвчлөхөөс өмнөх жинг тодруулж асууна уу. |
| Өндөр (см): | | |
| БЖИ: | | Боловсруулалт хийхэд тооцолно. |

Шинжилгээ

| Үзүүлэлт | Нэгж | Хариу |
|----------|------|-------|
| АсАТ | | |
| АлАТ | | |
| Ферритин | | |
| TNF | | |
| IL4 | | |
| IL10 | | |

Биопсийн онош

Гистологийн онош

Тайлбар

ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ЯАМ
АНАГААХ УХААНЫ ЁС ЗҮЙН ХЯНАЛТЫН ХОРООНЫ
ТОГТООЛ

2020 оны 06 дугаар сарын 02-ны өдөр

№169

210648 Улаанбаатар хот 6
Сүхбаатар дүүрэг,
Олимпийн гудамж-2,
Засгийн газрын VIII байр,
Эрүүл мэндийн яам
Утас: 261845, Факс:323541

Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2020 оны 06 дугаар сарын 02-ны өдрийн 04 дүгээр хурлын протоколыг үндэслэн ТОГТООХ нь:

1. Судлаач, АУ-ны доктор Б.Батболд удирдагчтай "Вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн үед элэгний фиброзын зэргийг цусан дахь цитокинуудын тусламжтайгаар тодорхойлох боломж" сэдэвт судалгааг 2019-2020 онд багтаан хийж гүйцэтгэхийг зөвшөөрсүгэй.
2. Судалгааны явцад тодорхой шалтгааны улмаас арга аргачлалд өөрчлөгдөх, гадаад орон руу сорьц тээвэрлэх, Хельсинкийн тунхаглалд туссан ёс зүйн асуудал хөндөгдсөн тохиолдолд анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хороонд мэдэгдэж, дахин хэлэлцүүлэхийг судалгааны удирдагч болон багийнханд үүрэг болгосугай.
3. Судалгаатай холбоотой мэдээлэлийг тухай бүр ирүүлж байхыг судалгааны удирдагч болон багийнханд үүрэг болгосугай.
4. Судалгааны төгсгөлийн тайланг эрдмийн зөвлөлөөр хэлэлцүүлэн судалгаа дууссан хугацаанаас хойш 2 сарын дотор багтаан анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хороонд ирүүлэхийг төслийн удирдагчид үүрэг болгосугай.

ДАРГА



Д.ЦЭРЭНДАГВА



АШУУИС
Академийн Шинжлэх Ухааны Хүрээлэн

**АНАГААХ УХААНЫ
ХҮРЭЭЛЭН**

**Т.ШАГДАРСҮРЭНГИЙН НЭРЭМЖИТ
АНАГААХ УХААНЫ ХҮРЭЭЛЭНГИЙН
ЭРДМИЙН ЗӨВЛӨЛИЙН ХУРАЛДААНЫ ТОГТООЛ**

20.19 оны 11 сарын 22 өдөр

Дугаар 08

Улаанбаатар хот

Аргачилсан зөвлөмж,
төслийн арга, аргачлалыг
батлах тухай

Эрдмийн зөвлөлийн 2019 оны 11 дүгээр сарын 22-ны өдрийн 08 дугаар хуралдааны шийдвэрийг үндэслэн ТОГТООХ нь:

Эрдмийн зөвлөлийн гишүүдийн 100%-ийн саналыг үндэслэн:

1. “Зүрх судасны өвчин ба эрэгтэйчүүдийн шодойн хөвчрөлийн сулрал: оношилгоо, эмчилгээ аргачилсан зөвлөмж”-ийг хэлэлцэж, саналуудыг тусган батлахаар тогтоосугай.
2. “Тархины ишемийн харвалтын дараах хяналт-эмчилгээний аргачилсан зөвлөмж” болон “Тархины ишемийн харвалтын дэдхэвийн ялган оношилгооны аргачилсан зөвлөмж”-ийг хэлэлцэж, саналуудыг тусган батлахаар тогтоосугай.
3. БСШУСЯ-ны нэрэмжит докторын дараах судалгааны инновацийн “Вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн үед элэгний фиброзын зэргийг цусан дахь цитокинуудын тусламжтай тодорхойлох боломж” төслийн арга аргачлалыг батлахаар тогтоосугай.
4. “Хожуу үеийн ходоодны хорт хавдрын эрсдэлийг бууруулах гарын авлага боловсруулах нь” ШУА-ийн грантын төслийн арга аргачлалыг батлахаар тогтоосугай.
5. “Мультипотент үүдэл эсээс гарган авсан элэгний эдийн бүтцийн загварт суурилсан монголын уламжлалт 5 зүйл эмийн нөлөөлөх механизмын судалгаа” сэдэвт төслийн арга, аргачлалыг батлан, БСШУСЯ-нд албан бичиг хүргүүлсүгэй.

ЭРДМИЙН ЗӨВЛӨЛИЙН ДАРГА,
АУ-НЫ ДОКТОР, ДЭД ПРОФЕССОР



П.ЭРХЭМБУЛГАН



АШУУИС
Академиин Шинжлэх Ухааны Хурал

**АНАГААХ УХААНЫ
ХҮРЭЭЛЭН**

**Т.ШАГДАРСҮРЭНГИЙН НЭРЭМЖИТ
АНАГААХ УХААНЫ ХҮРЭЭЛЭНГИЙН
ЭРДМИЙН ЗӨВЛӨЛИЙН ХУРАЛДААНЫ ТЭМДЭГЛЭЛ**

2019 оны 11 сарын 22 өдөр

Дугаар 08

Улаанбаатар хот

Хурлын дэг, хэлэлцэх асуудлыг Эрдмийн зөвлөлийн дарга, АУ-ны доктор, дэд профессор П.Эрхэмбулган танилцуулав. Хурал 2019 оны 11 дугаар сарын 22-ны өдрийн 12:00-14:00 цагт захирлын өрөөнд болов.

Хуралд оролцсон:

АУ-ны доктор, дэд профессор П.Эрхэмбулган, АУ-ны доктор, дэд профессор Л.Тулгаа, Академич Ц.Бадамсэд, АУ-ны доктор, профессор Н.Мөнхтүвшин, АУ-ны доктор, дэд профессор Б.Содгэрэл, АУ-ны доктор Б.Чимэглхам, АУ-ны доктор Ц.Билэгтсайхан, АУ-ны доктор С.Мөнхбаяр

Хэлэлцэх асуудал:

1. "Зүрх судасны өвчин ба эрэгтэйчүүдийн шодойн хөвчрөлийн сулрал: оношилгоо, эмчилгээ аргачилсан зөвлөмж"-ийг хэлэлцэх тухай
2. "Тархины ишемийн харвалтын дараах хяналт-эмчилгээний аргачилсан зөвлөмж" болон "Тархины ишемийн харвалтын дэдхэвийн ялган оношилгооны аргачилсан зөвлөмж"-ийг хэлэлцэх тухай
3. БСШУСЯ-ны нэрэмжит докторын дараах судалгааны инновацийн "Вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн үед элэгний фиброзын зэргийг цусан дахь цитокинуудын тусламжтай тодорхойлох боломж" төслийн арга аргачлал хэлэлцэх тухай
4. "Хожуу үеийн ходоодны хорт хавдрын эрсдэлийг бууруулах гарын авлага боловсруулах нь" ШУА-ийн грантын төслийн арга аргачлалыг хэлэлцэх тухай
5. "Мультипотент үүдэл эсээс гарган авсан элэгний эдийн бүтцийн загварт суурилсан монголын уламжлалт 5 зүйл эмийн нөлөөлөх механизмын судалгаа" сэдэвт Монгол Хятадын хамтарсан төслийн арга, аргачлалыг хэлэлцэх тухай

Хэлэлцсэн нь:

1. "Зүрх судасны өвчин ба эрэгтэйчүүдийн шодойн хөвчрөлийн сулрал: оношилгоо, эмчилгээ аргачилсан зөвлөмж"-ийг АУ-ны доктор, дэд профессор Б.Содгэрэл танилцуулав.

Асуулт, хариулт:

Асуулт: АУ-ны доктор Л.Тулгаа

1. Эрэгтэйчүүдийн хэн эмчтэй хамтарч байгаа вэ?
2. Бүх найруулгын ихэнх үг нь Орос хэлээр бичигдсэн байна. Энэ үгийг монголоор юу гэж орчуулах вэ?

Хариулт: АУ-ны доктор Б.Содгэрэл

1. Эрэгтэйчүүдийн эмчээс сайн зөвлөгөө авч байж, энэ талаар заавар гараагүй гэж манай гэрээт байсан Н.Нансалмаа эмч хэлсэн. Эрэгтэйчүүдийн зүрх судасны өвчний 4 хүн тутмын 1 нь 3-4 хавсарсан өвчин байгаа.
2. Андрологи эмч нар өөрсдөө Монголоор хэлж мэддэггүй юм байна лээ. Тиймээс Оросоор нь бичсэн.

Асуулт: АУ-ны доктор Н.Мөнхтүвшин

Яам эрэгтэйчүүдийн бэлгийн хямралын зөвлөмж нэхээд байгаа юм уу?

Хариулт: АУ-ны доктор Б.Содгэрэл

Үгүй. Төслийн үр дүнгийн даалгавраа нэхэж байгаа юм.

Санал, зөвлөмж:

1. АУ-ны доктор Л.Тулгаа

Цаашаа явуулахдаа эхлээд үндсэн үгийг бичээд товчилсон үгнүүдээ бичих, найруулгын алдаагаа засаад бүх Орос хэлээр бичигдсэн үгнүүдээ Монгол болгох саналтай байна.

2. АУ-ны доктор С.Мөнхбаяр

Мөн адил өмнөх хэлсэнчлэн алдаануудаа засаад цааш явуулаарай. Дэмжиж байна.

3. Академич Ц.Бадамсэд

Маш хэрэгтэй заавар болсон байна. Дэмжих саналтай байна.

4. АУ-ны доктор П.Эрхэмбулган

Би бас дээрх гишүүдтэй санал нэг байна. Дэлгэрүүлж, найруулгын хувьд засч сайжруулаад цааш нь явуулахаар бүгд батлах саналтай байна.

Хэлэлцсэн нь:

2. "Тархины ишемийн харвалтын дараах хяналт-эмчилгээний аргачилсан зөвлөмж" болон "Тархины ишемийн харвалтын дэдхэвийн ялган оношилгооны аргачилсан зөвлөмж"-ийг АУ-ны доктор Б.Чимэглхам, АУ-ны доктор Ч.Эрдэнэчимэг нар танилцуулав.

Асуулт, хариулт:

Асуулт: АУ-ны доктор Н.Мөнхтүвшин

1. Брунсторм гэж ямар үнэлгээ вэ? Хүний нэр юм уу?

2. Асрамжийн төв бас хүрэлцээгүй юу?

Хариулт: АУ-ны доктор Я.Эрдэнэчимэг

1. Энэ нь өвчтний өдөр тутмын үйл ажиллагааг үнэлдэг. Хүний нэрээр нэрлэгдсэн.

2. Асрамжийн төвүүд их цөөхөн, гэрийнхэнд нь асаргааг нь зааж өгөхөөр эхний хэдэн сар, хэдэн жил арчилж байгаад залхдаг.

Хариулт: АУ-ны доктор Б.Чимэглхам

Тархины харвалтын сэргээн засах эмчилгээг бид зөвлөмж болгож оруулж байгаа нь сэргээн засалчдын ажил боловч бид зайлшгүй дуугарах шаардлагатай байгаа юм. Сэргээн засах нийгэмлэгийн хийх ёстой ажил боловч төсөв мөнгө нь хүрэлцээгүй улмаас шийдэж чаддаггүй асуудлуудын нэг болж байгаа юм. Монгол улсын сэргээн засах тусламж үйлчилгээний тулгамдсан асуудал юм байналээ.

Асуулт: АУ-ны доктор Н.Мөнхтүвшин

1. Шинэ уургийн түвшин, оношлогооны маркеруудыг нэвтрүүлэх нь зүйтэй гэж байгаа юм байна. Эдгээр маркернуудын PPV,NPC-г тодорхойлсон даймер байдаг юм уу? Нэг л юм нэвтрүүлнэ гэж байгаа бол позитив, негатив валентыг оношлож байж клиник хүлээж авна гэсэн үг.

Хариулт: АУ-ны доктор Б.Чимэглхам

1. 5 биомаркерыг судласан. 3 нь уламжлалт, 2 нь цоо шинээр судалсан биомаркер байгаа. Олон судалгаанаас үзэхэд энэ 2 биомаркерын ялган оношлох чадвар гайгүй гарах байх гэсэн таамаглалтай байсан. Энэ шинжилгээг хийхэд 2 жилийн хугацаанд 24 цагийн дотор багтаж ирж байгаа ишемийн харвалттай хүмүүс 37 байсан. Тиймээс позитив, негатив валентыг үзэж чадаагүй. Зөвлөмжиндөө уламжлалт 3 биомаркераа оруулсан, нөгөө 2-ыг оруулахдаа тархины эдийн цус харвалт болон болон тархины цус харвалт болон 2-ыг хооронд нь ялган оношлоход хэрэглэх боломжтой гэж оруулсан.

Асуулт: АУ-ны доктор Л.Тулгаа

1. Антикуглант эмчилгээг хийнэ гэж үзэх юмуу, нормыг тодруулж өгөх үү?
2. Хяналт насан туршид гэдэг нь юу гэж байгаа юм бэ? Үг үсгийн алдаагаа сайн хянаарай.

Хариулт: АУ-ны доктор Я.Эрдэнэчимэг

Хяналт гэж байгаа юм. Алдаагаа сайн хянаад ахин засварлана.

Асуулт: АУ-ны доктор Ц.Билэгтсайхан

1. Аргачилсан зөвлөмж маань төслийн яг техникийн даалгаварт тусгагдсан байгаа юу?
2. Зөвлөмж хэнд зориулсан, хэн үр ашгийн хүртэх вэ?
3. Эндээс гараад энэ зөвлөмжийг өөр ямар байгууллага батладаг вэ?

Хариулт: АУ-ны доктор Б.Чимэглхам

1. Төслийн гэрээнд яг эн эмнэлзүйн заавар зөвлөмж гарган гэдгээр тусгагдсан байгаа. Манайх эмнэлзүйн заавар гаргах боломжгүй учраас ЭМЯ-ны мэргэжилтнээс асууж байгаад эмнэлзүйн зааварт зориулсан аргачилсан зөвлөмж болгож өгөхөөр тохирсон.
2. Тархины ишемийн харвалтыг уламжлалт TOAST ангиллаар ШУГТЭ-ийн эмч нар ангилж хэрэглэж байгаа TOAST ангилалыг олон улсад учир дутагдалтай хэрэглэх шаардлагагүй гээд энэ шинэ ангилалын системийг гаргаж ирсэн. Судалгаагаар 1000 гаруй өвчтний датаг энэ 2 ангилалаар харьцуулаад гаргаж ирсэн. Хэрэглэх хүмүүс нь харвалтын мэргэжилтэн болон мэдрэлийн эмч нарт зориулагдсан. Үр ашгийн өвчтөн хүртэнэ.
3. Манай ЭЗ-ийн хурлын тогтоол эцсийн шийдвэр гэсэн үг.

Асуулт: Академич Ц.Бадамсэд

ШУГТЭ болон нийгэмлэгүүдтэй хэрхэн харьцдаг вэ? Харилцаа холбоо хэр сайн

бэ?

Хариулт: АУ-ны доктор Б.Чимэглхам

Энэ төслийг цааш нь түгээх ажлыг албан ёсоор ЭМЯ хариуцах байх, хэрхэн хүлээж авах тал дээр яаж хүлээн авахыг сайн мэдэхгүй байна. Монневрологи гэсэн нийгэмлэг манай секторт үндэслэж гарч байсан. Мэдрэлийн 3 нийгэмлэг байдаг. Эдгээртэй хамтын ажиллагаа хараахан сайн биш. ШУГТЭ-ийн эрдмийн зөвлөлийн хурлын тогтоолоор батлуулах хэрэгтэй гэсэн.

Хариулт: АУ-ны доктор Я.Эрдэнэчимэг

Өөрсдийн ажлыг түгээн дэлгэрүүлэх тал дээр бид чадах бүхнээ хийж байгаа сургалт семинар, ЭШИ-үүдэд илтгэл байнга хэлэлцүүлж байгаа.

Санал, зөвлөмж:

1. АУ-ны доктор Ц.Билэгтсайхан:

Энэ төсөл дээр би гэрээт ажилтнаар ажилласан. Манай АУХ нь бусад байгууллагуудтай хамтарч ажилладаг. Бааз лаборатори, бааз эмнэлэг гэх мэт тиймээс өөрсдийн хүний нөөцийг чадавхжуулж ажиллаасай гэж бодож байна. Биомаркерийн оношлогоо гэсэн хэсэг дээр миний оролцоо их байсан. Захиалах, авах гээд бүх ажлыг гардаж хийсэн. Бид нарт алдах эрх байгаагүй. Гаальтай гаальгүй бүх хяналт шалгалт дээр тайлбар тайланг нь өгч байсан Гэтэл энэ аргачилсан зөвлөмж дээр нэрийг нь бүтээлдээ оруулж шийдвэрлэх хэрэгтэй гэж бодож байна. Хамтарсан байгууллагуудтай маш сайн харилцаатай байх хэрэгтэй байна. Энийг анхаарах хэрэгтэй асуудал гэж бодож байна.

2. АУ-ны доктор Л.Тулгаа

Үнэхээр сайхан зөвлөмж болсон байна. Шүүмжлэх хэлэх үг алга. Сайхан бичсэн байна. Алдаануудыг нэг бүрчлэн засаад цааш явуулах бүрэн боломжтой гэж үзэж байна. Мөн тухайн хүний нэмэр орсон л бол нэрийг заавал оруулах хэрэгтэй.

3. АУ-ны доктор С.Мөнхбаяр

Нэгдүгээрт энэ төслөөс гарч байгаа үр дүн практик амьдрал дээр гараад өвчний амьдралын чанар сайжрах тухай асуудал байгаа, түрүүн хэлсэнчлэн ЭМЯ цаашид түгээн дэлгэрүүлэх ажлыг хийнэ гэж үзэж байгаа юм чинь энийгээ сайн араас нь хөөцөлдөж, анхаарал өгч хандах, МУ-ын хэмжээнд бодлогын төвшинд өөрчлөлт оруулаад явах бүрэн боломжтой гэж үзэж байна.

Хоёрдугаарт лабораторийн шинжилгээнүүд аль ч төслийн хүрээнд байнга тулгамдсан асуудал нь байдаг учраас 2020 оноос хэрэгжүүлэх төслүүддээ лабораторийн тоног төхөөрөмжийг нэмэгдүүлэх боломжтойгоор тусгаж өгөх, өөрсдөө хийдэг болох тал руу нь анхаарах хэрэгтэй байна.

4. Академич Ц.Бадамсэд

Нэгдүгээрт нэр томъёоны тал дээр цэгцлэх хэрэгтэй. Тархины ишемийн гэх юм уу цус хомсрох гэх юмуу. Хоёрдугаарт дүрс оношлогоо 100 хувь хийх учиртай. Дүрс оношлогоогүйгээр ишемийн оношийг яагаад ч тавихгүй. Хамгийн сүүлийн үеийн дүрс оношлогоо хийх гээд хэдхэн өгүүлбэр орсон байна. Дүрс оношлогооны мэргэжлийн зөвлөлөөр зайлшгүй орно. СТ аль судас вэ гэдгээр оношлодог болсон. Бас сэргээн засах эмчилгээний тактик чинь өөрчлөгдөөд явдаг учраас мэргэжлийн зөвлөлүүдээр заавал орох хэрэгтэй. Би ШУГТЭ-ийн ЭЗ-д байдгийн хувьд хэлэхэд энэ зөвлөмжөө давхар танилцуулахад бид нар харвалтын төвд нэврүүлэх тогтоол гаргаад хэн хэндээ нүүр бардам байдаг шүү. Бусдаар бол дэмжиж байна.

5. АУ-ны доктор Н.Мөнхтүвшин

Мөнхбат захирал эрдмийн хүний ёс зүй гэдгийг анхааруулж хэлсэн гэсэн. Оролцсон судлаачдын нэрийг оруулж байгаарай.

6. АУ-ны доктор П.Эрхэмбулган

Санал хураахад бүгд дэмжин батлах саналтай байна.

Хэлэлцсэн нь:

3. БСШУСЯ-ны нэрэмжит докторын дараах судалгааны инновацийн "Вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн үед элэгний фиброзын зэргийг цусан дахь цитокинуудын тусламжтай тодорхойлох боломж" төслийн арга аргачлалыг ЭША Д.Ганчимэг танилцуулав.

Асуулт: Академич Ц.Бадамсэд

1. Эластографийн шинжилгээтэй харьцуулах уу? Манай дээр энэ талын судалгаанууд хийгдэж байна. Барих юм нь тэр биз дээ, чи шарласан уу гэдэг нь бол биш биз дээ.

Хариулт: ЭША Д.Ганчимэг

1. Төсөлд эластографийн шинжилгээтэй харьцуулах төлөвлөгөө байхгүй. Энэ шинжилгээ нь Монгол улсад элэгний фиброзын зэргийг тодорхойлоход төдийлөн ач холбогдолтой байхгүй байгаа. Мөн шинжилгээний өртөг өндөр, төслийн санхүүжилт бага тул бид эластографийн шинжилгээ хийхгүй. Санхүүгийн боломж гарвал фиброз оношлох алтан стандарт болох биопсийн шинжилгээтэй харьцуулна.

Асуулт: АУ-ны доктор, профессор Н.Мөнхтүвшин

Б.Батболд доктор Тайваньд яг биопси сурчихсан уу?

Хариулт: ЭША Д.Ганчимэг

Б.Батболд доктор өөрөө биопси хийж сурсан. Докторын сургалтанд явахаасаа өмнө Тайвань улсад нэг жилийн сургалтанд сурч хепатологич эмч болсон.

Асуулт: АУ-ны доктор, профессор Н.Мөнхтүвшин

Манайх яг лицензтэй хүнээр биопси хийлгэх үү? Дурын хүн хийж болох уу?

Хариулт: ЭША Д.Ганчимэг

Зөвшөөрөлтэй хүн хийнэ.

Асуулт: АУ-ны доктор Ц.Билэгтсайхан

3 цитокин сонгосон байна. IL-4 бол үрэвслийн эсрэг цитокин, TNF α , IL-12 бол үрэвслийг дэмждэг цитокин. Яагаад ийм эсрэг тэсрэг цитокин сонгосон бэ?

Хариулт: ЭША Д.Ганчимэг

Анх төсөл бичихэд 10 цитокин сонгосон. Гэвч төслийн санхүүдээ тааруулаад тэр 10-аасаа 3-ыг сонгосон байгаа. Ингэхдээ тухайн цитокин бүр өөр өөрийн үүрэгтэй учир үүрэг тус бүрээс нь нэг нэгийг сонгоод байгаа. Мөн бусад хэвлэлийн тойм уншиж судалсны үндсэн дээр хепатит С вирусийн халдварын үед аль илүү өөрчлөгдөж байгааг харгалзан үзсэн. Цаашид төсөлд нэмэлт санхүүжилт олдвол үлдсэн 7 цитокинийг тодорхойлох төлөвлөгөө байгаа.

Асуулт: АУ-ны доктор Ц.Билэгтсайхан

Interferon stimulating genes гээд байгаа. Үлдсэн 7 цитокинд тэр бүлэг ген идэвхжихэд ялгардаг цитокин байгаа юу?

Хариулт: ЭШДЭА Д.Ганчимэг

Тэр талаар сайн мэдэхгүй байна. Б.Батболд доктороос асууж мэдэе.

Асуулт: АУ-ны доктор Б.Содгэрэл

Сая Ц.Билэгтсайхан доктор бас асуулаа л даа. Цитокинуудыг яг нэг нь үрэвсэл дэмждэг, нөгөө нь үрэвсэл дарангуйлдаг гэж авах нь бас тийм ч үр дүнтэй гэж бодохгүй байна. Яагаад гэвэл бид яг ийм фитокинтэй судалгаа хийгээд цитокинээ яг ингэж сонгосон боловч хоорондоо хамааралтай байдал гарч ирээгүй. Цитокинийг үзчихээд яг юу гаргах гээд байгаа юм бэ?

Хариулт: ЭШДЭА Д.Ганчимэг

Яг 3 цитокинийг тодорхойлоод хоорондын хамаарал тодорхойлох бол бидний зорилго биш. Харин эдгээрээс одоо хэрэглэгдэж буй APRI, Fib4 зэрэг шиг оноонд орохоор тийм цитокиныг сонгож авах зорилготой. Бусад цусны дүрст элемент, бүлэгнэлтийн үзүүлэлтүүд, биохимийн шинжилгээний үзүүлэлттэй хавсруулан оноо зохиоход шаардлага хангахуйц цитокиныг сонгоно.

Асуулт: АУ-ны доктор Б.Содгэрэл

Цитокин тодорхойлох бол нилээн үнэтэй. Дээрээс нь тэр оноонд эдгээр цитокинууд ямар үүрэгтэй юм? Хоорондоо хамаарал байхгүй цитокинуудаар оноо зохионо гэдэг их эрсдэлтэй. Үр дүн гарахгүй бол яах юм?

Хариулт: ЭШДЭА Д.Ганчимэг

Үр дүн гарахгүй байх магадлалтай. Манай Батболд доктор өөрөө яг энэ төрлийн буюу оноо зохиох судалгаанууд хийж байсан туршлагатай.

Асуулт: АУ-ны доктор Б.Содгэрэл

Дотрын тасгаас судалгаанд хамрагдагсдаа сонгоно гэж байна. Энэ хүмүүсээ өөрсдөө үзэх юм уу?

Хариулт: ЭШДЭА Д.Ганчимэг

Тэгнэ. Бид өөрсдөө судалгаанд хамрагдагсдаа үзэж, судалгаандаа хамруулна. Тэгэхдээ яг эмчлэгч эмчийн түвшинд, истори дээр гарын үсэг зурж бол үзэхгүй. Үндсэн эмчийг дагалдан хүнээ үзээд явна.

Асуулт: АУ-ны доктор, профессор Н.Мөнхтүвшин

Тэр APRI гэдэг оноо чинь эхлээд АСАТ-ыг АЛАТ-д хуваагаад гарсныгаа тромбоцитод хувааж байна уу?

Хариулт: ЭШДЭА Д.Ганчимэг

АСАТ-ын шинжилгээгээр гарсан түвшинг нормал хэмжээний дээд хэмжээнд хуваагаад тромбоцитод хуваана.

Асуулт: АУ-ны доктор Б.Содгэрэл

Мөнгөндөө тааруулж 100 хүн сонгосон уу? Эсвэл нэмж мөнгө олно гэж бодож сонгосон уу?

Хариулт: ЭШДЭА Д.Ганчимэг

Б.Батболд доктор нэмж мөнгө олно гэж бодож 100 хүн хамруулахаар төлөвлөсөн.

Санал, зөвлөмж:

1. АУ-ны доктор Ц.Билэгтсайхан

Их сонирхолтой сайхан судалгаа байна. Өчигдөр нилээн сонирхож уншсан. Дархлаатай холбоотой болохоор их сонирхлоо. Батболд докторын 2019 онд гаргасан ажил байна. Энэ ажил дотор хепатитын С вирусийн халдварын үед IL-4 ихэсчихсэн байгаа юм. Миний бодлоор бол эсрэгээрээ буурах ёстой гэж төсөөлөөд байгаа. Гэтэл энэ ихэсчихсэн. Тэгэхээр миний бодлоор үрэвслийн урьдал цитокин, үрэвслийн эсрэг цитокинуудаа яаж баланс бариулах гэж, яаж оролцож байна гэдгийг нь харах гэж ингэж сонгосон гэж бодож байна. Энэ 3 цитокин бол нийтлэг үрэвслийн үед ихэсч, багасч цитокинууд. Тэгэхээр миний бодлоор өвөрмөц вирусийн халдварын үед барьж авдаг маркер юу юм гэхээр интерфероноор өдөөгддөг бүлэг генийн цитокинууд байдаг. Энэ 3 цитокин дээр бол яг вирусийн халдвараасаа болж байна уу, эсвэл өөр үрэвсэл, халдвараас болж байна уу төөрөлдөх магадлалтай. Тэгэхээр цитокины сонголтондоо сайн анхаараарай гэсэн санал байна.

2. АУ-ны доктор П.Эрхэмбулган

Санал хураахад бүгд дэмжин батлах саналтай байна.

Хэлэлцсэн нь:

4. “Хожуу үеийн ходоодны хорт хавдрын эрсдэлийг бууруулах гарын авлага боловсруулах нь” ШУА-ийн грантын төслийн арга аргачлалыг АУ-ны доктор Л.Тулгаа танилцуулав.

Асуулт, хариулт:

Асуулт: АУ-ны доктор Б.Содгэрэл

1. Гарын авлагыг түгээн дэлгэрүүлэх гэдэг утгаар Р.Ганбаатар эмчийг ажилд авсан уу?

2. Хэн хэрэглэх вэ?

Хариулт: АУ-ны доктор Л.Тулгаа

1. Хавдрын секторын эрхлэгч гэдэг утгаар нь гэрээ хийсэн.

2. Өрхийн эмч нар сумдын эмч нарт энэ гарын авлага тараагдна.

Санал, зөвлөмж:

1. Академич Ц.Бадамсэд

Ирэх оноос бүх аймгууд хавдрын тасаг нээх учраас энэ талын ажил илүү идэвхжих байх гэж бодож байна. Дэмжих саналтай байна.

2. АУ-ны доктор С.Мөнхбаяр

Би ч мөн дэмжих саналтай байна. Эхийг нь бэлдээд яг хэвлэх дөхөхөөрөө энэ хурлаар хэлэлцүүлээрэй.

3. АУ-ны доктор П.Эрхэмбулган

Санал хураахад бүгд дэмжин батлах саналтай байна.

Хэлэлцсэн нь:

5. "Мультипотент үүдэл эсээс гарган авсан элэгний эдийн бүтцийн загварт суурилсан монголын уламжлалт 5 зүйл эмийн нөлөөлөх механизмын судалгаа" сэдэвт Монгол Хятадын хамтарсан төслийн арга, аргачлалыг ЭША Б.Тэгшжаргал танилцуулав.

Санал, зөвлөмж:

1. АУ-ны доктор Л.Тулгаа

Уг судалгааны ажил нь өмнө нь цахимаар санал авч байсан одоо арга аргачлалаа шинэчлээд батлуулж байгаа тул дэмжих саналтай байна.

2. АУ-ны доктор, профессор Н.Мөнхтүвшин

Уг судалгааны ажил нь Анагаах ухааны хүрээлэн БНХАУ-ын ӨМӨЗРО-ны Олон улсын монгол эмнэлгийн хороотой хамтран хэрэгжүүлэх санал өгөхөөр оруулж ирж байгаан байна. Нэгэнт ажлын арга зүй хамтрагч талтай тохиролцон саналаа хүргүүлэхтэй холбоотой учир манай хүрээлэнгийн хувьд гадаад улстай хамтран судалгааны ажил хийж байсан туршлагатай учир хамтарсан төслийг дэмжиж байна.

3. АУ-ны доктор П.Эрхэмбулган

Өвөр Монголын талаас материал нь энэ долоо хоногтоо ирэхээр нь Хятад монголын төсөлд материалуудаа цааш явуулах юм. Санал хураахад бүгд төслийг дэмжих саналтай байна.

Шийдвэрлэсэн нь:

Эрдмийн зөвлөлийн гишүүдийн 100%-ийн саналыг үндэслэн:

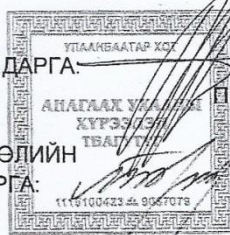
1. "Зүрх судасны өвчин ба эрэгтэйчүүдийн шодойн хөвчрөлийн сулрал: оношилгоо, эмчилгээ аргачилсан зөвлөмж"-ийг хэлэлцэж, саналуудыг тусган батлахаар шийдвэрлэв.
1. "Тархины ишемийн харвалтын дараах хяналт-эмчилгээний аргачилсан зөвлөмж" болон "Тархины ишемийн харвалтын дэдхэвийн ялган оношилгооны аргачилсан зөвлөмж"-ийг хэлэлцэж, саналуудыг тусган батлахаар шийдвэрлэв.
2. БСШУСЯ-ны нэрэмжит докторын дараах судалгааны инновацийн "Вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн үед элэгний фиброзын зэргийг цусан дахь цитокинуудын тусламжтай тодорхойлох боломж" төслийн арга аргачлалыг батлахаар шийдвэрлэв.
3. "Хожуу үеийн ходоодны хорт хавдрын эрсдэлийг бууруулах гарын авлага боловсруулах нь" ШУА-ийн грантын төслийн арга аргачлалыг батлахаар шийдвэрлэв.
4. "Мультипотент үүдэл эсээс гарган авсан элэгний эдийн бүтцийн загварт суурилсан монголын уламжлалт 5 зүйл эмийн нөлөөлөх механизмын судалгаа" сэдэвт төслийн арга, аргачлалыг батлан, БСШУСЯ-нд албан бичиг хүргүүлэхээр шийдвэрлэв.

ЭРДМИЙН ЗӨВЛӨЛИЙН ДАРГА:

АУ-НЫ ДОКТОР, ДЭД,
ПРОФЕССОР П.ЭРХЭМБУЛГАН

ЭРДМИЙН ЗӨВЛӨЛИЙН
ОРЛОГЧ ДАРГА:

АУ-НЫ ДОКТОР, ДЭД
ПРОФЕССОР Л.ТУЛГАА



**“АХИСАН ТҮВШНИЙ СУДАЛГААНЫ ҮР ДҮН - 2022”
ЭРДЭМ ШИНЖИЛГЭЭНИЙ ХУРЛЫН ТЭМДЭГЛЭЛ**

“Ахисан түвшний судалгааны үр дүн - 2020” эрдэм шинжилгээний хурал 2022 оны 11 дүгээр сарын 11-ний өдрийн 09:00 цагт цахимаар эхлэв. Хуралд ШУА-ийн Эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга, ШУА-ийн салбарын бага чуулган, төрөлжсөн академиудын эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга нар, бүх төслийн удирдагчид оролцов.

БШУ-ны Сайдын нэрэмжит докторын дараах судалгааны тэтгэлэг нь залуу эрдэмтдийн судалгааны ажлын чанарыг дээшлүүлэх, олон улсын түвшинд хүрсэн судалгааны ажлыг эхлүүлэх, оюуны өмчөөр баталгаажсан шинэ бүтээгдэхүүн, үйлчилгээг бий болгоход чиглэгддэг чухал ач холбогдолтой бөгөөд “Ахисан түвшний судалгааны үр дүн” эрдэм шинжилгээний хурал нь 2016 оноос хойш уламжлал болон зохион байгуулагдаж байгаа юм.

Уг эрдэм шинжилгээний хурал нь 6 дахь жилдээ зохион байгуулагдсан ба хурлаар БШУ-ны сайдын нэрэмжит докторын дараах судалгааны тэтгэлэг хүртээд 3-аас дээш жил болсон судлаачид тэтгэлгийн хүрээнд хийгдсэн судалгааныхаа ажлын шинэлэг үр дүнг илтгэн танилцуулагдаг уламжлалтай бөгөөд энэ удаагийн хурлаар 2019 онд тэтгэлэг хүртсэн судлаачид үр дүнгээ хэлэлцүүлэв.

ШУА-ийн Эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга, академич Б.Авид хурлыг нээж үг хэлэн, Эрдэм шинжилгээний хэлтсийн дарга, доктор С.Баяннасан хөтөлбөрийн дагуу хурлыг удирдан явуулав.

Хурлын эхэнд хөтөлбөр болон хурлын дэгийг танилцуулж батлуулав. Хөтөлбөрийн дагуу төслийн бүх удирдагч нар тус бүр 10 минутын танилцуулга хийж, 5 минут асуулт, хариулт явуулав.

1. Доктор (PhD) А.Одгэрэл Улаанбаатар хотын усны тоолуурын автомат системийн хөгжүүлэлт,
2. Доктор (PhD) Ц.Тэнгис Хиймэл оюун ухаанд суурилсан дроны хөгжүүлэлт,
3. Доктор (PhD) Ч.Жавзандулам Ингэний сүүгээр үйлдвэрлэх технологийн оновчтой шийдлийг сонгох, үйлдвэрлэлд нэвтрүүлэх инновацын судалгаа,
4. Доктор (PhD) Б.Баярмаа Фотодинамик аргаар ургамлын эсгэг төрүүлэгчдийг идэвхгүйжүүлэх судалгаа,
5. Доктор (PhD) Б.Батболд Вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвслийн үед элэгний фиброзын зэргийг цусан дахь цитокигуудын тусламжтайгаар тодорхойлох боломж,
6. Доктор (PhD) Б.Чинчулуун Хүн, малын зооноз бэтгийн халдварыг оношлох фермент холбох эсрэг биеийн урвал (ФХЭБУ)-ын цомог гарган авах,
7. Доктор (PhD) Б.Энхдолгор Мангирын *-allium senescens* I чанарыг судлах ба тэжээлийн үйлдвэрлэлд нэвтрүүлэн мах үйлдвэрлэлийг нэмэгдүүлэх,
8. Доктор (PhD) С.Одончимэг Бага агуулгатай алт тодорхойлох эко дэвшилтэт аргачлал боловсруулах нь,
9. Доктор (PhD) Б.Одгэрэл Буудайн соёолжид агуулагдах антиосидантын судалгаа,
10. Доктор (PhD) И.Даваажаргал Монгол оронд тариалагдаж байгаа хүлэмжийн нарийн ногооны вирусийн халдварын илрүүлэг, оношилгоо,
11. Доктор (PhD) Н.Маралмаа Байгаль орчноо танин мэдэх угсаатны зүйн нэгдсэн мэдээллийн сан үүсгэх судалгаа

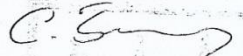
зэрэг нийт 11 грант төслийн үр дүнг авч хэлэлцсэн бөгөөд төслийн удирдагч нар төслийн даалгаврын дагуу зорьсон ажлуудаа амжилттай хэрэгжүүлж гүйцэтгэсэн нь хурлын илтгэл хэлэлцүүлэх явцад харагдаж байлаа.

Хурлыг хааж ШУА-ийн эрдэм шинжилгээний дарга С.Баяннасан: Өнөөдрийн “Ахисан түвшний судалгааны үр дүн - 2020” эрдэм шинжилгээний хурлаар БШУ-ны сайдын нэрэмжит докторын дараах судалгааны тэтгэлгийг 2019 онд хүртсэн 10, 2018 онд хүртсэн 1 эрдэмтний хэрэгжүүлсэн төслийн үр дүнг амжилттай хэлэлцүүлээ. Тайлангийн үр дүнд эрдэм шинжилгээний өгүүлэл, ном товхимол, эрдэм шинжилгээний илтгэлүүд хэвлэгдэн гарч төслийн удирдагчид төслийн даалгавар буюу тавьсан зорилтуудаа бүрэн биелүүлсэн гэж үзээд тайланг цааш нь ШУТСанд хүлээлгэж өгөхийг төслийн удирдагч нарт зөвлөж байна.

Хурал 15:30 минутад өндөрлөв.

Танилцсан:

ШУА-ийн Эрдэм шинжилгээний хэлтсийн
дарга, доктор (PhD)



С.Баяннасан

Хурлын протокол бичсэн:

Нийгэм, хүмүүнлэгийн ухааны салбар хариуцсан
мэргэжилтэн, доктор (PhD)



А.Амарсанаа