Qabul qilindi: 8-sentabr 2026-yil • Ma’qullandi: 14-sentabr 2026-yil • Nashr qilindi: 15-sentabr 2026-yil

KALAMUSH OSHQOZON SHILLIQ QAVATIDA STRESS BILAN CHAQIRILGAN YARA MODELLARIDA DICER VA DROSHA GENLARI EKSPRESSIYASINING MODULYATSIYASI

Gulmonova Mahbuba

Olmazor tumani 278-maktab, Toshkent, O‘zbekiston

e-mail: gulmonovamahbuba02@gmail.com

Annotatsiya. Stress bilan chaqirilgan o‘tkir oshqozon yarasi patogenezida mahalliy ishemiya, gipoksiya va oksidativ stress markaziy o‘rin egallaydi. So‘nggi yillarda bu jarayonlarning post-transkripsion boshqaruvida mikroRNK (miRNK) tizimi muhim ahamiyatga ega ekani ko‘rsatildi. Mazkur ishda miRNK biogenezining kalit fermentlari — Dicer va Drosha — ekspressiyasi stress omillari ta’sirida qanday o‘zgarishi bo‘yicha mavjud adabiyotlar tizimli ravishda tahlil qilindi. Tahlil natijalari gipoksiya va surunkali stressning bu fermentlarni bostirishini tasdiqlaydi, biroq aynan kalamush oshqozon shilliq qavatida stress yarasi modellarida ular o‘rganilmaganini ko‘rsatadi. Ishda ehtimoliy patogenetik zanjir farazi va uni tekshirish uchun eksperimental dizayn taklif etilgan.

Kalit so‘zlar: Dicer, Drosha, mikroRNK biogenezi, oshqozon shilliq qavati, stress yarasi, immobilizatsiya stressi, gipoksiya, kalamush.

KIRISH

Oshqozonning stress bilan bog‘liq o‘tkir shikastlanishlari klinik amaliyotda keng tarqalgan bo‘lib, og‘ir kasallar, jarrohlik va kuyish bemorlarida jiddiy asorat manbai hisoblanadi. Eksperimental sharoitda bu holat immobilizatsiya, suvga botirib immobilizatsiya qilish (water immersion-restraint stress, WIRS) va sovuq-immobilizatsiya modellari orqali qayta hosil qilinadi [9–11]. Ushbu modellarda shilliq qavat mikrosirkulyatsiyasining pasayishi, mahalliy gipoksiya, lipid peroksidatsiyasining kuchayishi hamda himoya tizimlari (NO, HO-1, COX) faoliyatining o‘zgarishi qayd etilgan [10, 11].

Hujayra darajasidagi javobning nozik sozlanishida mikroRNK (miRNK) lar muhim rol o‘ynaydi. miRNK biogenezi ikki bosqichli fermentativ jarayon bo‘lib, yadroda Drosha DGCR8 bilan birgalikda mikroprotsessor kompleksini hosil qilib pri-miRNK ni pre-miRNK ga aylantiradi, sitoplazmada esa Dicer pre-miRNK ni taxminan 22 nukleotidli yetuk miRNK gacha kesadi [1]. Shu bois bu ikki ferment butun miRNK tizimining «tor bo‘g‘ini» hisoblanadi: ularning ekspressiyasi o‘zgarganda yuzlab miRNK ning yetilishi bir vaqtning o‘zida siljiydi [2, 3].

Ishning maqsadi — adabiyotlar tahlili asosida stress bilan chaqirilgan oshqozon yarasi modellarida Dicer va Drosha genlari ekspressiyasi modulyatsiyasining ehtimoliy mexanizmlarini umumlashtirish, mavjud bilim bo‘shliqlarini aniqlash va keyingi eksperimental tekshiruv uchun ilmiy asoslangan farazni shakllantirish.

MATERIALLAR VA USULLAR

Tadqiqot narrativ (tavsifiy) adabiyotlar tahlili shaklida bajarildi. Qidiruv PubMed/MEDLINE, Europe PMC, Scopus va Google Scholar ma’lumotlar bazalarida 1998–2025-yillar oralig‘idagi nashrlar bo‘yicha o‘tkazildi. Qidiruv so‘rovlarida quyidagi kalit so‘zlar va ularning kombinatsiyalari qo‘llanildi: «Dicer», «Drosha», «microRNA biogenesis», «gastric mucosa», «stress-induced gastric ulcer», «restraint stress», «water immersion-restraint stress», «hypoxia».

Kiritish mezonlari: (a) eksperimental (in vivo yoki in vitro) hamda klinik asl tadqiqotlar va tizimli sharhlar; (b) Dicer va/yoki Drosha ekspressiyasi, yoxud oshqozon shilliq qavatining stress bilan bog‘liq shikastlanishi bo‘yicha aniq ma’lumot keltirilgan ishlar; (c) retsenziyalanadigan jurnallarda to‘liq matn bilan chop etilgan manbalar. Chiqarib tashlash mezonlari: retsenziyadan o‘tmagan preprintlar, konferensiya tezislari va bibliografik ma’lumotlari to‘liq bo‘lmagan nashrlar. Har bir manbaning haqiqiyligi DOI va PMID identifikatorlari orqali tekshirildi. Yakuniy tahlilga 11 ta asosiy manba kiritildi.

NATIJALAR

1. Dicer va Drosha — miRNK biogenezining cheklovchi bo‘g‘ini. Genetik nokaut hujayra liniyalarida o‘tkazilgan tadqiqot DROSHA yo‘qolganda kanonik miRNK ishlab chiqarilishi butunlay to‘xtashini ko‘rsatdi [2]. Endoteliy hujayralarida Dicer va Drosha ni

siRNK yordamida susaytirish miRNK profilini keskin o‘zgartirgan hamda proliferatsiya, migratsiya va angiogenez ko‘rsatkichlarini pasaytirgan [3]. Bu ma’lumotlar mazkur fermentlarning to‘qima reparatsiyasi va tomir tiklanishi jarayonlarida ham ishtirok etishini tasdiqlaydi.

2. Stress yarasining molekulyar sharoiti Dicer/Drosha ni bostiruvchi omillarni o‘z ichiga oladi. WIRS modelida kalamush oshqozon-ichak yo‘lida darhol javob beruvchi genlarning tez faollashuvi aniqlangan [10]. Xuddi shu modelda o‘tkazilgan qiyosiy proteomik tahlil 26 ta differensial ekspressiyalanuvchi oqsilni, jumladan energiya almashinuvi va hujayra o‘limi bilan bog‘liq oqsillarni aniqlagan [9]. Sovuq-immobilizatsiya modelida esa NO, HO-1 va COX-1/COX-2 tizimlarining o‘zgarishi hamda oksidativ zo‘riqishning kuchayishi ko‘rsatilgan [11]. Ya’ni model «gipoperfuziya → gipoksiya → oksidativ stress» zanjirini shakllantiradi.

3. Gipoksiya Drosha va Dicer ekspressiyasini bevosita pasaytiradi. Gipoksiya sharoitida ETS1/ELK1 transkripsiya omillari orqali DROSHA va DICER ekspressiyasi susayishi va bu miRNK yetilishining umumiy pasayishiga olib kelishi ko‘rsatilgan [4]. Mustaqil tadqiqotda gipoksiya DICER promotorini epigenetik (gistonlarning metillanishi) yo‘l bilan bostirishi aniqlangan [5]. Ikkala ish ham gipoksiyani miRNK biogenezi uchun kuchli manfiy tartibga soluvchi omil sifatida tavsiflaydi.

4. Surunkali stress in vivo sharoitda Dicer1 ekspressiyasini o‘zgartiradi. Surunkali stressga uchragan hayvonlar amigdalasida Dicer1 va miR-34 ekspressiyasining o‘zgarishi qayd etilgan [6]. Bu — organizm darajasidagi stress javobi miRNK biogenezi mashinasini modulyatsiya qilishining bevosita in vivo dalili bo‘lib, hozircha asosan nerv to‘qimasi uchun olingan.

5. Oshqozon epiteliysida Drosha holati patologik jarayon bilan bog‘liq. Oshqozon karsinomasining preneoplastik o‘choqlarida sitoplazmatik Drosha taqsimotining buzilishi va uning yo‘qolishi yomon prognoz bilan bog‘liqligi ko‘rsatilgan [7]. Boshqa tadqiqotda yadro Drosha si miR-622/miR-197 disregulyatsiyasi orqali hujayra invaziyasini kuchaytirishi aniqlangan [8]. Demak, oshqozon shilliq qavatida Drosha ning ham ekspressiya darajasi, ham subhujayraviy joylashuvi patologik o‘zgarishlarga sezgir.

6. Aniqlangan bilim bo‘shlig‘i. Tahlil qilingan manbalar orasida aynan stress bilan chaqirilgan o‘tkir oshqozon yarasi modellarida (immobilizatsiya, WIRS, sovuq-immobilizatsiya) kalamush shilliq qavatida Dicer va Drosha ekspressiyasini bevosita o‘lchagan nashr topilmadi. Mavjud dalillar bilvosita — o‘sma va nerv to‘qimasi modellaridan olingan.

MUHOKAMA

Yig‘ilgan dalillar quyidagi ishchi farazni shakllantirishga imkon beradi: stress → simpatoadrenal faollashuv va shilliq qavat mikrosirkulyatsiyasining pasayishi → mahalliy gipoksiya hamda oksidativ stress → ETS1/ELK1-ga bog‘liq transkripsion va epigenetik bostirilish → Drosha va Dicer mRNK/oqsil darajasining pasayishi → yetuk miRNK hovuzining umumiy kambag‘allashuvi → himoya va reparativ genlar (COX, HO-1, NOS, o‘sish omillari) post-transkripsion boshqaruvining izdan chiqishi → yara nuqsonining chuqurlashuvi va epitelizatsiyaning sekinlashuvi [3–5, 9–11].

Faraz bir qator cheklovlarga ega. Birinchidan, gipoksiya bilan Dicer/Drosha o‘rtasidagi bog‘liqlik asosan o‘sma hujayralarida ko‘rsatilgan [4, 5], shuning uchun uni normal oshqozon epiteliysiga ko‘chirish ehtiyotkorlikni talab qiladi. Ikkinchidan, stress modellarida javob vaqt bo‘yicha ikki fazali bo‘lishi mumkin — o‘tkir bosqichda pasayish, reparatsiya bosqichida esa kompensator ortish. Uchinchidan, Drosha uchun umumiy ekspressiya darajasidan tashqari subhujayraviy joylashuv ham ma’lumot beradi [7, 8], shu bois faqat qRT-PCR bilan cheklanish yetarli emas.

Shundan kelib chiqib, keyingi eksperimental tadqiqot uchun quyidagilar tavsiya etiladi: (1) kamida uchta o‘tkir vaqt nuqtasi (3, 6 va 24 soat) hamda tiklanish nuqtasi (72 soat) bo‘yicha dinamik kuzatuv; (2) Dicer1 va Drosha mRNK darajasini qRT-PCR bilan kamida ikkita referens gen (masalan, Rpl13a va Hprt1) asosida normallashtirish; (3) oqsil darajasini Western-blot bilan baholash; (4) immunogistokimyoviy usulda Drosha ning yadro/sitoplazma taqsimotini aniqlash; (5) yara indeksi va gistologik shikastlanish balli bilan korrelyatsion tahlil; (6) nazorat ko‘rsatkichlari sifatida HIF-1α hamda oksidativ stress markerlari (MDA, SOD) ni parallel o‘lchash.

XULOSA

1. Dicer va Drosha miRNK biogenezining cheklovchi bo‘g‘ini bo‘lib, ularning ekspressiyasidagi o‘zgarish butun miRNK profilini siljitadi [1–3].

2. Stress bilan chaqirilgan oshqozon yarasi modellarining patogenetik sharoiti — ishemiya, gipoksiya va oksidativ stress — adabiyotlarda Dicer va Drosha ni bostiruvchi omillar sifatida tavsiflangan [4, 5, 9–11].

3. Ayni paytda bu modellarda kalamush oshqozon shilliq qavatida Dicer va Drosha ekspressiyasi bevosita o‘rganilmagan; mazkur holat tanlangan yo‘nalishning ilmiy yangiligini belgilaydi.

4. Taklif etilgan dizayn (vaqt dinamikasi, qRT-PCR, Western-blot va immunogistokimyo kombinatsiyasi) ushbu bo‘shliqni to‘ldirish va stress gastropatiyasining post-transkripsion mexanizmlarini ochish imkonini beradi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Ha M., Kim V.N. Regulation of microRNA biogenesis // Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2014. – Vol. 15, No. 8. – P. 509–524. doi:10.1038/nrm3838

2. Kim Y.K., Kim B., Kim V.N. Re-evaluation of the roles of DROSHA, Exportin 5, and DICER in microRNA biogenesis // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. – 2016. – Vol. 113, No. 13. – P. E1881–E1889. doi:10.1073/pnas.1602532113

3. Kuehbacher A., Urbich C., Zeiher A.M., Dimmeler S. Role of Dicer and Drosha for endothelial microRNA expression and angiogenesis // Circulation Research. – 2007. – Vol. 101, No. 1. – P. 59–68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.153916

4. Rupaimoole R., Wu S.Y., Pradeep S. [et al.]. Hypoxia-mediated downregulation of miRNA biogenesis promotes tumour progression // Nature Communications. – 2014. – Vol. 5. – Art. 5202. doi:10.1038/ncomms6202

5. van den Beucken T., Koch E., Chu K. [et al.]. Hypoxia promotes stem cell phenotypes and poor prognosis through epigenetic regulation of DICER // Nature Communications. – 2014. – Vol. 5. – Art. 5203. doi:10.1038/ncomms6203

6. Haramati S., Navon I., Issler O. [et al.]. MicroRNA as repressors of stress-induced anxiety: the case of amygdalar miR-34 // The Journal of Neuroscience. – 2011. – Vol. 31, No. 40. – P. 14191–14203. doi:10.1523/JNEUROSCI.1673-11.2011

7. Zhang H., Hou Y., Xu L. [et al.]. Cytoplasmic Drosha is aberrant in precancerous lesions of gastric carcinoma and its loss predicts worse outcome for gastric cancer patients // Digestive Diseases and Sciences. – 2016. – Vol. 61, No. 4. – P. 1080–1090. doi:10.1007/s10620-015-3986-0

8. Xu L., Hou Y., Tu G. [et al.]. Nuclear Drosha enhances cell invasion via an EGFR-ERK1/2-MMP7 signaling pathway induced by dysregulated miRNA-622/197 and their targets LAMC2 and CD82 in gastric cancer // Cell Death & Disease. – 2017. – Vol. 8, No. 3. – Art. e2642. doi:10.1038/cddis.2017.5

9. Zhou Z.R., Huang P., Song G.H. [et al.]. Comparative proteomic analysis of rats subjected to water immersion and restraint stress as an insight into gastric ulcers // Molecular Medicine Reports. – 2017. – Vol. 16, No. 4. – P. 5425–5433. doi:10.3892/mmr.2017.7241

10. Ueyama T., Saika M., Koreeda C., Senba E. Water immersion-restraint stress induces expression of immediate-early genes in gastrointestinal tract of rats // American Journal of Physiology. – 1998. – Vol. 275, No. 2. – P. G287–G295. doi:10.1152/ajpgi.1998.275.2.G287

11. Morsy M.A., Heeba G.H., Abdelwahab S.A., Rofaeil R.R. Protective effects of nebivolol against cold restraint stress-induced gastric ulcer in rats: role of NO, HO-1, and COX-1,2 // Nitric Oxide. – 2012. – Vol. 27, No. 2. – P. 117–122. doi:10.1016/j.niox.2012.06.001