GEPATIT B VIRUSINING O'SMA KASALLIKLARI RIVOJLANISHIDAGI ROLI

Gulbahor E. Raxmonova — *TDTU Tibbiy radiologiya kafedrasi professori.*

Karima Abdurahmonova — *TDTU Mikrobiologiya, virusologiya va immunologiya kafedrasi assistenti.*

Quvonchbek Xushboqov — *Toshkent tibbiyot akademiyasi Tibbiy radiologiya yo‘nalishi magistranti.*

Elmurodov Azizbek Samariddin o’g’li- *talaba TDTU davolash fakulteti*

ANNOTATSIYA

Gepatit B virusi (GBV) dunyo bo'ylab surunkali jigar kasalliklarining asosiy sabablaridan biri bo'lib, jigarxujayra karsinomasi (JXK) rivojlanishida hal qiluvchi rol o'ynaydi. Mazkur adabiyotlar tahlili GBV ning onkogen mexanizmlarini qamrab oladi: HBx oqsilining ko'plab signal yo'llariga ta'siri va epigenetik o'zgarishlar, viral DNKning xost genomiga integratsiyasi, immunologik charchash va oksidativ stress. ***JSST 2026-yilgi ma'lumotlariga ko'ra, 240 million kishi surunkali GBV infeksiyasi*** bilan yashaydi va har yili 1,3 million kishi virus bilan bog'liq asoratlardan vafot etmoqda. JXK barcha jigar saraton holatlarining 50–80% ini tashkil etib, GBV bu kasallikning bosh etiologik omili hisoblanadi. Maqolada zamonaviy antiviral terapiya – nukleozid/nukleotid analoglar (entekavir, tenofovir) va pegillangan interferon – va ularning JXK oldini olishdagi roli muhokama qilinadi. Xulosa qismida GBV bilan bog'liq o'sma kasalliklarining erta tashxisi va davolashda yangi yondashuvlar belgilanadi.

Kalit so’zlar *:Hepatitis B virus, jigar saratoni, Hepatocellular carcinoma, onkogenez, surunkali gepatit, sirroz, virusli gepatit, karsinogenez, DNK mutatsiyasi, HBV infeksiyasi, malign o‘sma, gepatologiya, onkologiya, vaksinatsiya.*

РОЛЬ ВИРУСА ГЕПАТИТА В В РАЗВИТИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гульбахор Э. Рахмонова — *профессор кафедры медицинской радиологии Ташкентской медицинской академии.*

Карима Абдурахмонова — *ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Ташкентской медицинской академии.*

Кувончбек Хушбоков — *магистрант направления медицинской радиологии Ташкентской медицинской академии.*

Элмуродов Азизбек Самариддин угли — *студент лечебного факультета ТГМУ*

АННОТАЦИЯ

Вирус гепатита В (ВГБ) является одной из ведущих причин хронических заболеваний печени и играет ключевую роль в развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В данном обзоре рассматриваются онкогенные механизмы ВГБ, включая воздействие белка HBx на сигнальные пути клеток и эпигенетические изменения, интеграцию вирусной ДНК в геном хозяина, истощение иммунной системы и окислительный стресс. По данным ВОЗ 2024 года, 240 миллионов человек живут с хронической инфекцией ВГБ, и ежегодно 1,3 миллиона умирают от цирроза и рака печени. ГЦК составляет 50–80% случаев первичного рака печени, а ВГБ является главным этиологическим фактором. Обсуждаются современные схемы лечения – нуклеозидные/нуклеотидные аналоги (энтекавир, тенофовир) и пегилированный интерферон – их роль в профилактике ГЦК и перспективы функционального излечения.

Ключевые слова: *вирус гепатита В, рак печени, гепатоцеллюлярная карцинома, онкогенез, хронический гепатит, цирроз, вирусный гепатит, канцерогенез, мутация ДНК, HBV-инфекция, злокачественная опухоль, гепатология, онкология, вакцинация*

ROLE OF HEPATITIS B VIRUS IN THE DEVELOPMENT OF NEOPLASTIC DISEASES

Gulbahor E. Rakhmonova-*Professor of the Department of Medical Radiology, Tashkent Medical Academy.*

Karima Abdurahmonova – *Assistant of the Department of Microbiology, Virology, and Immunology, Tashkent Medical Academy*.

Quvonchbek Khushboqov – *Master's student in Medical Radiology, Tashkent Medical Academy.*

Elmurodov Azizbek Samariddin o‘g‘li — *Student of the Faculty of General Medicine, TDTU*

ANNOTATION

Hepatitis B virus (HBV) is one of the leading causes of chronic liver disease worldwide, playing a crucial role in hepatocellular carcinoma (HCC) development. This literature review covers HBV oncogenic mechanisms including HBx protein's interference with multiple signaling pathways and epigenetic modifications, viral DNA integration into the host genome, immune exhaustion, and oxidative stress. According to 2024 WHO data, 240 million people live with chronic HBV infection and 1.3 million die annually from virus-related complications. HCC accounts for 50–80% of all liver cancer cases globally, with HBV being the primary etiological factor. The article discusses modern antiviral therapy – nucleoside/nucleotide analogues (entecavir, tenofovir) and pegylated interferon – their role in HCC prevention and prospects for functional cure.

Keywords: *Hepatitis B virus, liver cancer, Hepatocellular carcinoma, oncogenesis, chronic hepatitis, cirrhosis, viral hepatitis, carcinogenesis, DNA mutation, HBV infection, malignant tumor, hepatology, oncology, vaccination*.

Gepatit B virusi (GBV) insoniyat sog'lig'iga tahdid solayotgan eng xavfli infeksion omillardan biri bo'lib, jigar karsinogenezida markaziy o'rin tutadi. Keyingi o'n yilliklarda gepatologiya sohasidagi ulkan yutuqlarga qaramay, GBV bilan bog'liq o'sma kasalliklari – ayniqsa jigarxujayra karsinomasi (JXK) – dunyo bo'ylab o'lim-yo'limning asosiy sabablaridan biri bo'lib qolmoqda. Bu mavzuning dolzarbligi nafaqat tibbiy, balki ijtimoiy va iqtisodiy jihatlarni ham qamrab oladi.Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) 2026-yilgi global gepatit hisobotiga ko'ra, 2024-yilda dunyo bo'ylab 240 million kishi surunkali GBV infeksiyasi bilan yashaydi – bu global aholining 2,9% ini tashkil etadi **[1] .**Har kuni 6000 dan ortiq kishi yangi gepatit infeksiyasiga chalinmoqda. 2022-yilda gepatit B va C dan birgalikda taxminan 1,3 million kishi halok bo'ldi, ya'ni kuniga 3500 o'lim ro'y berdi**[2] .**2019-yildagi ma'lumotlarga ko'ra, surunkali GBV infeksiyasining jahon miqyosida umumiy prevalensi 4,1% ga to'g'ri kelgan va bu 316 million kishiga teng. 1990-yildan 2019-yilga qadap ushbu ko'rsatkich 31,3% ga kamaygan. Bolalar orasida esa (5 yoshdan kichiklar) GBV tarqalishi 76,8% ga pasaygan – bu vaksina dasturlarining muhim muvaffaqiyatidir **[3].** GBV bilan bog'liq jigar sarosi va sirrozdan 2019-yilda jami 820 000 kishi vafot etdi. GBV infeksiyasi global miqyosda sirrozning asosiy sababi bo'lib, 2019-yilda GBV bilan bog'liq sirrozdan 331 000, jigar saratonidan 192 000 o'lim ro'y berdi (2010-yildagi 156 000 dan oshdi) **[4].** Jigarxujayra karsinomasi (JXK) dunyo bo'ylab oltinchi o'rinda turuvchi saraton turi bo'lib, saraton bilan bog'liq o'limlar orasida to'rtinchi o'rinni egallaydi. 2018-yilda yiliga 841 000 dan ortiq yangi holat va 781 000 dan ortiq o'lim qayd etilgan**[5] .**Dunyo bo'ylab JXK holatlarining 50–80% i GBV infeksiyasidan kelib chiqadi. Ayniqsa Afrika va Sharqiy Osiyo mintaqalarida GBV asosiy etiologik omil hisoblanadi; G'arbiy Yevropa va Shimoliy Amerikada esa Gepatit C virusi ustunlik qiladi. Butun dunyo bo'yicha GBV virus bilan bog'liq JXK holatlarining 80% ini tashkil etadi **[6].** Yiliga 1,5 million dan ortiq oldini olish mumkin bo'lgan yangi GBV infeksiya holatlari ro'y bermoqda. Global miqyosda atigi 14% (taxminan 36 ta davlat – 257 million ichidan) tashxis olgan. Ulardan faqat 7 million kishi (3%) antiviral davolanish qabul

qilmoqda **[7.]** Markaziy Osiyo, jumladan O'zbekiston GBV prevalensi o'rtacha-yuqori hisoblangan mintaqaga kiradi. Mintaqadagi surunkali GBV ko'rsatkichi 3–5% atrofida deb baholanadi. Perinatal va erta bolalik davrida yuqish holatlari keng tarqalgan bo'lib, bu 90% dan yuqori surunkalilik darajasiga olib keladi. Tug'ilganda vaksina qilish dasturlari kengaytirilgan bo'lsa-da, davolanish qamrovi hali yetarli emas. GBV bilan bog'liq JXK bemorlarining aksariyati kech bosqichda tashxis oladi, bu esa davolash imkoniyatlarini keskin cheklaydi.Ushbu adabiyotlar tahlilining asosiy maqsadi – GBV infeksiyasining jigar o'sma kasalliklarini rivojlantirishdagi molekulyar, immunologik va epigenetik mexanizmlarini PubMed va Google Scholar ma'lumotlar bazalarida 2019–2024-yillarda nashr etilgan ilmiy maqolalar asosida tizimli tahlil qilishdir.Vazifalarga quyidagilar kiradi: HBV tuzilishi va replikatsiya tsiklini tavsiflash;HBx oqsilining karsinogen roli mexanizmlarini bayon etish; DNK integratsiyasi va inserttsion mutagenezni tushuntirish;Immunologik omillar – T-hujayra charchashi va immun boshqaruvning buzilishini ko'rib chiqish; Zamonaviy davolash usullarini va ularning JXK oldini olishdagi rolini tahlil qilish.

Gepatit B virusi (GBV) Hepadnaviridae oilasiga mansub qisman ikki zanjirli DNK virusdir. Virion tashqi qobig'i (HBsAg – surface antigen), ichki nukleokapsis (HBcAg – core antigen) va geterodimerik polimeraz fermentidan iborat. Viral genom 3,2 kb li bo'lib, to'rtta asosiy ochiq o'qish ramkasini (ORF) o'z ichiga oladi: S (surface), C (core), P (polymerase) va X geni. X oqsili (HBx) 154 aminokislotadan iborat 17 kDa li protein bo'lib, uning aminokislota ketma-ketligi boshqa ma'lum proteinlardan farq qiladi – bu unga o'ziga xos funksional xususiyatlar beradi **[11].** GBV hujayraga kirishi NTCP (sodium taurocholate co-transporting polypeptide) retseptori orqali amalga oshiriladi. Hujayra ichida viral DNK kovalent yopiq dumaloq DNKga (cccDNA) aylanadi va yadro minixromosomasini tashkil etadi – bu viral persistensiyaning asosi hisoblanadi. cccDNA jigar hujayralarida juda uzoq muddatga saqlanishi mumkin va GBV ni to'liq davolanishidagi asosiy molekulyar to'siq bo'lib turadi **[8].**

Surunkali GBV infeksiyasi bir necha klinik bosqichdan o'tadi va bu bosqichlar JXK rivojlanish xavfini belgilashda muhim: Immun tolerantlik: Yuqori viremiya, yuqori HBsAg va HBeAg, normal ALT. Jigar yallig'lanishi yo'q, lekin virus intensiv ko'payadi. Immun faol bosqich: CD8+ T-hujayra javobining kuchayishi bilan ALT oshadi, jigar shikastlanadi. Bu bosqichda onkogen mutatsiyalarning to'planishi boshlanadi. Immun inaktiv tashuvchilik: HBeAg yo'qolishi, anti-HBe paydo bo'lishi, past viremiya – nisbatan tinch bosqich. Immun reaktiv bosqich (HBeAg-manfiy gepatit): Surunkali gepatit progressiyasi, jigar fibrozi, sirrozga o'tish va JXK xavfi. Immun charchash: Adaptiv immunitet progressiv susayadi, o'sma hujayralar nazoratdan chiqadi.Bu bosqichlarda jigar hujayralari takroriy nekroz-yallig'lanish-regeneratsiya tsiklidan o'tadi. Ushbu to'xtovsiz proliferatsiya epigenetik o'zgarishlar, onkogen mutatsiyalar va telomer qisqarishining to'planishiga – genomik beqarorlikka olib keladi **[9].**HBV genomi kodlovchi barcha oqsillar ichida HBx virusi tomonidan kodlanadigan va jigar karsinogenezida eng ko'p o'rganilgan regulyator protein hisoblanadi. HBx oqsili ko'p funksiyali bo'lib, u deyarli barcha hujayra signal yo'llariga ta'sir qiladi **[8] [10].** Wnt/β-katenin yo'lining faollashuvi: HBx oqsili β-katenin proteinini stabillashtiradi. Bu esa hujayra proliferatsiyasini rag'batlantiruvchi genlar (MYC, CCND1) ekspressiyasini kuchaytiradi va jigar saraton hujayralarining kontrolsiz bo'linishiga yo'l ochadi **[8] .**PI3K/AKT/mTOR yo'li: HBx ushbu yo'lni faollashtirish orqali hujayra o'sishi, omon qolishi va metabolizmini tartibga soladi. Bundan tashqari, AKT/GSK-3b yo'li orqali Snail proteinini stabillashtiradi – bu epitelial-mezenhimal o'tishni (EMT) rag'batlantiradi va saraton hujayralarining migratsiyasini kuchaytiradi **[8].** p53 tumor suppressor genining inaktivatsiyasi: HBx p53 bilan bevosita o'zaro ta'sir qilib, uning DNK ta'miriy funksiyasini va apoptoz yo'llarini bloklaydi. Bu holat DNK shikastlanishlarining to'planishiga va genomik beqarorlikka olib keladi **[11].** STAT3 va NF-κB yo'llari: HBx ushbu transkripsion faktorlarni faollashtiradi. NF-κB yallig'lanish tsitokinslarini (TNF-α, IL-6) rag'batlantiradi; STAT3 esa o'sma hujayralarining proliferatsiyasi va apoptozga chidamliligini kuchaytiradi **[8]**

.Epitelial-mezenhimal o'tish (EMT) va metastaz: HBx STAT5b va c-Src proto-onkogenlarini faollashtirish orqali saraton hujayralari harakatchanligini oshiradi. HBx vimentin ekspressiyasini oshiradi; E-kadherinni esa epigenetik jihatdan bostiradi – bu saraton hujayralarining invaziyasini belgilovchi asosiy o'zgarishlar **[8].** Mitokondrial funktsiya buzilishi va oksidativ stress: HBx mitokondriyal membrana potentsialini pasaytiradi, mitokondriyal kalsiy darajasini oshiradi, bu esa reaktiv kislorod turlarini (ROS) ko'paytiradi. ROS DNK mutatsiyalarini rag'batlantirib, jigar karsinogenezini tezlashtiradi **[12] .**HBV DNKsining hujayra genomiga integratsiyasi viral replikatsiya tsiklining tasodifiy hodisasi bo'lib, infeksiyalangan hepatotsitlarning 1% dan kamrog'ida sodir bo'ladi. Biroq GBV bilan bog'liq JXK ning taxminan 90% ida HBV DNKsi hujayra genomida aniqlanadi va bu eng keng tarqalgan somatik mutatsiya hisoblanadi **[13] .**"Cis" effekti – inserttsion mutagenez: HBV DNKsi integratsiya joyidagi va unga yaqin genlarda ekspressiyani o'zgartiradi. Bu onkogenlarning aktivatsiyasi, tumor suppressor genlarning inaktivatsiyasi yoki chimeric/qisqartirilgan transkriptlarning hosil bo'lishiga olib kelishi mumkin **[14].** "Trans" effekti – HBV genomining o'zgarishi: Integratsiyadan so'ng hosil bo'lgan HBsAg ning qisqartirilgan yoki mutant shakllari onkogen aktivlikka ega bo'lishi mumkin; bu esa jigar hujayralarida endoplazmatik retikulum stressini keltirib chiqaradi **[15].** TERT va MLL4 – integratsiya "issiq nuqtalari": GBV eng tez-tez TERT (telomeraz teskari transkriptaza) va MLL4/KMT2B (giston metiltransferaza) genlariga integratsiya bo'ladi. TERT ga integratsiya telomeraz faolligini oshiradi – bu hujayra o'lmasizligini ta'minlaydi. MLL4 ga integratsiya N'-terminal qisqartirilgan MLL4 va/yoki HBV-MLL4 chimeric transkriptlarini hosil qiladi va epigenetik tartibsizlikka olib keladi **[13].** Genomik beqarorlik: HBV DNK integratsiyasi nafaqat integratsiya joyida, balki xromosomaning keng hududlarida o'zgarishlarga – xromosomal aberratsiyalarga olib kelishi ko'rsatilgan. Bu saraton mutatsiyalarining butun genomda tarqalishini osonlashtiradi **[14].** Dastlabki integratsion hodisalar: So'nggi tadqiqotlar GBV va uning yaqin qarindoshi olmaxon gepatit virusining hepatotsitga kirganidan daqiqalar ichida genomga integratsiya

bo'lishini isbotlagan. Bu GBV ning darhol oksidativ DNK shikastlanishini keltirib chiqarishi va ikki zanjirli DNK ta'mirlanish mexanizmini "o'g'irlash" orqali integratsiyani amalga oshirishini ko'rsatadi **[16].** cccDNA – kovalent yopiq dumaloq DNK – GBV infeksiyasining persistensiyasi va davolashga chidamligining asosi hisoblanadi. Bu struktura jigar yadrosida minixromosoma shaklida saqlanib, viral transkripsiyaning matritsasi bo'lib xizmat qiladi **[8] .**HDAC1, HDAC3 va PRMT1 kabi giston modifikatsiyalovchi fermentlar cccDNA transkripsiyasini epigenetik jihatdan bostirishi mumkin. Boshqa tomondan, KDM7A va KAT2A cccDNA transkripsion aktivatsiyasini rag'batlantiradi. HBx oqsili cccDNA transkripsion boshqaruvida ham bevosita ishtirok etadi **[17].** HBV JXK rivojlanishidagi epigenetik mexanizmlarga quyidagilar kiradi: DNK metillanishi – tumor suppressor genlarni bostirish; giston modifikatsiyalari – gen ekspressiyasini o'zgartirish; mikroRNK ning tartibsizlanishi – karsinogenezga yordam beruvchi yoki uni tormozlovchi ta'sir. HBx ushbu epigenetik jarayonlarning barchasida faol qatnashadi **[12].** Surunkali GBV infeksiyasida T-hujayra charchashi (T cell exhaustion) immunopatogenezning markaziy hodisasi hisoblanadi. Ushbu holat surunkali infeksiyada kuzatiladigan doimiy yuqori antigen ta'siri natijasida yuzaga keladi **[18] .**Surunkali GBV infeksiyasida CD8+ T hujayralar charchashiga olib keluvchi asosiy mexanizmlar: (1) doimiy yuqori viremiya va antigen darajalari; (2) IL-10 va TGF-β kabi suppressiv sitokinlar; (3) dendritik hujayralar va T-regulyator hujayralar (Treg) ta'siri. Charchagan T hujayralar o'lim retseptorlarining oshishi sababli apoptozga moyil bo'ladi **[19].** Gumoral immunitetda ham buzilish kuzatiladi: HBV o'ta ko'p miqdorda sub-viral zarralarni ishlab chiqaradi – ular infeksion virionlarni neytrallashga mo'ljallangan antitelalarni "to'sib" qo'yadi. Bu tizim antiteloga asoslangan neytralizatsiyani samarasiz qiladi **[20] .**Surunkali yallig'lanish mikromukhiti: TNF-α, IL-6, IL-1β kabi sitokinlar bilan to'yingan surunkali yallig'lanish oksidativ stress, mitogenik signallar va antiapoptotik yo'llarni faollashtiradi. Treg hujayralarining rekrutlanishi o'sma nazoratini zaiflashtirib, saraton hujayralarining immundan qochishini osonlashtiradi **[9].** GBV bilan bog'liq

JXK rivojlanishi odatda quyidagi ketma-ketlikda kechadi: o'tkir infeksiya → surunkali gepatit → jigar fibrozi → siroz → jigar saratoni. Bu jarayon ko'pincha 20–40 yil davom etadi, biroq ayrim hollarda sirrozsiz ham JXK rivojlanishi mumkin – bu HBV ning to'g'ridan-to'g'ri karsinogen ta'sirini ko'rsatadi.Surunkali GBV infeksiyasi bo'lgan bemorlarning 20–30% ida siroz va jigar saraton kabi asoratlar rivojlanadi. Siroz bosqichidagi GBV bemorlarda 15–25% i siroz yoki jigar saratonidan halok bo'ladi **[21].** Erkaklar orasida GBV bilan bog'liq JXK aniq ustunlik qiladi. Tadqiqotlar ko'rsatishicha, androgen jinsiy gormon virus replikatsiyasini rag'batlantirib, aynan erkak bemorlarda onkogenlarni preferensial ravishda faollashtiradi – JXK ning jins tomonidan farqlangan patogenezini tushuntiradi **[15].** ABSh FDA surunkali gepatit B ni davolash uchun 7 ta preparatni tasdiqlagan: interferon-alfa, pegillangan interferon-alfa, uchta nukleozid analogi (lamivudin, entekavir, telbivudin) va ikki nukleotid analogi (adefovir dipivoksil va tenofovir dizoproksil fumarat). HBV DNK polimeraza ushbu preparatlarning bosh nishoni hisoblanadi **[22].** Hozirgi kunda JSST ko'rsatmalariga muvofiq birinchi qatorda tavsiya etiluvchi preparatlar: Tenofovir dizoproksil fumarat (TDF), Tenofovir alafenamid (TAF) va Entekavir (ETV). Bu preparatlar yuqori antiviral samaradorlik, rezistentlikka yuqori genetik to'siq va yaxshi tolerabellikka ega **[23] .**Nukleozid/nukleotid analoglar (NA) ning JXK oldini olishdagi roli: NA terapiyasi viral supressiyani ta'minlash orqali jigar yallig'lanishini va fibrogenezni kamaytiradi. Entekavir va tenofovir bilan davolash JXK xavfini kamaytirishda samarali ekanligi ko'p martalik kohort tadqiqotlarida tasdiqlangan **[24].** Biroq NA terapiyasining cheklovi ham mavjud: dori to'xtatilganda viral rebound aksariyat hollarda ro'y beradi; anti-HBs serokonversiyasi atigi 5% dan kam bemorlarda kuzatiladi. Shu sababli NA terapiyasi aksariyat bemorlarda umrbod davom ettirilishi kerak **[25].** Pegillangan interferon (PEG-IFN): PEG-IFN terapiyasi odatda 48 hafta davom etadi. HBsAg yo'qolish ehtimoli (funksional davolanish) PEG-IFN bilan 5% gacha yetadi. PEG-IFN immun modulyatsiya mexanizmi orqali HBV spetsifik T-hujayra javobini tiklashi mumkin – bu NA terapiyasidan farqli kuchli tomoni **[26].**

Tenofovir va Entekavir taqqoslashi: Jigar rezeksiyasidan keyin TDF yoki ETV bilan davolash bevosita o'sma qaytishisiz yashash va umumiy yashash ko'rsatkichlarini sezilarli yaxshilashi 2023-yilgi JAMA Network Open'dagi katta kohort tadqiqotida ko'rsatilgan **[28].** Yangi davolash yo'nalishlari: Hozirda klinik sinovlarda quyidagi yangi preparatlar o'rganilmoqda: kirish inhibitorlari (entry inhibitors), kapside yig'ilish modulyatorlari (CAM), RNK interferensiya molekulalari (siRNA). Kombinatsiyalangan terapiya – turli mexanizmlarga ega preparatlarni birlashtirish – "funksional davolanish"ga erishish maqsadini ko'zlaydi **[25]** GBV vaksinasi – jigar saratoniga qarshi birinchi samarali profilaktik vaksina hisoblanadi. Tug'ilgandan boshlab universal vaksinatsiya o'tkazish bolalarda GBV prevalensini 76,8% ga kamaytirdi **[3].** JSST 2016-yildan 2030-yilgacha yangi GBV tashxislarini 90% ga kamaytirish, antiviral davolash qamrovini 80% ga etkazish va GBV bilan bog'liq o'lim-yo'limni 65% ga kamaytirish maqsadlarini belgilagan **[7].** Biroq 2022-yilda tug'ilgan paytda vaksinatsiya qilish darajasi global miqyosda atigi 45% ni tashkil etdi – Afrika mintaqasida bu ko'rsatkich 18% bilan eng past **[23].**

Ushbu adabiyotlar tahlili asosida quyidagi muhim xulosalar chiqarish mumkin. GBV dunyo bo'ylab jigar saratonining bosh sababi bo'lib qolmoqda: 2024-yilda 240 million kishi surunkali GBV bilan yashaydi va har yili 1,3 million kishi virus asoratlaridan vafot etmoqda. HBx onkoproteini Wnt/β-katenin, PI3K/AKT/mTOR, NF-κB, STAT3 kabi ko'plab signal yo'llarini tartibsizlashtiradi, p53 tumor suppressor funksiyasini bloklaydi va EMT ni rag'batlantiradi – bu JXK rivojlanishining asosiy molekulyar mexanizmi. HBV DNKsining xost genomiga integratsiyasi – ayniqsa TERT va MLL4 "issiq nuqta"lariga – inserttsion mutagenez va genomik beqarorlikni keltirib chiqaradi, karsinogenezni ilk bosqichdan boshlab rag'batlantiradi.cccDNA ning epigenetik tartibga solinishi va HBx oqsilining giston modifikatsiyalariga ta'siri virus persistensiyasi va karsinogenezining asosida yotadi – bu GBV ni to'liq davolanishidagi asosiy molekulyar to'siqdir. T-hujayra charchashi va immun boshqaruvning progressiv susayishi surunkali GBV infeksiyasida o'sma nazoratini zaiflashtirib, malign transformatsiyaga yo'l ochadi. Entekavir va tenofovir

bilan antiviral terapiya JXK xavfini sezilarli kamaytiradi, biroq aksariyat bemorlar umrbod davolanish zarur, chunki dori to'xtatilganda viral rebound kuzatiladi. GBV vaksinasi jigar saratoniga qarshi samarali profilaktik vosita bo'lib, universal tug'ilish vaktsinasiyasi JXK epidemiologiyasini o'zgartirishi mumkin – lekin global qamrov (45%) hali yetarli emas. Yangi davolash yo'nalishlari – kirish inhibitorlari, CAM, siRNA va kombinatsiyalangan terapiya – "funksional davolanish"ga erishish va GBV bilan bog'liq JXK yukini yanada kamaytirish imkonini berishi mumkin. GBV bilan bog'liq JXK ni erta aniqlash – ayniqsa HBV DNK integratsiyasiga asoslangan yangi biomarkerlar va kuzatuv dasturlari orqali – klinik natijalarni yaxshilashning asosiy ustuvorligi bo'lib qolmoqda.

ADABIYOTLAR

[1] World Health Organization. Global Hepatitis Report 2026. WHO, Geneva, 2026. https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hepatitis/reports/global-hepatitis-report-2026

[2] World Health Organization. Hepatitis Global Data and Statistics, 2022. https://www.who.int/data/gho/data/themes/chronic-viral-hepatitis

[3] GBD 2019 Hepatitis B Collaborators. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(9):796-829. doi:10.1016/S2468-1253(22)00124-8

[4] Razavi H et al. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023;20(9):562-579. doi:10.1038/s41575-023-00760-9

[5] Wong GLH, Chan HLY. Secondary prevention for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: are all the nucleos(t)ide analogues the same? Hepatol Int. 2020;14(5):693-701. doi:10.1007/s12072-020-10077-3

[6] Petruzziello A. Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) and Hepatitis C Virus (HCV) Related Hepatocellular Carcinoma. Open Virol J. 2018;12:26-32. doi:10.2174/1874357901812010026

[7] Al-Busafi SA, Alwassief A. Global Perspectives on the Hepatitis B Vaccination: Challenges, Achievements, and the Road to Elimination by 2030. Vaccines (Basel). 2024;12(3):288. doi:10.3390/vaccines12030288

[8] Sivasudhan E, Blake N, Lu Z, Meng J, Rong R. Hepatitis B Viral Protein HBx and the Molecular Mechanisms Modulating the Hallmarks of Hepatocellular Carcinoma: A Comprehensive Review. Cells. 2022;11(4):741. doi:10.3390/cells11040741

[9] Guo Y, Feng X, Jiang Y et al. HBV-Induced Immune Imbalance in the Development of HCC. Front Immunol. 2019;10:2048. doi:10.3389/fimmu.2019.02048

[10] Yeh TS, Chen CL, Huang SF. HBeAg and its Precursors in the Pathway to Hepatocellular Carcinoma. Viruses. 2023;15(4):857. doi:10.3390/v15040857

[11] Hassan Z et al. The oncogenic role of hepatitis B virus X gene in hepatocarcinogenesis: recent updates. Front Oncol. 2024;14:1360655. doi:10.3389/fonc.2024.1360655

[12] Lefeuvre C, Le Guillou-Guillemette H, Ducancelle A. A Pleiotropic Role of the Hepatitis B Virus Core Protein in Hepatocarcinogenesis. Int J Mol Sci. 2021;22(24):13651. doi:10.3390/ijms222413651

[13] Yeh SH, Li CL, Lin YY et al. Hepatitis B Virus DNA Integration Drives Carcinogenesis and Provides a New Biomarker for HBV-related HCC. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2023;15(4):921-929. doi:10.1016/j.jcmgh.2023.01.001

[14] Rinaldi L et al. Hepatitis B virus DNA integration as a novel biomarker of HBV-mediated pathogenetic properties and a barrier to the current strategies for HBV cure. Front Microbiol. 2022;13:972687. doi:10.3389/fmicb.2022.972687

[15] Yip TC et al. Unique Features of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma in Pathogenesis and Clinical Significance. Hepatol Int. 2021;15(3):517-529. doi:10.1007/s12072-021-10170-1

[16] Michalak TI. The Initial Hepatitis B Virus-Hepatocyte Genomic Integrations and Their Role in Hepatocellular Oncogenesis. Int J Mol Sci. 2023;24(19):14849. doi:10.3390/ijms241914849

[17] Guo J et al. Epigenetic modification of hepatitis B virus infection and related hepatocellular carcinoma. Virulence. 2024;15(1):2421231. doi:10.1080/21505594.2024.2421231

[18] Rivino L, Bertoletti A. T-cell exhaustion in chronic hepatitis B infection: current knowledge and clinical significance. Cell Mol Immunol. 2015;12(3):294-302. doi:10.1038/cmi.2015.08

[19] Lan T et al. Role of Immune Cells in Patients with Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. Cancers (Basel). 2021;13(16):3987. doi:10.3390/cancers13163987

[20] Rehermann B, Thimme R. Immune Evasion Strategies during Chronic Hepatitis B and C Virus Infection. Gastroenterology. 2019;156(2):323-338. doi:10.1053/j.gastro.2018.10.033

[21] Ott JJ et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine. 2012;30(12):2212-2219.

[22] Vigano M et al. Antiviral Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infections. Viruses. 2011;3(7):1258-1279. PMC3185710. doi:10.3390/v3071258

[23] WHO. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Care and Treatment for People with Chronic Hepatitis B Infection. Geneva: WHO; 2024. PMC11462912

[24] Di Bisceglie AM. Update Treatment for HBV Infection and Persistent Risk for Hepatocellular Carcinoma: Prospect for an HBV Cure. Gastroenterol Hepatol. 2018;14(Suppl 3):3-9. PMC6023471

[25] Pérez-Hernández M et al. Prospects for Controlling Hepatitis B Globally. Viruses. 2024;16(4):547. doi:10.3390/v16040547. PMC11054959

[26] Papatheodoridis GV et al. The Yin and the Yang of Treatment for Chronic Hepatitis B – When to Start, When to Stop Nucleos(t)ide Analogue Therapy. J Hepatol. 2020;73(5):1174-1194. PMC7552074

[27] Hsu YC et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma With Tenofovir vs Entecavir Treatment for Chronic Hepatitis B Virus: A Reconstructed Individual Patient Data Meta-analysis. JAMA Oncol. 2022;8(7):1031-1038. doi:10.1001/jamaoncol.2022.1411

[28] Li P et al. Tenofovir vs Entecavir Among Patients With HBV-Related HCC After Resection. JAMA Netw Open. 2023;6(10):e2340353. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.40353

[29] Chen A et al. Hepatitis B-Induced Hepatocellular Carcinoma: Understanding Viral Carcinogenesis and Disease Management. J Clin Med. 2025;14. PMC11989475

[30] Llovet JM et al. Hepatocellular Carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):6. doi:10.1038/s41572-020-00240-3