THE PERSPECTIVE OF NEW ERA SCIENCES
INTERNATIONAL SCIENTIFIC JOURNAL
www.global-science-review.com
editor@global-science-review.com

XANTAVIRUS INFEKSIYALARINING GLOBAL EPIDEMIOLOGIYASI, PATOGENETIK MEXANIZMLARI VA ULARGA QARSHI KURASHDAGI ZAMONAVIY BIOTEXNOLOGIK YONDASHUVLAR

Toshmatov Sarvarbek Boymirza o'g'li
Toshkent Kimyo Xalqaro Universiteti (Namangan filiali)
Email: richmir1901@gmail.com
Telefon: +998 (97) 870 32 22

ANNOTATSIYA

Xantaviruslar (*Hantaviridae* oilasi) — kemiruvchilar va boshqa kichik sutemizuvchilar vositasida yuqadigan, insonlarda o'lim darajasi yuqori bo'lgan og'ir zoonoz infeksiyalarni keltirib chiqaruvchi enveloped RNK-viruslardir. Dunyo bo'ylab iqlim o'zgarishlari va urbanizatsiya natijasida tabiiy o'choqlarning kengayishi Xantavirus infeksiyalarini global jamoat salomatligi uchun jiddiy xavfga aylantirmoqda. Tarqalishi, uning to'qima va qon tomir endoteliysi darajasidagi patogenetik mexanizmlari hamda diagnostika, vaksinatsiyalash va genniy-terapevtik sohadagi zamonaviy biotexnologik ishlanmalarni ilmiy tahlil qilish nazarda tutilgan. Xantavirus patogenezining asosida qon tomirlar o'tkazuvchanligining oshishi (vascular leakage) va o'tkir immunopatologik reaksiyalar yotadi. Zamonaviy rekombinant vaksinalar va monoklonal antitanalar infeksiyaning oldini olish hamda o'lim ko'rsatkichini pasaytirishda eng istiqbolli yo'nalishlar hisoblanadi.

Kalit so'zlar: *Xantavirus, Bunyavirales, HFRS, HPS, endotelial disfunksiya, immunopatologiya, monoklonal antitanalar, mRNK vaksinalar.*

ABSTRACT

Hantaviruses (family *Hantaviridae*) are enveloped RNA viruses transmitted primarily by rodents, causing severe zoonotic infections with high mortality rates in humans. Due to climate change and urbanization expanding natural reservoirs, Hantavirus infections pose an increasing threat to global public health. This article aims to analyze the global epidemiology of Hantavirus, elucidate its pathogenic mechanisms at the vascular endothelial level, and evaluate modern biotechnological developments in diagnostics, vaccines, and gene-based therapeutics. The pathogenesis of Hantavirus infection is driven by hyper-permeability of blood vessels and acute immunopathologic responses. Recombinant vaccines and monoclonal antibodies represent the most promising tools for disease prevention and mortality reduction.

Keywords: *Hantavirus, Bunyavirales, HFRS, HCPS, endothelial dysfunction, immunopathology, monoclonal antibodies, mRNA vaccines.*

АННОТАЦИЯ

Хантавирусы (семейство Hantaviridae) — это оболочечные РНК-вирусы, передающиеся грызунами и другими мелкими млекопитающими и вызывающие тяжелые зоонозные инфекции с высокой смертностью у людей. Расширение природных очагов в результате глобального изменения климата и урбанизации делает хантавирусные инфекции серьезной угрозой для глобального общественного здравоохранения. Цель данного исследования — проанализировать распространение, патогенетические механизмы на уровне тканей и сосудистого эндотелия, а также современные биотехнологические разработки в области диагностики, вакцинации и генной терапии. Патогенез хантавируса основан на повышенной сосудистой проницаемости (проницаемости сосудов) и острых иммунопатологических реакциях. Современные рекомбинантные вакцины и моноклональные антитела являются

наиболее перспективными направлениями в профилактике инфекции и снижении смертности.

Ключевые слова: хантавирус, буньявирусы, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), гепатопульмональный синдром (ГПС), эндотелиальная дисфункция, иммунопатология, моноклональные антитела, мРНК-вакцины.

KIRISH

Xantaviruslar — *Bunyavirales* tartibiga kiruvchi va asosan yovvoyi kemiruvchilar (sichqon va kalamushlar) hamda ularning ajratmalari orqali (aerozol yo‘l bilan) insonga yuquvchi xavfli zoonoz patogenlardir. Geografik tarqalishi va klinik kechishiga ko‘ra, xantaviruslar shartli ravishda ikkita guruhga bo‘linadi: **Eski Dunyo xantaviruslari** (Yevropa va Osiyoda *Hantaan, Dobrava, Puumala* va *Seoul* viruslari) asosan *Buyrak sindromli gemorragik isitma* (HFRS)ni va **Yangi Dunyo xantaviruslari** (Shimoliy va Janubiy Amerikada *Sin Nombre, Andes* viruslari) *Xantavirusli o‘pka sindromi* (HPS/HCPS)ni keltirib chiqaradi. HFRS va HPS nozoformalarida o‘lim ko‘rsatkichi 5% dan 40% gacha yetishi mumkin. Pathogen reaksiyalar natijasida kapillyarlar o‘tkazuvchanligining keskin ortishi, gipovolemik shok, o‘pka shishi va o‘tkir buyrak yetishmovchiligi shakllanadi. Hozirgi kunda xantaviruslarga qarshi maxsus va yagona standart etiotrop dori vositasining yo‘qligi ushbu infeksiyaning molekulyar patogenezini chuqur o‘rganishni va zamonaviy biotexnologik davolash usullarini ishlab chiqishni talab qiladi. Xantavirus infeksiyasining global tarqalish dinamikasini baholash, u keltirib chiqaradigan molekulyar-immunologik va endotelial buzilishlarni tahlil qilish hamda biotexnologiya va gen muhandisligining so‘nggi yutuqlari (mRNK-vaksinalar, monoklonal antitanalar, genoterapiya) asosidagi zamonaviy yondashuvlarni yoritishdan iborat.

XANTAVIRUS VIROLOGIYASI, MOLEKULYAR TUZILISHI VA PATOGENETIK MEXANIZMLARI

Xantaviruslar *Hantaviridae* oilasiga mansub bo‘lib, sferik shaklga hamda lipid qobiqqa (envelope) ega bo‘lgan bir zanjirli manfiy RNK (negative-sense ssRNA) viruslaridir.

Journal of Virology hamda *Nature Reviews Microbiology* jurnallarida ta'kidlanishicha, virus genomik RNKsi uchta segmentdan tashkil topgan:

L (Large) segment: RNKga bog‘liq RNK-polimeraza (RdRp) fermentini kodlaydi.

M (Medium) segment: Lipid qobiqdagi surface glikoproteidlarini (**Gn va Gp**) kodlaydi. Ushbu glikoproteidlar virusning mezbon hujayraga birikishida asosiy rol o‘ynaydi.

S (Small) segment: Nukleokapsid (N) oqsilini kodlaydi, u virus RNKsini himoya qiladi va host immun reaksiyasini susaytiradi. [1]

Xantaviruslarning to‘qima tropizmi va patogenligi ularning nishon hujayra sirtidagi retseptorlar bilan o‘zaro ta'siri orqali belgilanadi.

Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) va *Cell* jurnallarida e’lon qilingan tadqiqotlarga ko‘ra, patogen xantaviruslar (masalan, *Hantaan*, *Sin Nombre*, *Andes*) tomir endotelial hujayralari va trombotsitlar sirtidagi **beta integrinlar (alpha beta)**bilan birikadi. Nopatogen yoki sust patogen xantaviruslar (masalan, *Prospect Hill*) esa **beta integrinlardan** foydalanadi. Gn/Gp glikoproteidlarining alpha beta integrinlariga birikishi endotelial hujayralararo tutashuvlarning (tight junctions) izizdan chiqishiga sabab bo‘ladi. [2]

Xantaviruslar kapillyar endoteliysini bevosita litik (yo‘q qiluvchi) ta'sir ko‘rsatib zararlamaydi; asosiy ziyon sitotoksik va immunopatologik kaskad orqali yetkaziladi.

Virus bilan kasallangan endoteliyda **VE-kaderin** komplekslari buziladi. Shu bilan birga, virus ta'sirida faollashgan T-sitotoksik limfotsitlar (CD8+) hamda

makrofaglar katta miqdorda yallig‘lanish sitokinlarini (**TNF alpha, IL-6, IFN-gamma**) va vascular endothelial growth factor (VEGF) ajratib chiqaradi

Natijada kapillyarlardan plazmaning to‘qimalarga sizib chiqishi (**vascular leakage**) sodir bo‘ladi. Bu esa HFRSda buyrak va qorin parda orqasi shishlariga va petexial qon quyilishlarga, HPSda esa o‘pka alveolalarining plazma bilan to‘lib, o‘tkir nafas yetishmovchiligining shakllanishiga olib keladi. [3]

KLINIK SHAKLLARI VA ZAMONAVIY DIAGNOSTIKA USULLARI

Xantavirus infeksiyalari geografik mintaqaga va virus shtammiga qarab ikkita aniq kliniko-anatomik sindrom ko‘rinishida namoyon bo‘ladi.

HFRS asosan *Hantaan*, *Dobrava* va *Puumala* viruslari tomonidan keltirib chiqariladi. Kasallik 5 ta asosiy bosqichda kechadi: **isitma (febrile), gipotenziv (shok), oligurik, poliurik va konvalessensiya (tiklanish)** bosqichlari. Oligurik davrda buyrak koptokchalari filtratsiyasining keskin pasayishi, proteinuria, azotemiya va tarqalgan tomir ichi uyushishi (DVSI) tufayli gemorragik sindrom kuzatiladi.

Sin Nombre va *Andes* viruslari keltirib chiqaradigan HPS o‘ta o‘tkir kechuvi bilan ajralib turadi. Qisqa prodromal davrdan (isitma, mialgiya) so‘ng to‘satdan o‘pka kapillyarlari o‘tkazuvchanligining keskin ortishi, non-kardiogen o‘pka shishi, respirator distress-sindrom (ARDS) hamda miokard qisqaruvchanligining pasayishi kuzatiladi. [4]

Xantavirus infeksiyalarining dastlabki alomatlari boshqa o‘tkir virusli kasalliklarga (gripp, leptospiroz, epidemik nefrosonefrit) o‘xshash bo‘lgani sababli, o‘z vaqtida qo‘yilgan laboratoriya diagnostikasi hal qiluvchi ahamiyatga ega.

Teskari transkriptazali zanjirli polimeraza reaksiyasi (RT-PCR) va **Real-Time RT-PCR** kasallikning dastlabki kunlarida (viremiya bosqichida) virus RNKsining S yoki M segmentlarini zardobda hamda to‘qimalarda aniqlashda eng sezgir (sensitivity >95%) va o‘ta spetsifik usul hisoblanadi.

Journal of Virological Methods tadqiqotlariga ko‘ra, **Enzim-bog‘langan immunosorbent tahlil (ELISA/IFA)** vositasida virusning Nukleokapsid (N) oqsiliga qarshi shakllangan **IgM va IgG** antitanalarini aniqlash keng qo‘llaniladi. Kasallikning birinchi haftasidanoq IgM antitanalari darajasining keskin ko‘tarilishi o‘tkir infeksiyani tasdiqlaydi. [5]

Klinik ko‘rsatkichlar va o‘choqli to‘qima zararlanishlarini baholash uchun zamonaviy instrumental diagnostika vositalari hamda patologoanatomik mezonlar integratsiya qilinadi.

HPS bo‘lgan bemorlarning ko‘krak qafasi rentgenogrammasi va KT (kompyuter tomografiyasi)da ikki tomonlama diffuz interstitial va alveolyar infiltratlar hamda plevral effuziya aniqlanadi. HFRSda esa ultratovush diagnostikasi (UTD) orqali buyrak parenximasining shishishi va retroperitoneal gematoma belgilari ko‘rinadi.

Bemorlar qonida yaqqol namoyon bo‘luvchi **trombositopeniya** (trombotsitlar sonining keskin kamayishi), **leykotsitoz**, neytrofillarning chapga siljishi hamda gematokritning oshishi (qon quyulishi — hemoconcentration) kasallikning og‘irlik darajasini ko‘rsatuvchi asosiy mezonlar hisoblanadi. [6]

TERAPEVTIK YONDASHUVLAR, PROFILAKTIKA

Bugungi kunda xantavirus infeksiyalariga qarshi JSST tomonidan tasdiqlangan yagona va o‘ta spetsifik etiotrop dori vositasi mavjud emas. Shu sababli, davolashning asosiy ustuni simptomatik hamda intensiv patogenetik terapiyadir.

HFRSda gemodializ vositasida o‘tkir buyrak yetishmovchiligini va uremik intoksikatsiyani bartaraf etish hamda suv-elektrolit muvozanatini tiklash hal qiluvchi rol o‘ynaydi. HPSda esa o‘pka kapillyarlari sizib chiqishi tufayli bemorlarni zudlik bilan o‘pka sun'iy shamollatish (O‘SSH) va ekstrakorporal membranali kislorodlanish (ECMO) apparatiga o‘tkazish o‘lim ko‘rsatkichini sezilarli pasaytiradi.

Ilk bosqichlarda **Ribavirin** kabi nukleozid analoglarini qo‘llash HFRSda virus replikatsiyasini va o‘limni kamaytirishi ko‘rsatilgan bo‘lsa-da, HPS bo‘lgan bemorlarda uning samaradorligi klinik jihatdan to‘liq tasdiqlanmadi. [7]

Xantavirus infeksiyalarining oldini olish va davolashda gen muhandisligi vositasida yaratilayotgan yangi avlod preparatlari katta istiqbol ochmoqda.

NPJ Vaccines va *Vaccine* jurnallarida e'lon qilingan tadqiqotlarga muvofiq, Janubiy Koreya va Xitoyda qo‘llaniladigan inaktivatsiyalangan vaksinalar (*Hantavax*) bilan bir qatorda, M-segment glikoproteidlarini (Gn/Gp) kodlovchi **DNK va mRNK vaksinalar** hamda adeno-assotsiyalangan (AAV) vektorli konstruksiyalar bo‘yicha klinik sinovlar muvaffaqiyatli o‘tkazilmoqda.

Prof. Jason Botten jamoasi ko‘rsatganidek, virus lipid qobig‘idagi Gn/Gp glikoproteidlariga qarshi yo‘naltirilgan inson monoklonal antitanalari (*mAb 4G2*, *JL16*) in vivo sharoitda virusni neytralizatsiya qilib, ekspozitsiyadan so‘nggi (post-exposure) profilaktikada va terapiyada yuqori samara bermoqda. [8]

Foydalanilgan adabyotlar

1. *Journal of Virology* va *Nature Reviews Microbiology* jurnallarining hantavirus krio-elektron mikroskopiyasi va strukturaviy biologiyasiga oid ishlariga tayanildi.

2. *PNAS* va *Cell* jurnallarida chop etilgan hantavirus retseptorlari va integrin modulyatsiyasiga bag‘ishlangan ishlarga asoslanildi.

3. *JID* va *Trends in Microbiology* jurnallaridagi hantavirus immunopatogenezi va endothelial permeability tajribalariga tayanildi.

4. *The Lancet Infectious Diseases* hamda *NEJM* jurnallarining hantavirus nozoformalari bo‘yicha klinik va patologoanatomik kuzatuv materiallariga tayanildi.

5. *Journal of Clinical Microbiology* hamda *Journal of Virological Methods* jurnallarining hantavirus diagnostikasi standartlariga asoslanildi.

6. *Radiology* hamda *Chest* jurnallarida chop etilgan hantavirus kardiopulmonar va renal asoratlarining vizualizatsiya standartlariga tayanildi.

1. *Antiviral Research* hamda *Critical Care Medicine* jurnallarining hantavirus intensiv terapiyasi va antiviral klinik sinovlar materiallariga tayanildi.

2. *NPJ Vaccines*, *Vaccine* va *Science Translational Medicine* jurnallarida chop etilgan hantavirus vaksinalari va rekombinant monoklonal antitanalar sinovlariga asoslanildi.