

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

СОБИРОВА ГУЗАЛ НАИМОВНА

**ЖИГАР НОАЛКОГОЛ ЁҒ ХАСТАЛИГИНИ ДАВОЛАШНИНГ
МЕТАБОЛИК, ГЕНЕТИК ВА ФУНКЦИОНАЛ ХУСУСИЯТЛАРИНИ
ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БУЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc)ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ– 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации
Content of the Doctoral (DSc) Dissertation Abstract

Собирова Гузал Наимовна

Жигар ноалкогол ёғ хасталигини даволашда метаболик, генетик ва функционал хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда такомиллаштириш ... 3

Собирова Гузал Наимовна

Оптимизация патогенетической терапии неалкогольной жировой болезни печени с учетом метаболических, генетических и функциональных изменений..... 25

Sobirova Guzal Naimovna

Optimization of pathogenetic therapy of nonalcoholic fatty liver disease taking into account metabolic, genetic and functional changes 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 51

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

СОБИРОВА ГУЗАЛ НАИМОВНА

**ЖИГАР НОАЛКОГОЛ ЁҒ ХАСТАЛИГИНИ ДАВОЛАШНИНГ
МЕТАБОЛИК, ГЕНЕТИК ВА ФУНКЦИОНАЛ ХУСУСИЯТЛАРИНИ
ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БУЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc)ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ– 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1DSc/Tib2 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус) веб-саҳифанинг www.tma.uz ва ҳамда «ZiyoNet» ахборот - таълим портали www.ziyo.net манзилига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи: **Аляви Анис Лютфуллаевич**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Хамраев Аброр Асрорович**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Плотникова Екатерина Юрьевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мухамедов Рустам Султанович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: Индже университети (Жанубий Корея)

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси хузуридаги.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2017 йил “__” _____ соат _____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Докторлик (Dsc) диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел.: (+99871) 150-78-25).

Диссертация автореферати 2017 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2017 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Б.Х. Шагазатова

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

Л.Т. Даминова

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси,
т.ф.д., профессор

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳонда жигар ноалкогол ёғ хасталиги (ЖНЁХ) гепатологияда энг оғир касалликлардан бири бўлиб, аҳолининг меҳнатга лайоқатли катта қисмини шикастлаб, соғлиқни сақлаш тизимининг жиддий муаммоларидан бири ҳисобланади¹. Жаҳон статистика маълумотларига кўра 15-20 фоиз ЖНЁХга чалинган беморларда (популяциянинг 3-5 фоиз) жигар циррози ва жигар гепатоцелюляр карциномасига (ГЦК) олиб келадиган ноалкогол стеатогепатитлар (НАСГ) аниқланган.

Ўзбекистон Республикасида мустақиллик йилларида аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат тизими тубдан ўзгартирилди, шу ўринда аҳолининг орасида жигар касалликларини тарқалишини камайтириш, касалликни ташхислаш, даволашнинг замонавий тиббий воситалари ва самарали усуллари амалиётга тадбиқ этилмоқда. Амалга оширилган тадбирларнинг натижасига кўра “аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш ва касалликларнинг олдини олиш, жумладан жигарнинг вирусли, токсик, аутоиммун ва метаболик хасталикларига чалинган беморларни ўз вақтида аниқлаб, эрта ташхислаш ва уни тезкор профилактика қилиш бўйича муайян даражадаги илмий ва амалий ютуқларга эришилди².

Жаҳонда жигарнинг метаболик касалликлари билан хасталанган беморларни ташхислаш ва самарали даволаш, унинг олдини олишга қаратилган профилактик тадбирларни юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда, шу жумладан касалликни генетик аспектларини ўрганилмоқда. Турли мамлакатлардаги текширувлар ЖНЁХ наслдан наслга ўтишини аниқлашнинг анъанавий усуллари натижалари бирдек эмас, бу эса мустақил генетик хавф омилларини аниқ ажратиш олиш учун генетик-молекуляр тадқиқотлар ўтказиш долзарб бўлишини кўрсатилмоқда. ЖНЁХ патогенезига жалб этилган номзод генлардан бири – PNPLA3 бўлиб ҳисобланади. Бугунги кунда PNPLA3/148M ЖНЁХ жадал кечишининг мустақил генетик предикторлиги тўғрисида маълумотлар мавжуд, бу назорат гуруҳидан 3,3 марта кўплиги ва мазкур ген ташқи омиллардан (семириш, алкоголь истеъмол қилиш) қатъий назар жигар циррози шаклланишида ва ГЦК айланишида иштирок этиши исботланган.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2007 йил 19 сентябрдаги ПҚ-3923-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш ва уни ривожлантириш давлат дастури амалга оширишнинг асосий йуналишлари тўғрисидаги»ги Фармони ва 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисидаги» Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

¹ Bertrand J.B., Lefevre H., Prevot S., Perlemuter G. Nonalcoholic fatty liver disease in a severely obese adolescent. An arguable liver biopsy// Arch Pediatr. 2011; 18:62–65.

² www.minzdrav.uz/documentation/detail.php

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³.

ЖНЁХ патогенези тадқиқига йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан University of Texas Southwestern Medical Center (Даллас, АҚШ), University of Tübingen (Тюбинген, Германия), Univesita degli Studi di Milano (Милан, Италия), Kyoto University Graduate School of Medicine (Киото, Япония), Institute of Medical Research A Lanari-IDIM (Буэнос-Айрес, Аргентина), Kaohsiung Medical University (Гаосюн, Тайвань), University of Michigan (Мичиган, АҚШ), University of Dundee (Данди, Буюк Британия), Institute of Molecular Bioscience (Грац, Австрия), Institut Cochin (Париж, Франция), Ocean University of China (Кинг Дао, Хитой), Биорганик кимё институти ҳамда Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

ЖНЁХгининг этиопатогенези ва касалликнинг клиник кечиши хусусиятларига оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида бир қатор илмий натижалар олинган, жумладан: Жанубий-Шарқий Осиё, Лотин Америкаси ва Ғарбий Европа аҳолиси ичида PNPLA3 гени патологик аллели билан гепатоцитларнинг яллиғланиш маркерлари бўлган аланинаминотрансфераза ва аспартатаминотрасфераза (АлАТ и АсАТ) кўпайиши ўртасида боғлиқлиги исботланган (Institute of Molecular Bioscience, Австрия; Ocean University of China, Хитой; Institute of Medical Research A Lanari-IDIM, Аргентина); Италияликларда патологик полиморфизмнинг фақат АлАТ даражаси кўпайиши билан боғлиқлиги, Финляндияликларда фақат АсАТ даражаси кўпайиши билан боғлиқлиги аниқланган (Univesita degli Studi di Milano, Италия); афроамерикаликлар, европалик америкаликлар, немислар ичида олиб борилган тадқиқотларда геннинг аминотрансферазалар билан боғлиқлиги мавжуд эмаслиги аниқланган (University of Texas Southwestern Medical Center, АҚШ, University of Tübingen, Германия, University of Dundee, Буюк Британия, University of Michigan, АҚШ, Institute of Molecular Bioscience, Австрия, Institut Cochin, Франция); турли этник гуруҳларда муайян хасталик билан генетик боғлиқликни излашга йўналтирилган тадқиқотлар битта этник гуруҳда олинган натижаларни бошқа популяцияларга эҳтиёткорлик билан кўчириш зарурлигини англатадиган «Ethnic-Specific Genetic Associations» феномени исботланган (Kyoto University Graduate School of Medicine, Япония, Kaohsiung Medical University, Тайвань).

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.journal-of-hepatology.eu, www.ncbi.nlm.nih.gov, www.nature.com, www.sciencedirect.com, www.genetests.org, www.mdpi.com, www.hgmd.cf, <https://zfin.org>, <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PNPLA3>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/80339> ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

Дунёда ЖНЁХни даволаш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: мазкур хасталикнинг ривожланишида цитокинлар профилини, эндотоксемия жараёнлари, сафро кислоталарининг энтерогепатик рециркуляцияси ва ичак микробиоценози ҳолатини аниқлаш; касалликда жигар фаолиятини тиклаш учун мукаммаллаштирилган даволаш усулларини ишлаб чиқиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ЖНЁХга оид муаммоларни тадқиқ этишга бағишланган илмий тақиқотлар мазкур масалага тизимли ёндашиш билан изоҳланган. Даволашда хавф омилларини бартараф этиш, инсулинорезистентлик ва гиперлипидемияни фармакологик тиклаш, потенциал гепатопротектив хусусиятга эга фармакологик препаратларни қўллашни тавсия этилган (Антоненко О.М., 2013, Вялов С.С., 2013, Маев И.В., 2011). Европа жигарни ўрганиш жамияти ва Америка гастроэнтерологлари ассоциациясининг даволаш стандартларида цитопротекторларни (гепатопротекторлар) тайинлаш кўзда тутилган (Valmer M.L., 2009, Kitamoto T., 2013). Гепатопротекторларга дори воситалари реестрига киритилган ва Россия Соғлиқни сақлаш ва ижтимоий ривожланиш вазирлигининг буйруғи билан тасдиқланган расторопша препаратлари, адеметеонин, урсодезоксихол кислотаси (УДХК), эссенциалли фосфолипидлар кирган. Етакчи мутахассис-олимлар (Satapathy S.K., 2007, Du J., 2014) келтирган маълумотларга кўра, НАСГда пентоксифиллинни тайинлаш мазкур патологияни даволашда устувор ҳисобланган. Бирок, мазкур препарат бўйича исбот базаси мавжуд тадқиқотлар сони нисбатан камлиги туфайли ҳозирча препаратни ЖНЁХга чалинган беморларни даволаш стандартларига киритишга йўл қўйилмаган ва бу ҳолат ушбу йўналишда тадқиқотларни давом этириш зарурлигини кўрсатилган.

Ўзбекистонда сўнгги йилларида мавжуд адабиётларида кўплаб тиббий йўналлишидаги илмий ишлар амалга оширилганлиги кўрсатилган. Уларда ЖНЁХга чалинган беморларга, шу жумладан ичак микрофлорасини тиклаш учун препаратлар тайинлаш зарур кўрсатилган (Каримов М.М., 2016, Ҳамрабаева Ф.И., 2013).

Сўнгги пайтларда ЖНЁХга чалинганда патологик ген мутациялари мавжудлиги аниқланди, бу янги аралаш даволаш чораларини излашни тақозо этади, чунки бундай беморларда клиника, патогенез ва даволашнинг ўзига хос хусусиятлари бор ва улар етарлича тадқиқ қилинмаган. Ушбу ва унга ўхшаш тадқиқотлар диссертация иши учун илмий методологик асос бўлиб хизмат қилган. Юқорида келтирилган маълумотлардан келиб чиққан ҳолда таъкидлаш мумкинки, гарчи ҳозирда ЖНЁЖ муаммоси илмий адабиётда кўп ёритилган бўлишига қарамай, ўзбек миллатига мансуб беморлардаги патологик полиморфизмга боғлиқ ҳолда хасталикни самарали даволашнинг патогенетик механизмлари ва усуллари илмий тадқиқот учун алоҳида мавзу сифатида танланмаган.

Тадқиқот диссертация бажарилган олим таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация

илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг АДСС 15.4 «Жигар ноалкогол ёғ хасталигини унинг оксидатив стресс, эндотоксемия, ичак дисбиозининг ва сафро кислоталаринг энтерогепатик рециркуляциясининг бузилишларидан ташкил топган ривожланиш омилларига, таъсир этишга асосланган ва хасталикнинг генетик предикторларини ҳисобга олган ҳолда даволашнинг янги технологияларини ишлаб чиқиш» (2012-2014 йй.) мавзусидаги амалий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ЖНЁХга чалинган ўзбек миллатига мансуб беморларда PNPLA3 генининг патологик аллели такрорланишига қараб лигнинли энтеросорбент ва пентоксифиллиндан фойдаланган ҳолда даволашни оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ўзбек миллатига мансуб беморларда ЖНЁХ ривожланишининг маркери сифатида PNPLA3 генининг полиморф маркерларининг аллеллари ва генотиплари учрашини аниқлаш;

генетик маркерлар ва цитокинлар профили кўрсаткичлари, эндотоксемия жараёнлари ва азот оксиди метаболизми ўртасида боғлиқликни аниқлаш;

стеатогепатоз (СГ) ва НАСГга чалинган беморларда сафро ҳосил бўлиши жараёнлари, сафронинг биокимёвий таркиби, сафро кислоталарининг (СК) энтерогепатик рециркуляцияси ва нажас экскрецияси каби жигарнинг функционал параметрларига PNPLA3 гени полиморфизмининг таъсирини баҳолаш;

PNPLA3 гени полиморфизмининг турли вариантларида СГ ва НАСГга чалинган беморлардаги цитолитик ва холестатик жараёнларга ичак микробиоценози ҳолатининг таъсирини баҳолаш;

PNPLA3 генининг G аллели тарқатувчиси бўлган ва ЖНЁХга чалинган беморларни лигнинли энтеросорбент ва пентоксифиллин билан даволашнинг таққослама самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида PNPLA3 генининг G патологик аллели тарқатувчиси бўлган ЖНЁХга чалинган ўзбек миллатига мансуб 200 та бемор танлаб олинган, шулардан 125 тасида СГ ва 75 таси НАСГ босқичида бўлган.

Тадқиқотнинг предмети асосий биокимёвий кўрсаткичларни миқдор жиҳатдан аниқлаш, PNPLA3 генининг полиморф вариантларини генотиплаштириш учун вена қони ва зардобини; сафро, нажас массаси бўлиб ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда клиник, биокимёвий, микробиологик, инструментал, генетик, статистик усуллари қўлланилган.

Тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор PNPLA3 генининг патологик гомозигот GG полиморфизми ўзбек миллатига мансуб ЖНЁХга чалинган беморлар ўртасида боғлиқлиги аниқланди;

ЖНЁХга чалинган ва PNPLA3 гени G/C полиморф маркёрларининг турли генотиплари тарқатувчиси бўлган беморлардаги клиник аломатлар ва метаболизм бузилишлари аниқланган;

ЖНЁХга чалинган ўзбек миллатига мансуб шахсларда сафро ҳосил бўлиши жараёнлари кўрсаткичлари, сафронинг колоид-соллюбизацион хусусиятлари, сафронинг энтерогепатик рециркуляцияси ва СКнинг нажас билан экскрециясининг PNPLA3 гени G/C полиморф маркёрларининг турли генотиплари тарқатувчиси бўлиш билан корреляцион боғлиқлиги исботланган;

ЖНЁХга чалинган беморларда PNPLA3 генининг полиморфлигига қараб йўғон ичак микрофлораси ўзгаришининг дисбиотик ўзгариши намоён бўлиши билан гепатоцитлардаги цитолитик холестатик жараёнлар даражаси ўртасида ижобий корреляцион боғлиқликлар аниқланган;

PNPLA3 генининг G аллели тарқатувчиси бўлган ва НАСГга чалинган беморларда дисбиоз синдромини, эндотоксемия ва яллиғланиш жараёнларини коррекция қилиш учун лигнинли энтеросорбент ва пентоксифиллинни комплекс қўллаш усуллари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ўзбек миллатига мансуб шахсларда ЖНЁХ ривожланиши хавфи PNPLA3 гени GG полиморфизми борлиги билан боғлиқлиги исботланган;

ЖНЁХга чалинган беморларда PNPLA3 генининг G патологик аллели борлиги беморларда касаллик ишонарли даражада агрессив шаклда кечиши аниқланган;

PNPLA3 генининг патологик полиморфлиги бор ЖНЁХга чалинган беморлар учун ҳаёт тарзини ўзгартириш ва мунтазам тиббиёт мониторингини (камида ҳар 6 ойда 1 мартта) ўз ичига олган касаллик асоратларини олдини олиш муолажаларни ўз ичига олган тавсиялар ишлаб чиқилган;

PNPLA3 гени полиморфизмининг патологик G аллели бор ЖНЁХга чалинган беморларни даволашга йўғон ичакдаги дисбиотик жараёнларни самарали тиклаш учун лигнинли энтеросорбентдан фойдаланиш, эндотоксемия камайтириш ҳамда жигардаги цитолитик ва холестатик жараёнларни чеклаш мақсадида пентоксифиллиндан фойдаланишдан иборат бўлган комплекс усуллари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан туғрилиги, ЖНЁХ билан касланган бемор сонининг етарли эканлиги билан асосланган, шунингдек, кенг қамровли клиник, биокимёвий, диагностик, генетик, микробиотик кўрсаткичларга статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти номзод ген полиморф маркёрларининг ЖНЁХ ривожланиши генетик хавфини оширувчи аллелли вариантларини аниқлаш касаллик кечишини прогноз қилишнинг диагностик усулларини ишлаб чиқиш учун замин яратади ва тиббий-генетик тадқиқот натижалари

ЖНЁХни олдини олиш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш, касаллик ривожланишини олдини олиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ўзбек миллатига мансуб беморларда ЖНЁХ учраши юқорилиги аниқланган бўлиб, бу жигардаги цитолитик ва холестатик жараёнлар бузилиши орқали, эндотоксемия, йўғон ичакдаги дисбиотик ўзгаришлар, сафро ҳосил бўлиши жараёнлари бузилиши орқали намоён бўлади, булар, ўз навбатида, жигар тўқималари кўшимча зарарланишига ва касаллик янада кучайишига олиб келади ва буларнинг барчаси касалликни эрта ташхис қилиш ва даволаш зарурлигидан далолат беради, бу касаллик кучайиб кетишини ва асорати қолишини олдини олиш имконини беради ва ЖНЁХ ривожланишининг патоген механизмларига самарали таъсир қилиш учун базис муолажа билан биргаликда лигнинли энтеросорбент ва пентоксифиллиннинг цитокинга қарши препаратини қўллашдан ижобий натижа кутилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ЖНЁХга чалинган беморларда PNPLA3 гени GG полиморфизми мавжудлиги буйича олинган натижалар асосида:

«ЖНЁХга чалинган беморларда замонавий текшириш ва даволаш принциплари» услубий тавиянома ишлаб чиқалган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 01 апрелдаги 8н-г/24 маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ЖНЁХга чалинган беморларда хавф гуруҳини аниқлаш ва PNPLA3 генининг патологик мутацияси бўлган беморларда эрта профилактика чора-тадбирларни такомиллаштириш имконини беради.

ЖНЁХли беморларда эрта тасхислаш омиллари такомиллаштириш ва терапевтик таҳлил қилиш усулларини мақбуллаштириш соғлиқни сақлаш амалиётида, жумладан Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази юқори технологияли лабораториясига ва Тошкент вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази клиник-биокимёвий лаборатория, Абу Али Ибн Сино номли 1 сонли шаҳар касалхонасининг 2-чи терапия бўлими амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 25 ноябрдаги 8н3/18-сон маълумотномаси) Олинган натижалар асосида PNPLA3 гени полиморфизми мавжудлиги ўз вақтида ташхислаш, комплекс даволашнинг аниқ усулларини танлаш натижасида беморларнинг дори-дармонлар билан даволаш нархини 24 фойизга камайтириш, соғломлаштириш чора-тадбирларининг самарадорлигини 2 баробарга ошириш, беморлар ҳаёт сифатига ижобий таъсир этиш имкониятлари яратилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 13 та халқаро ва 14 республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилди.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси буйича жами 76 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларни чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 23 та

мақола, жумладан 15 таси республика ва 8 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, етти боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 188 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишлариغا мослиги кўрсатилган ҳамда тадқиқотнинг илмий янгилиги, амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий янгилиги, амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларни амалиётга жорий этиш, нашр қилинган ишлар ва тузилиш бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Жигар ноалкогол ёғ хасталигининг энг муҳим патологик омиллари ўрганлиганлиги даражаси**» деб номланган биринчи бобида адабиёт шарҳланган. Касаллик кучайишида ЖНЁХнинг энг муҳим патологик омиллари ўрганилганлиги даражаси таҳлил қилинган. ЖНЁХда генетик омилнинг роли алоҳида қайд этилган. Фармакотерапия масалалари исботли тиббиёт нуқтаи назаридан муфассал ёритилган. ЖНЁХда ичак микрофлорасининг роли алоҳида қайд этилган. ЖНЁХ фармакотерапиясига замонавий ёндашувлар акс эттирилган.

Диссертациянинг «**Жигар ноалкогол ёғ хасталиги беморларни тадқиқотга кўшиш мезонлари ва текшириш усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари келтирилади. Улар клиник материалнинг умумий тавсифини, тадқиқотнинг лаборатор-функционал, генетик ва статистик усуллари ўз ичига олган.

Эндотоксемия жараёнларини баҳолаш учун биз В.К.Островский формуласи (1983) бўйича интоксикациянинг лейкоцитар индексини (ИЛИ) ва В.В. Николайчикнинг (1991) М.И. Габрилевич (1998) томонидан модификация қилинган усули бўйича ўртача молекуляр пептидлар (ЎМП) даражасини тадқиқ қилдик. ФНО- α ва ИЛ-6 миқдори «Цитокин» МЧЖ (Санкт Петербург) асбобларидан фойдаланилган ҳолда иммуноферментли таҳлил усули билан аниқланди. Сафродаги сафро кислоталари спектри А.И.Ивановнинг (1973) усули бўйича юпқа қатламли хроматография усули асосида аниқланди. Ёуғон ичакнинг нормал микрофлораси А.З.Смолянская (1987), О.Н.Минушкиннинг бир қатор услубий тавсияларига мувофиқ тадқиқ қилинди. Ўта бактериал ўсиш синдромини (ЎБЎС) водородли тест билан нафас орқали аниқладик. Қорин бўшлиғи аъзолари «ALOCA» (Япония) аппаратида реал режимда 3,5 МГц частотали датчикдан фойдаланган ҳолда ультратовуш ёрдамида баҳоланди.

Генетик тадқиқотлар Diatom™ DNA Prep 200 («Лаборатория ИзоГен» МЧЖ (Москва, Россия) томонидан ишлаб чиқарилган) реагентлари тўплами

ёрдамида тоза қондан ДНК ажратиб олинган ҳолда амалга оширилди. PNPLA3 гени бўйича ДНК намуналари PNPLA3 гени бўлаклари қўшилган специфик олигонуклеотид праймерлардан фойдаланилган ҳолда типизация қилинди. ПЗР таҳлил GenePak™ PCR Core («Лаборатория ИзоГен» МЧЖ томонидан ишлаб чиқарилган) ДНКни ПЗР амплификация қилиш учун реагентлар тўпламидан фойдаланилган ҳолда ўтказилди. ПЗР маҳсулотлар BseGI (BtsCI) (фермент) («Сибэнзим» ИИЧБда ишлаб чиқарилган) рестрикцияси эндонуклеазидан фойдаланган ҳолда РФУП – рестрикция фрагментлар узунлиги полиморфланди.

Материалларни статистик таҳлил қилиш учун STATISTICA - 6,0 статистик дастуридан фойдаланилди. Ўртача арифметик M , ўртача хатолик m ҳисобланади. Катталиклар орасида фарқ t Стъудент мезони. Фарқлар $P < 0,05$ бўлганда ҳаққоний деб топилди. Белгиларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш учун Пирсон бўйича корреляцион таҳлил (r) ўтказилган.

Генотиплар частотаси тақсимланиши Харди-Вайнберг мувозанатига мувофиқлиги χ^2 (Пирсон) ($p > 0,05$ бўлганда мувозанат бажарилади) мезонидан фойдаланилган ҳолда баҳоланди. Аллеллар частотаси ва PNPLA3 гени полиморфизмлари генотиплари бўйича ЖНЁХ билан касалланган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида фарқ ишонарлилиги наслдан наслга ўтишининг бир неча моделлари бўйича Пирсоннинг χ^2 мезонидан фойдаланилган ҳолда аниқланди. $p < 0.05$ бўлганда фарқ ишонарли ҳисобланди. Касаллик кучайишининг нисбий хавфини баён этиш учун имкониятлар нисбати (OR) ҳисоблаб чиқилди. OR=1 боғлиқлик йўқлигига ишора, OR > 1 ижобий боғлиқлик (патология ривожланиши хавфи катта), OR < 1 аллель ёки генотипнинг касаллик билан салбий боғлиқлик (патология ривожланиши хавфи кам) деб ҳисобланади. Ишонарли интервал (CI, confidence interval) – қийматлар интервали бўлиб, бу ораликда 95% эҳтимол билан кўриляётган параметрнинг кутиляётган қиймати ётади, айти пайтда бу OR.

Жами ЖНЁХ билан касалланган 200 та бемор текширилди, шулардан 125 таси СГ билан, 75 таси НАСГ билан касалланган ва 40 та соғлом кўнгилли иштирокчи. Тадқиқотлар РИ Т ва ТР ИАТМнинг гастроэнтерология бўлимида 2009 йилдан 2014 йилгача ўтказилди. Беморларни ёш тоифасига бўлиш шуни кўрсатдики, касаллик ўрта ва катта ёшда авжига чиқади.

ЖНЁХ билан касалланган беморларнинг антропометрик кўрсаткичлари таҳлили шуни кўрсатдики (1-жадвал), тана оғирлигининг ўртача қийматлари, ТОИ, бел айланаси (БА) нормал кўрсаткичлардан юқори бўлган. СГ ва НАСГ билан касалланган беморлар антропометрик кўрсаткичларининг таққослама таҳлили шуни кўрсатдики, НАСГ билан касалланган беморларнинг тана оғирлиги кўрсаткичи СГ билан касалланган беморларникига нисбатан 12,5 фоизга ишонарли юқори бўлган.

ЖНЁХ билан касалланган беморларнинг антропометрик кўрсаткичлари $M \pm m$

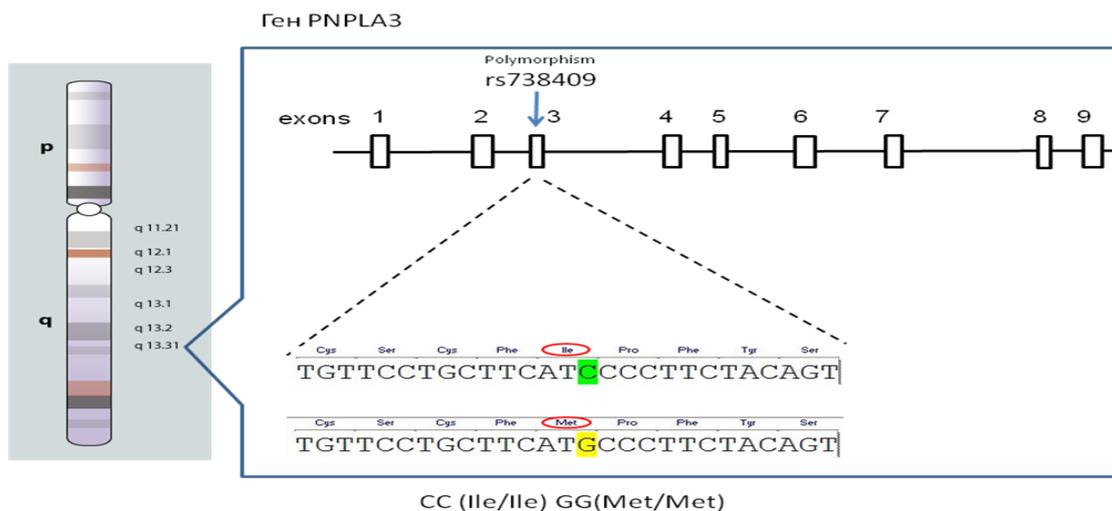
Параметрлар	Тана оғирлиги, кг	ТОИ	БА, см	БА/Бўкса айланаси
СГ (п- 125)	96, 0 \pm 4, 5	30, 3 \pm 2, 3	108, 0 \pm 4, 5	0, 92 \pm 0, 4
НАСГ (п- 75)	108, 0 \pm 4, 8*	34, 5 \pm 3, 0	115, 0 \pm 4, 0	0, 97 \pm 0, 5

Эслатма: * - фарқ ишонarli ($p < 0,05$)

Тадқиқотларимиз натижалари бир неча бобда баён этилган. Диссертациянинг «**Жигар ноалкогол ёғ хасталиги билан касалланган беморлар қони зардобининг биокимёвий параметрлари кўрсаткичлари**» деб номланган учинчи бобида ЖНЁХ билан касалланган беморлар қонини даволашдан олдин биокимёвий тадқиқ қилиш натижалари кўрсатилган. Даволаш «цитоллиз» ва «холестааз» маркерларини, липидли спектрни, азот оксиди метаболизмини, эндотоксемия кўрсаткичлари ва цитокин профили кўрсаткичларини тадқиқ қилишни ўз ичига олади. ФНО α миқдори 50 фоиздан кўпга ортиши АлАТ, ГГТП ва эндоген интоксикация маркерлари фаоллиги ортиши билан ўзаро кучли боғлиқ бўлган қайд этилди.

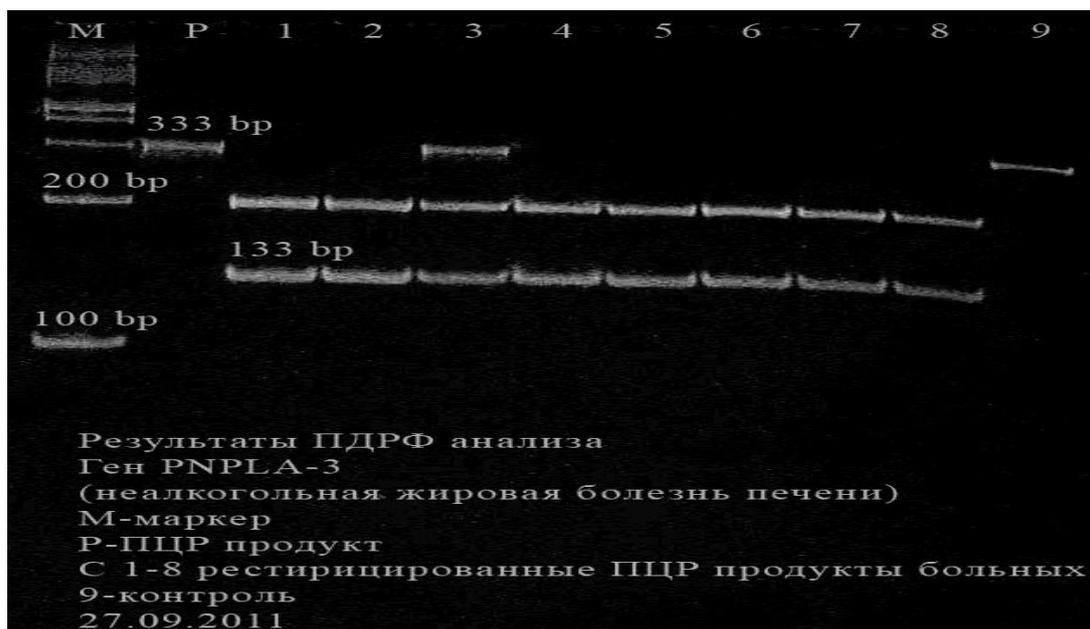
Диссертациянинг «**Жигар ноалкогол ёғ хасталиги билан касалланган беморлар сафросининг биокимёвий таркиби ва ичак микробиоценози параметрлари**» деб номланган тўртинчи бобида СГ ва НАСГ билан касалланган беморлар сафросининг биокимёвий таркиби, шунингдек ичагидаги микрофлораси ҳолати тадқиқ қилинди. Олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ЖНЁХ билан касалланган беморларда дисбактериоз даражаси ортгани сайин қон сафросидаги биокимёвий кўрсаткичлар бузилиши кўпайиб боради. Бунда жигарда «цитоллиз» ва «холестааз» кўрсаткичлари ортиши билан бирга бифидо- ва лактобактериялар сони камаяди ҳамда йўғон ичакда шартли патоген флора пули кўпаяди. НАСГ билан касалланган беморларда «холестааз» кўрсаткичлари бузилиши билан ичак дисбиози ўртасидаги корреляцион боғлиқлик СГ билан касалланган беморлардагига нисбатан яққол эди.

Диссертациянинг «**Жигар ноалкогол ёғ хасталиги билан касалланган ўзбек миллатига мансуб беморларда PNPLA3 гени полиморфизми**» деб номланган бешинчи боби генетик тадқиқотларга бағишланган. ЖНЁХ билан касалланган барча беморларда ЖНЁХ патогенезига жалб қилинган номзод генлардан бири ҳисобланган PNPLA3 гени полиморфлиги борлиги текширилди. PNPLA3 гени q13.31 локусида 22 хромосомада жойлашган. rs738409 C/G (Ile148Met) полиморфизми цитозиннинг PNPLA3 гени нуклеотид изчиллигининг 10109 позициясидаги гуанинга алмаштирилишидан иборат, бу изолейцин метионин кодлаштирадиган оксилнинг 148 позициясидаги метионинга алмаштирилишига олиб келади.



1-расм. PNPLA3 генининг жойлашиши

Ўзбек популяциясида PNPLA 3 (rs738409) гени полиморфизми бўйича тадқиқотлар CC, CG ва GG полиморфизми вариантлари борлигини кўрсатди. PNPLA 3 (rs738409) полиморф маркерлари аллеллари ва генотиплари учраши тақсимланишини таҳлил қилиш шунини кўрсатдики, ЖНЁХ билан касалланган беморларда G аллел кўпроқ ва C аллел камроқ учрайди (2-расм).



2-расм. PNPLA3 генининг РФУП таҳлил намуналарини генотиплаштириш

Соғлом кишилар гуруҳида PNPLA3 гени генотиплари учраши тақисмланиши Харди-Вейнберг ($\chi^2 = 0,33$; $df = 1$, $P = 0,57$) тақсимлашига мос келади (2-жадвал).

**ЖНЁХ билан касалланганлар ва соғлом кишилар ўртасидаги генетик
боғлиқликни статистик таҳлил қилиш натижалари**

Наслдан наслга ўтиш модели	Генотиплар	Ҳолатлар	Назорат	χ^2	P	OR	
						Қиймат	95% CI
Аддитив модель (χ^2 = [0,12], df = 1 чизикли трендлари учун Кохран-Армитадж тести)	C/C	31.5%	46%	4.82	0.03	0.54	0.24-1.22
	C/G	23.3%	32.4%			0.63	0.26-1.52
	G/G	45.2%	21.6%			2.99	1.21 -7.42
Рецессив модель (χ^2 test, df = 1)	C/C+C/G	54.8	78.4	5.84	0.02	0.33	0.13-0.83
	G/G	45.2	21.6			2.99	1.21 -7.42

PNPLA3 гени rs738409 полиморфизми аллеллари ва генотиплари учраши тақсимланишининг қиёсий таҳлили (мерос қолишининг аддитив модели бўйича Пирсон χ^2 мезони бўйича $p=0.03$ ва мерос қолишининг рецессив модели бўйича Пирсон χ^2 мезони бўйича $p=0.02$) соғлом кишилардаги кўрсаткичларга (21,6%) нисбатан беморларда GG монозиготлари учраши (45, 2%) статистика жиҳатидан аҳамиятли даражада кўп ортишини кўрсатди. PNPLA3 генининг GG генотиби тарқатувчиси бўлганларда ЖНЁХ кучайиши нисбий хавфи даражасини акс эттирувчи имкониятлар нисбати (OR) 2,99 ни (CI_{95%} 1.21 – 7.42) ташкил этди. Шундай қилиб, тадқиқотларимиз натижалари шуни кўрсатдики, ўзбек популяциясида PNPLA3 генининг GG генотиби (Met/Met) ЖНЁХ кучайиши билан боғлиқ.

Олинган натижаларни қиёслама таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, соғлом кишиларга нисбатан оддий стеатозли беморларда CG ва GG генотиплар ўртасидаги боғлиқлик бор, аммо статистик аҳамиятли даражада эмас. Шундай бўлса ҳам, соғлом кишиларга нисбатан ЖНЁХга чалинган беморлар ўртасида генотиплар тақсимланишининг статистик таҳлили GG ва НАСГ генотиплар ўртасида аддитив модель бўйича ($p<0,0001$, Кохран-Армитадж тести) ва рецессив модель бўйича ($p<0,0001$, χ^2 Пирсон тести) ишонарли боғлиқлик борлигини кўрсатди (3-жадвал).

Соғлом кишилар ва ЖНЁХга чалинган беморлар ўртасида генотиплар тақсимланишининг статистик таҳлили натижалари

Наслдан наслга ўтиш модели	Генотиплар	Ҳолатлар	Назорат	χ^2	P	OR	
						Қий-мат	95% CI
Аддитив модель ($\chi^2 = [0,12]$, $df = 1$ чизиқли тренд-лар учун Кохран-Армитадж тести)	C/C	8%	46%	18.78	>0,0001	0.10	0.02-0.50
	C/G	12%	32.4%			0.28	0.07-1.14
	G/G	80%	21.6%			14.50	4.14-50.82
Рецессив модель (χ^2 test, $df = 1$)	C/C+C/G	20%	78.4	20.53	>0,0001	0.07	0.02-0.24
	G/G	80%	21.6			14.50	4.14-50.82

Гуруҳ ичида олиб борилган таҳлиллар маълумотларига (4-жадвал) мувофиқ шу маълум бўлдики, GG генотипли беморларнинг «цитоллиз» ва «холестаз» маркёрлари фаоллиги даражаси анча юқори. ЖНЁХ билан касалланган беморлар гуруҳида АлАТ кўрсаткичлари ортиши нафақат СГбилан касалланган беморларнинг кўрсаткичларига нисбатан, балки СС ва СG генотипларига эга беморлар гуруҳининг кўрсаткичларига нисбатан ҳам ишонарли юқори. Билирубин, ишқорли фосфотаза (ИФ) ва ГГТП кўрсаткичлари борасида ҳам худди шундай вазият кузатилди. Олинган маълумотларга мувофиқ G аллель мавжудлиги, айниқса гомозигот вариантда мавжудлиги ЖНЁХ билан касалланган беморларнинг гепатоцитларида цитолитик ва холестатик бузилишлар аломатларининг тўғридан-тўғри маркёри ҳисобланади.

Тадқиқ қилинаётган ген генетик полиморфизмининг ТОИ ва липид спектрга таъсирини гуруҳ ичида таҳлил қилиш G гени аллелининг ўзига хос таъсири сустроқ эканини кўрсатди. СГ ва НАСГга чалинган беморлар гуруҳларида G аллелли мавжудлиги билан ТОИ кўрсаткичи ўртасидаги қайд этилган фарқ статистика жиҳатидан аҳамиятли эмас эди. Шундай қилиб, PNPLA3 генининг мазкур аллели мавжудлиги доим ҳам ЖНЁХ билан касалланган беморларнинг липид спектри бузилиши маркери бўлмаслиги қайд этилди. СГга чалинган беморлар гуруҳида қон зардобда PNPLA3 гени полиморфизмига қараб ХС, зичлиги паст липопротидлар (ЗПЛП), зичлиги юқори липопротидлар (ЗЮЛП) ва УГ миқдоридаги бузилишларда статистик аҳамиятли фарқ қайд этилмади.

Турли PNPLA3 rs738409 генотипига эга ЖНЁХ билан касалланган беморларнинг тавсифи, (M±m)

Генотиплар	СГ			НАСГ			Назорат		
	CC	CG	GG	CC	CG	GG	CC	CG	GG
ТОИ	25, 0±2,0	25, 2±2,4	28, 2±3,6	27, 6±2,9	28, 4±3,7	30, 3± 3,0*	22, 5±2,5	21, 3±1,8	23, 6±2,0
АЛА Т	**32, 6±3,0 *	**35, 3±2,8*	**48,7 ± 3,3*	48, 8±2,6 *	69, 6±2,8 *	114, 2±4,8 *	16, 6±2,5	20, 4±3,0	28, 5± 1,9
АсА Т	14, 5± 1,7*	**16, 7±2,0	**22,5 ±2,8*	20,1± 2,3*	32,2± 3,7*	48,7± 4,8*	8,7±1 ,6	11,4± 1,4	14,8± 2,1
Били руби н	14,7± 0, 8	17,8± 1,6*	**22,0 ± 1,9*	18,6± 2,0*	24,5± 1,9*	32,3± 2,6*	12, 0± 0,8	13,9± 1,6	12,9± 1,7
ИФ	188,0 ±12,5 *	**265, 4±21,5 *	**322, 2±20,5 *	255,5 ±18,4 *	333,4 ±19,0 *	438,0 ±20,7 *	135,4 ±12,7	145,8 ±15,8	140,4 ±20,0
ГГТ П	**35, 6±2,1 *	**36,6 ±2,5*	**67,4 ±3,3*	66,5± 3,6*	78,6± 3,8*	135,4 ±8,9*	22,0± 2,7	24,8± 3,6	27,3± 2,7
ХС	5,9±0, 6	6,6±0,7	7,0±0,5	6,0±0, 9	6,9± 1,1	7,5±1, 3	4,0±0 ,9	5,5±0 ,7	5,8±0 ,8
ЗЮЛ П	1,5±0, 1	1,3±0,1	**1,2± 0,007	1,2±0, 07	1,1±0, 1	0,9±0, 1*	1,71 ± 0,3	1.68. ± 0,4	1,32 ± 0,2
ЗПЛ П	2,9±0. 4	3,0±0,5	3,5±0,8	3,4±0, 9	4,0±0, 6	4,6±0, 5	2,19 ± 0,6	3,3 ± 0,7	3,22 ± 0,8
УГ	1,7±0, 2	1,9±0,5	2,2±0,8	2,1±0, 3	2,2±0, 5	2,4±0, 2	1,44 ± 0,3	1,82 ± 0,6	1,73 ± 0,5

* - (p<0,05) назорат гуруҳига нисбатан фарқ ишонарли

** - (p<0,05) СГ ва НАСГга чалинган беморлар гуруҳига нисбатан фарқ ишонарли

НАСГга чалинган беморларда ҳам ХС, ЗПЛП даражаси кўтарилиши статистик ишонарли эмас эди. ЗЮЛП кўрсаткичига келинса, 30,08% (p < 0,05) GG генотипига эга НАСГга чалинган беморларда ЗЮЛП миқдори ишонарли камайиши қайд этилди.

Шундай қилиб, ўзбек миллатига мансуб шахсларда ЖНЁХ ривожланиши хавфи PNPLA3 гени G/C полиморф маркерининг G аллели

тарқатувчисилиги билан боғлиқ. С аллель, аксинча, ЖНЁХ ривожланиши хавфи камайиши билан боғлиқ. PNPLA3 генининг G патологик аллели тарқатувчиси бўлган ва ЖНЁХга чалинган беморларда С аллели тарқатувчиси бўлган беморлардагига нисбатан касаллик агрессиврок шаклда кечиши аниқ.

Тадқиқотларимиз натижалари патологик аллель билан эндотоксемия, эндоген дисфункция ($NO=r+0,55$), ($IL6=r+0,60$), ($ФНО\alpha=r+0,45$) кўрсаткичлари ўртасида боғлиқлик борлигини кўрсатди.

НАСГда G аллелли PNPLA3 гени полиморфизмининг патологик қиймати жигарнинг цитолитик ва холестатик зарарланиши аломатлари кучлироқ бўлишида, ичак дисбиози ва СК энтерогепатик рециркуляцияси даражасида намоён бўлади. PNPLA3 генининг G аллели тарқатувчиси бўлган НАСГга чалинган беморларда кузатиладиган йўғон ичакдаги дисбиотик бузилишлар ва СК нажас билан чиқиши кучайиши яллиғланиш олди цитокинлар кўплаб миқдорда ишлаб чиқарилишига, эндоген дисфункцияга, эндотоксемияга, бирламчи СК йўқотилиши оқибатида гепатоцитларга тушадиган функционал юк ортишига олиб келади, бу эса жигар янада зарар кўриши учун кучли “иккинчи зарба”га сабаб бўлади.

Диссертациянинг «**Даволаш динамикасида беморларнинг клиник-инструментал ва биокимёвий кўрсаткичлари**» деб номланган олтинчи бобида даволаш динамикасида СГ бор беморларни даволаш натижасида СК нажас экскрецияси миқдори камайгани кузатилди. PNPLA3 гени патологик аллели бор бўлган тақдирда, ЖНЁХ билан касалланган беморларда уларини даволаш таъсирида чакда нормал микрофлора тикланишини қониқарсиз деб баҳолаш мумкин.

Диссертациянинг «**Пентоксифилин ва энтеросорбентдан фойдаланганда PNPLA3 генининг G патологик аллели тарқатувчиси бўлган ноалкогол стеатогепатит билан касалланган беморларда қон зардоби, сафро, ичак микрофлорасининг клиник-биокимёвий параметрлари динамикаси**» деб номланган еттинчи бобида беморлар PNPLA3 гени полиморфизмига қараб икки гуруҳга бўлингани кўрсатилган: G аллели бўлганлар ва С аллели бўлганлар. УДХК 10-12 мг/кг дозада, альфа липоик кислота бир суткада 600 мг миқдорда тайинланди. Беморларга, шунингдек, ҳаёт тарзини соғломлаштириш тавсия этилди: 30 дақиқадан кам бўлмаган вақт давомида юриш кўринишида жисмоний машғулотлар, углеводлар ва ҳайвон ёғларини истеъмол қилишни чеклаш, тўлиқ абстиненция.

НАСГга чалинган беморларда «цитоллиз» ва «холестаэз» кўрсаткичларини тадқиқ қилиш шуни кўрсатдики, АлАТ қиймати 40 фоизга ($p < 0, 05$), билирубина 16,1 фоизга ($p < 0, 05$), ИФ 13,5 фоизга ($p < 0, 05$), ГГТП 15,8 фоизга ва тимол намунаси кўрсаткичи 30,8 фоизга нормаллашган. Бироқ, PNPLA3 генининг мутациясига қараб ушбу кўрсаткичлар алоҳида-алоҳида таҳлил қилинганда бошқа манзара кузатилди. С тарқатувчиси бўлган НАСГга чалинган беморларда юқорида кўрсатилган кўрсаткичлар камайиши ишонарли бўлган. Шу билан бирга, G

патологик аллели тарқатувчиси бўлган НАСГга чалинган беморларда АлАТ, билирубин, ИФ, ГГТП ва тимол намунаси кўрсаткичлари даволашдан олдин олинган худди шу кўрсаткичлардан ишонарли фарқ қилмаган.

НАСГда эндоген дисфункция – азот оксиди метаболитлари кўрсаткичлари тадқиқ қилинганда шу маълум бўлдики, 30 кунлик даволаш курси давомида қон зардобиде таркибиде NO_2 ва NO_3 миқдори ишонарли камайган. Аммо, агар С аллелли беморларда NO_2 миқдори камайиши 33,4 фоизга ($p < 0,05$) тенг бўлган бўлса, G аллелли беморларда бу кўрсаткич 33,4 фоизга ($p < 0,05$) тенг бўлган. Худди шундай, С аллели мавжуд бўлганда NO_3 миқдори камайиши 51,9 фоизни ($p < 0,05$), G аллели мавжуд бўлганда 38,5 фоизни ($p < 0,05$) ташкил этган. Шунингдек, НАСГга чалинган беморларда фақат азот оксиди метаболитлари камайиши ишонарли бўлган, С аллелли НАСГга чалинган беморларда эса камайиш мос тартибда 41,7 фоиз ($p < 0,05$) ва 64,9 фоизни ($p < 0,05$) ташкил этган. G аллели тарқатувчиси бўлган ва НАСГга чалинган беморларда азот оксиди метаболитлари камайиши статистик ишонарли бўлмаган. Бундан ташқари, С ва G аллели тарқатувчиси бўлган ва НАСГга чалинган беморлар даволанганидан сўнг метаболитлар миқдори статистик ишонарли бўлган, яъни мос тартибда 48,6 фоиз ($p < 0,05$) ва 69,2 фоиз ($p < 0,05$)).

ЖНЁХга чалинган беморларнинг қон зардобиде яллиғланиш олди цитокинлар миқдори динамикаси ўрганилганда худди шундай вазият кузатилди. Даволашдан олдинги СГда доим қайд этиладиган ИЛ-6 ва ШНО α миқдори ортиши соғлом кишиларнинг худди шундай кўрсаткичларидан фарқ қилмаган. Демак, бир ойлик даволаш курсидан кейин тадқиқ қилинаётган параметрларнинг ўзгариши статистик ишонарли тавсифга эга бўлмаган. Булардан фарқли ўлароқ, НАСГда қонда ўрганилаётган иккала цитокиннинг миқдори ишонарли ортиши қайд этилган. С аллели тарқатувчиси бўлган ва НАСГга чалинган беморлар динамикасида ИЛ-6 44,2 фоизга ($p < 0,05$) ишонарли камайгани қайд этилган бўлса, G аллели тарқатувчиси бўлган беморларда бу кўрсаткичнинг 19,8 фоизга камайиши ишонарли бўлмаган. Шунингдек, геннинг турли мутацияларида ИЛ-6 кўрсаткичларидаги фарқ ҳам ишонарли бўлгани қайд этилган, яъни 43,9 фоиз ($p < 0,05$). Бошқа цитокин – ШНО α тадқиқ қилинганда шу маълум бўлдики, даволашдан сўнг унинг миқдори кузатилаётган иккала гуруҳда 56,1 фоизга ($p < 0,05$) ва 38,5 фоизга ($p < 0,05$) ишонарли камайдди. Аммо, таққосланилаётган гуруҳларда ШНО α миқдоридаги фарқ ҳам ишонарли бўлган – 40,0 фоиз ($p < 0,05$).

ЖНЁХга чалинган беморларда даволашдан олдинги даврда ичак микробиоценози ҳолати таҳлил қилинганда шу маълум бўлдики, беморларнинг йўғон ичагида I, II ва III даражали дисбактериоз кўринишидаги турли даражали дисбиотик ўзгаришлар юз берган. НАСГга чалинган беморларда дисбактериоз кўрсаткичларини тадқиқ қилиш шуни кўратдики, PNPLA3 гени полиморфизмининг С ва G аллеллари мавжудлигига қараб даволаш натижаларида сезиларли фарқ бўлади. С

аллели тарқатувчиси бўлган ва НАСГга чалинган беморлар гуруҳида ичак микробиоценозининг нормал кўрсаткичлари тикланишида ижобий динамика қайд этилди. Хусусан, 3 даражали дисбактериозга чалинган беморлар сони 27,5 фоздан 5,6 фоизгача, 2 даражали дисбактериозга чалинганлар сони эса 52,5 фоиздан 21,4 фоизга қисқарганлиги аниқланган. Биринчи ва иккинчи даражали дисбактериозга чалинган беморлар ҳисобига 1 даражали дисбактериозга чалинган беморларнинг ҳам нисбий, ҳам мутлақо сони худди шу тарзда ошди. Шунингдек, беморларнинг 15,0 фоизида дисбактериоз аниқланмаганлиги қайд этилди. Копрограммаларда лакто- ва бифидобактериялар, эшерехиялар сони ортгани ва, шу билан бирга, патологик микрофлора адекват камайгани қайд этилди. Шунингдек, G патологик аллели тарқатувчиси бўлган, НАСГга чалинган беморларда бошқача манзара кузатилди. Учинчи даражали дисбактериозга чалинган беморлар сони фақат 7,1 фоизга, иккинчи даражали дисбактериозга учраганларнинг сони эса 7,3 фоизга қисқарди. Биринчи даражали дисбактериозга чалинган беморлар сони 14,2 фоизга ошди. Бироқ, ичак нормобиоценозига чалинган беморлар қайд этилмади. Бу беморларнинг копрограммаларида нормал микрофлора вакиллари – нормал фаоликда бўлган лакто- ва бифидобактериялар, эшерехиялар микдори ўртача ортгани қайд этилди. Туруш замбуруғлари, протей, стафилококклар ва гемолитик микрофлора кўринишидаги патоген микрофлора вакиллари сони ҳали етарлича юқори даражада қолган.

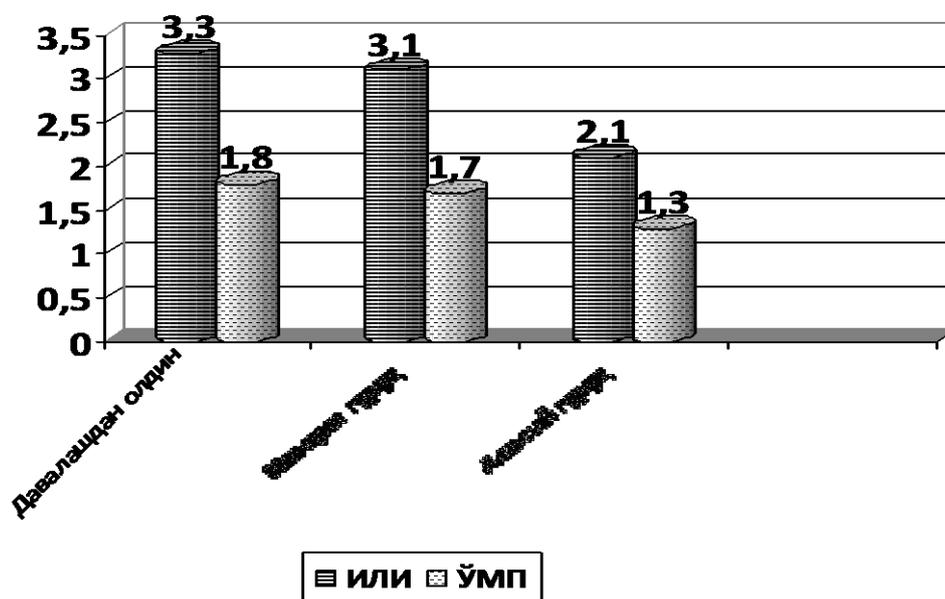
PNPLA3 генининг патологик полиморфизми шароитида НАСГга чалинган беморларни стандарт базис даволаш жигар ва ичакнинг бузилган биокимёвий микробиологик кўрсаткичлари нормаллашувига ёрдам бермайди

PNPLA3 генининг G патологик аллели тарқатувчиси бўлган, НАСГга чалинган беморларни базис даволаш қон зардобининг ўрганилаётган параметрлари ишонарли нормаллашувига олиб келмади, шундай экан кейинчалик икки ой давомида ичига 800 мг/суткада пентоксифиллин ва базис муолажа билан бирга икки ой давомида «Зеротокс» лигнинли энтеросорбент (0,35 граммли капсулалар, А.Султанов номли ЎзКФИТИда ишлаб чиқарилган, бир кунда 3 марта 2 капсуладан) берган ҳолда, бу беморларни амбулатор даволашда давом этдик.

НАСГга чалинган беморларда «цитоллиз» ва «холестаэз» кўрсаткичларини тадқиқ қилиш шуни кўрсатдики, назорат гуруҳида базис муолажани давом эттириш ошган «цитоллиз» ва «холестаэз» кўрсаткичлари нормаллашувига олиб келмади. Беморларнинг асосий гуруҳида пентоксифиллин ва «Зеротокс»дан фойдаланиш шуни кўрсатдики, текширувнинг назорат муддатида беморларда «цитоллиз» ва «холестаэз» кўрсаткичлари (АлАТ 60 га, АсАТ икки мартадан кўпга, билирубин 42,2 фоизга, ИФ 68,1 фоизга, ГГТП 52,5 фоизга, тимол намунаси икки мартадан кўпга) ишонарли камайгани ($p < 0,05$) қайд этилди.

НАСГга чалинган беморларнинг қони зардобидидаги эндотоксемия кўрсаткичларини тадқиқ қилиш шуни кўрсатдики, назорат гуруҳида икки

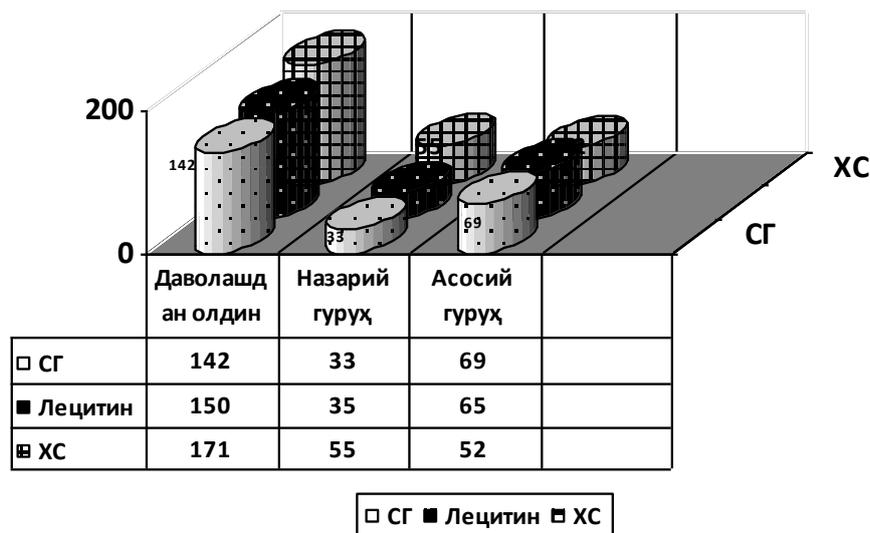
ой кузатилгандан сўнг статистик аҳамиятли ўзгаришлар бўлмади (3-расм). Беморларнинг асосий гуруҳида кузатувнинг назорат муддатида эндоген токсемия кўрсаткичлари ИЛИ қиймати 36,4 фоизга ($p < 0,05$) ва ЎМП 27,8 фоизга ($p < 0,05$) пасайиши кўринишида камайгани қайд этилди.



3-расм. Даволаш динамикасида НАСГга чалинган беморларда эндоген интоксикация кўрсаткичлари динамикаси (шартли белги)

НАСГга чалинган беморларнинг қони зардобидаги яллиғланиш олди цитокинлар миқдорини ўрганиш олдин қайд этилган тенденцияни кўрсатди. НАСГга чалинган беморларнинг назорат гуруҳида базис муолажани давом эттириш ИЛ-6 ва ШНО α концентрацияси ишонарли камайишига олиб келмади. ШНО α ишлаб чиқарилиши ингибитори сифатида пентоксифиллиндан ва «Зеротокс»дан икки ой давомида фойдаланиш НАСГга чалинган беморларнинг қони зардобидаги кўрсаткичлар ишонарли пасайишига олиб келди. Бу қон зардобида ИЛ-6 миқдори 30,7 фоизга ($p > 0,05$) ва ШНО α миқдори 26,9 фоизга камайишида ўз ифодасини топди.

СК нисбатидан ташкил топадиган сафронинг коллоид-солюбизацион хусусиятларини аниқлаш: фосфтидилхолин (ФХ): холестерин сафронинг юқорида кўрсатилган биокимёвий хусусиятларини объектив акс эттирган (4-расм). Ушбу параметрлар бўйича олиб борилган таҳлил шуни кўрсатдики, беморларнинг мазкур гуруҳида базис муолажани қўллаш сафронинг тадқиқ қилинаётган параметрларига бирон сезиларли таъсир кўрсатмайди.



4-расм. НАСГда сафродаги СК, лецитин ва холестерин нисбати (мг%)

Беморларнинг асосий гуруҳида базис муолажани модификациялаш иккинчи ой тугаётганда СК пули ва лецитин ортишига, холестерин миқдори камайишига олиб келди.

Тадқиқотни таҳлил қилишдан олдин ичак дисбиози ҳолатига қараб шуни қайд этиш зарурки, PNPLA3 гени полиморфизмининг С аллели тарқатувчиси бўлган ва НАСГга чалинган беморларда базис муолажа етарлича самарали бўлган, бу самара нажас билан чиққан СК миқдори, ЎБЎС учрашини камайишида ва йўғон ичакдаги дисбиотик ўзгаришларда намоён бўлган. Аммо, PNPLA3 гени полиморфизмининг G аллели тарқатувчиси бўлган ва НАСГга чалинган беморларда 30 кунлик базис муолажа натижасида микробиоценозининг бузилган кўрсаткичларида С ўзгача бир динамика қайд этилмаган. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, ушбу беморлар гуруҳида даволаш муддатининг узайтирилиши ўрганилаётган параметрларда бирон аҳамиятли ўзгаришлар бўлмади. Бу беморларда нажас билан бирга СК йўқотиш юқори даражадалигича қолди. НАСГга чалинган беморларнинг асосий гуруҳида энтеросорбент қўлланиши нажас билан бирга СК йўқотиш 29,2 фоизга камайишига ($p < 0,05$) олиб келди.

G аллели тарқатувчиси бўлган ва НАСГга чалинган беморларда ЎБЎС бартараф этилиши тадқиқ қилинганда шунга ўхшашлик аниқланди. Назорат гуруҳидаги беморларда даволашнинг иккинчи ойи тугаётганда ЎБЎС учраши 25,4 фоизни ташкил этар эди. Асосий гуруҳдаги беморларда эса энтеросорбент билан даволашни модификациялаш ЎБЎС учрашини 58,3 фоизга камайтириш имконини берди.

НАСГга чалинган беморларда йўғон ичак микробиоценози кўрсаткичлари динамикасини тадқиқ қилиш шуни кўрсатдики, патологик ген мутацияси мавжудлиги дисбиотик ўзгаришларни бартараф этишни мураккаблаштирувчи омил ҳисобланади. Назорат гуруҳидаги беморларни даволаш муддати уч ойгача узайтирилиши йўғон ичак дисбактериози

даражаси 6,5 дан 7,8 фоизга камайишига олиб келди. Назорат муддати давомида дисбиотик ўзгаришлар кузатилмаган беморлар бўлмади. Копрограммаларда нормал фаолликка эга лакто- ва бифидобактериялар, эшерехиялар кўпайиши ўртача даражада бўлгани қайд этилди. Туруш замбуруғлари, протей, стафилококклар ва гемолитик микрофлора кўринишидаги патоген микрофлора борлиги қайд этилаверди.

Назорат гуруҳидан фарқли ўлароқ асосий гуруҳда, 21 фоиз беморларда даволашнинг иккинчи ойи охирида копрограммаларда дисбиоз борлиги қайд этилмади (5-расм). 2 - даражали дисбактериозга чалинган беморлар сони 9,5 фоизга ва 3- даражали дисбактериозга чалинган беморлар сони 10,3 фоизга камайди. Бу беморларнинг копрограммаларида нормал фаолликка эга лакто- ва бифидобактериялар, эшерехиялар кўпайгани қайд этилди. Туруш хужайралар, гемолитик микрофлора миқдори ишонарли камайди.



5-расм. Даволаш динамикасида НАСГга чалинган беморларда дисбактериоз даражаси кўрсаткичлари (%)

Шундай қилиб, G патологик аллели бор НАСГга чалинган беморларни даволаш учун базис муолажа билан бирга лигнинли энтеросорбент қўлланилиши ичакдаги дисбиотик бузилиш, СК нажас билан чиқиб кетиши камайишига ва эндотоксемия жараёнлари ишонарли бартараф этилишига олиб келади. Мазкур касалликка чалинган беморларни базис даволаш комплексига пентоксифиллин киритилиши цитокинга қарши самара беради, яъни яллиғланиш олди цитокинлар фаоллиги, эндоген дисфункция камаяди, жигардаги цитолитик ва холестатик жараёнлар бартараф этилади.

ХУЛОСА

1. Ўзбек миллатига мансуб шахсларда ЖНЁХ ривожланиши хавфи PNPLA3 гени GG полиморф маркерининг G аллели билан боғланган. C аллели, аксинча, ЖНЁХ ривожланиши хавфи камайиши билан ассоциация топилди.

2. ЖНЁХга чалинган беморларда жигарнинг цитолитик ва холестатик зарарланиши даражаси йўғон ва ингичка ичаклардаги дисбиотик ўзгаришларга, яллиғланиш олди цитокинлар фаоллиги, эндоген дисфункция ва эндотоксемияга тўғри пропорционал.

3. ЖНЁХга чалинган беморларнинг йўғон ичагидаги факультатив микрофлора камайиши ва нисбатан патоген микрофлора кўпайиши, ЎБЎС ривожланиши кўринишидаги дисбиотик бузилишлар оқибатида СК нажас билан чиқиб кетиб, СК дефицити келиб чиқади, бу эса гепатоцитларга тушадиган функционал юк ортишига олиб келади.

4. PNPLA3 генининг G патологик аллели бўлган НАСГга чалинган беморларни даволаш учун базис муолажани қўллаш жигардаги яллиғланиш жараёнлари ишонарли коррекция бўлишига, ичак микрофлорасининг бузилган кўрсаткичлари, эндотоксемия ва СКнинг энтерогепатик рециркуляцияси нормаллашувига олиб келмайди.

5. PNPLA3 генининг патологик полиморфизми бўлган НАСГга чалинган беморларни даволаш учун базис муолажа билан бирга лигнинли энтеросорбент қўлланилиши йўғон ва ингичка ичаклардаги дисбиотик жараёнлар ишонарли нормаллашувига, шунингдек СК нажас билан чиқиб кетиши камайишига олиб келади.

6. PNPLA3 генининг G патологик аллели бўлган НАСГга чалинган беморларни комплекс даволашда пентоксифиллиндан фойдаланиш яллиғланиш олди цитокинлар фаоллигини, эндоген дисфункцияни ва эндотоксемияни камайтириш орқали гепатоцитлардаги яллиғланиш жараёнларини бартараф этиш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И
МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**

СОБИРОВА ГУЗАЛ НАИМОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ С УЧЕТОМ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ, ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ**

14.00.05 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ - 2017

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.1.DSc/ Tib2

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский) размещен на веб-странице по адресу www.tma.uz и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” по адресу www.ziyounet.uz.

Научный консультант: **Аляви Анис Лютфуллаевич**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Хамраев Аброр Асрарович**
доктор медицинских наук, профессор

Плотникова Екатерина Юрьевна
доктор медицинских наук, профессор

Мухамедов Рустам Султанович
доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация: Университет Индже (Южная Корея)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2017 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской Медицинской Академии. (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фараби, 2. Тел./Факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

С докторской диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской Медицинской Академии (зарегистрировано за №___). Адрес: 100109, Ташкент, Алмазарский район, ул. Фараби, 2. Тел./Факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2017 года.
(реестр протокола рассылки № ___ от _____ 2017 года).

А.Г.Гадаев

Председатель Научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

Б.Х.Шагазатова

Учёный секретарь Научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

Л.Т.Даминова

Председатель Научного семинара при научном совете
по присуждению учёной степени доктора наук,
д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Являясь одним из тяжелых заболеваний в гепатологии, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) поражает большую часть трудоспособного населения и представляет серьезную проблему для системы здравоохранения¹. Данные мировой статистики показывают, что почти у 15-25% больных НАЖБП (около 3-5% от общей популяции) выявляется неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), прогрессирующий до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

С первых лет независимости республики Узбекистан полностью перестроена система оказания медицинской помощи населению, в частности, в медицинскую практику внедряются современные эффективные методы диагностики и лечения заболеваний печени, что привело к уменьшению распространения заболевания среди различных слоев населения. В результате проведения мероприятий «достигнуты положительные эффекты в ранней диагностике и профилактике вирусных, токсических, аутоиммунных и метаболических заболеваний печени, в результате чего уменьшилась приверженность больных к постоянной регулярной терапии»².

В мире проводятся научные исследования на создание фундаментальных основ изучения общих и специфических механизмов развития метаболических заболеваний печени, в том числе генетических, разработку мероприятий по профилактике заболеваний, ранних методов диагностики и эффективных способов лечения. Проведенные в различных регионах многоцентровые исследования показали, что традиционные методы определения наследования НАЖБП имеют неоднозначные результаты, что диктовало необходимость проведения генно-молекулярных исследований для более конкретного выделения независимых генетических факторов риска. Одним из кандидатных генов, вовлечённых в патогенез НАЖБП, является ген PNPLA3. К настоящему времени имеются данные, что PNPLA3/148M является независимым генетическим предиктором прогрессирующего течения НАЖБП, почти в 3,3 раза превосходящим контрольную группу, и доказано участие данного гена в формировании цирроза печени и трансформации в ГЦК независимо от внешних факторов (ожирения, употребления алкоголя).

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлением Президента Республики Узбекистан №ПП-3923 «Об основных направлениях дальнейшего углубления реформ и реализации государственной программы развития здравоохранения» от 19 сентября 2007 г. и Постановлением Президента Республики Узбекистан №ПП-1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28 ноября

¹ Bertrand J.B., Lefevre H., Prevot S., Perlemuter G. Nonalcoholic fatty liver disease in a severely obese adolescent. An arguable liver biopsy// Arch Pediatr. 2011; 18:62–65.

² www.minzdrav.uz/documentation/detail.php

2011 г., а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³.

Научные изыскания, направленные на исследование патогенеза НАЖБП проводится в ведущих мировых научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе University of Texas Southwestern Medical Center (Даллас, США), University of Tübingen (Тюбинген, Германия), Univesita degli Studi di Milano (Милан, Италия), Kyoto University Graduate School of Medicine (Киото, Япония), Institute of Medical Research A Lanari-IDIM (Буэнос-Айрес, Аргентина), Kaohsiung Medical University (Гаосюн, Тайвань), University of Michigan (Мичиган, США), University of Dundee (Данди, Великобритания), Institute of Molecular Bioscience (Грац, Австрия), Institut Cochin (Париж, Франция), Ocean University of China (Кинг Дао, Китай), Институт биоорганической химии и Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации (Узбекистан).

В результате исследований, проведенных в мире по этиопатогенезу и особенностям клинического течения НАЖБП получены ряд научных результатов, в том числе: было доказано наличие ассоциации патологической аллели гена PNPLA3 с увеличением аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрасферазы (АлАТ и АсАТ) среди жителей Юго-Восточной Азии, Латинской Америки и Западной Европы (Institute of Molecular Bioscience, Австрия; Ocean University of China, Китай; Institute of Medical Research A Lanari-IDIM, Аргентина); установлено наличие ассоциации патологического полиморфизма с увеличением уровня только АлАТ среди итальянцев, а с увеличением только АсАТ среди финнов (Univesita degli Studi di Milano, Италия); выявлено отсутствие ассоциации гена PNPLA3 с аминотрансферазами в исследованиях афроамериканцев, европейских американцев и немцев (University of Texas Southwestern Medical Center, США, University of Tübingen, Германия, University of Dundee, Великобритания, University of Michigan, США, Institute of Molecular Bioscience, Австрия, Institut Cochin, Франция); установлено, что исследования, направленные на поиск генетических ассоциаций к определенным заболеваниям в разных этнических группах могут приводить к неоднозначным выводам в силу феномена “Ethnic-Specific Genetic Associations”, что указывает на необходимость с осторожностью переносить результаты, полученные на

³ Обзор зарубежных исследоваеи по теме диссертации осуществляется на основе: www.journal-of-hepatology.eu, www.ncbi.nlm.nih.gov, www.nature.com, www.sciencedirect.com, www.genetests.org, www.mdpi.com, www.hgmd.cf.ac.uk, <https://zfin.org>, <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PNPLA3>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/80339> и другие источники.

одной этнической группе, на другие популяции (Kyoto University Graduate School of Medicine, Япония, Kaohsiung Medical University, Тайвань).

В мире по ряду приоритетных направлений проводятся исследования, в том числе по разработке оптимизированных схем лечения НАЖБП, основанные на коррекции цитокинового профиля, процессов эндотоксемии, энтерогапатической рециркуляции желчных кислот и кишечного микробиоценоза.

Степень изученности проблемы. Научные изыскания, посвященные исследованию проблем по настоящему заболеванию, характеризовались системным подходом к данному вопросу. В лечении рекомендовано устранение факторов риска, фармакологическая коррекция инсулинорезистентности и гиперлипидемии, применение фармакологических препаратов с потенциальным гепатопротективным эффектом (Антоненко О.М., 2013, Вялов С.С., 2013, Маев И.В., 2011). Согласно стандартам лечения НАЖБП Европейского общества по изучению печени и Американской гастроэнтерологической ассоциации показано назначение цитопротекторов (гепатопротекторов) (Balmer M.L., 2009, Kitamoto T., 2013). К гепатопротекторам относятся препараты расторопши, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), эссенциальные фосфолипиды, введенные в реестр лекарственных средств и утвержденные приказами Минздравсоцразвития России. По мнению ведущих ученых пентоксифиллин при НАСГ является одним из приоритетных препаратов при лечении данной патологии (Satapathy S.K., 2007, Du J., 2014). Однако относительно малое количество исследований с доказательной базой по данному препарату пока не позволяет включить его стандарты лечения больных НАЖБП, что диктует необходимость дальнейших исследований.

В последние годы Узбекистан является объектом многих научных работ медицинской направленности. Среди них показана необходимость назначения препаратов для восстановления микрофлоры кишечника (Каримов М.М., 2016, Хамрабаева Ф.И., 2013)

Наличие патологических генных мутаций при НАЖБП, выявленных в последнее время обуславливает поиск новых комбинированных методов лечения, поскольку у таких пациентов имеются особенности клиники, патогенеза и терапии, что недостаточно изучено. Данные и подобные им исследования служат научной методологической основой настоящего диссертационного исследования. Исходя из вышеуказанного, можно утверждать, что хотя в настоящее время проблема НАЖБП освещена в научной литературе, вопросы патогенетических механизмов, методов эффективного лечения в зависимости от патологического полиморфизма у лиц узбекской национальности не выбиралась в качестве отдельной темы научного исследования.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладного проекта АДСС 15.4 «Разработка новых технологий лечения больных неалкогольной

жировой болезнью печени на основе определения генетических предикторов развития, воздействия на патогенетические факторы прогрессирования, включающие оксидативный стресс, эндотоксемию, нарушения кишечного дисбиоза и энтерогепатической рециркуляции желчных кислот (ЖК)» (2012-2014 гг.).

Цель исследования: оптимизация терапии больных НАЖБП узбекской национальности с использованием лигнинового энтеросорбента и пентоксифиллина в зависимости от частоты патологических аллелей гена PNPLA3.

Задачи исследования:

определить частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена PNPLA3 как возможного маркера развития НАЖБП среди больных узбекской национальности;

определить наличие ассоциации между изученными генетическими маркерами и показателями цитокинового профиля, процессов эндотоксемии, метаболизмом оксида азота;

оценить влияние полиморфизма гена PNPLA3 на такие функциональные параметры печени, как процессы желчеобразования, биохимический состав желчи, энтерогепатическую рециркуляцию и фекальную экскрецию ЖК у больных со стеатогепатозом (СГ) и НАСГ;

оценить влияние состояния кишечного микробиоценоза на цитолитические и холестатические процессы у больных с СГ и НАСГ при различных вариантах полиморфизма гена PNPLA3;

оценить сравнительную эффективность использования лигнинового энтеросорбента и пентоксифиллина у больных с НАСГ, носителей патологической аллели G гена PNPLA3.

Объектом исследования явились 200 больных с НАЖБП узбекской национальности, из них 125 на стадии СГ и 75 - НАСГ.

Предмет исследования: венозная кровь и сыворотка для количественного определения основных биохимических показателей, проведения генотипирования полиморфных вариантов гена PNPLA3; желчь, фекальные массы.

Методы исследования. В работе использованы клинические, биохимические, микробиологические, инструментальные, генетические, статистические методы.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

впервые выявлено, что патологический гомозиготный GG полиморфизм гена PNPLA3 определяется у больных НАЖБП узбекской национальности;

определена оценка клинических проявлений, метаболических расстройств у больных НАЖБП - носителей различных генотипов полиморфных маркеров G/T гена PNPLA3;

у больных НАЖБП узбекской национальности доказана корреляционная зависимость показателей процессов желчеобразования,

коллоидно-солюбиционных свойств желчи, энтерогепатической рециркуляции ЖК и процессов их фекальной экскреции от носительства различных генотипов полиморфных маркёров G/T гена PNPLA3;

выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между степенью выраженности дисбиотических изменений микрофлоры толстого кишечника и степенью цитолитических, холестатических процессов в гепатоцитах у больных с НАЖБП в зависимости от полиморфизма гена PNPLA 3;

доказана целесообразность комплексного применения лигнинового энтеросорбента и пентоксифиллина для коррекции синдрома дисбиоза, эндотоксемии и воспалительных процессов в гепатоцитах у больных НАСГ, носителей аллели G гена PNPLA 3.

Практические результаты исследования заключаются в следующем: установлено, что риск развития НАЖБП у лиц узбекской национальности связан с наличием полиморфизма GG гена PNPLA3;

доказано, что у больных НАЖБП с наличием патологической аллели заболевание протекает достоверно более в агрессивной форме;

разработаны рекомендации для больных с НАЖБП с наличием патологического полиморфизма гена PNPLA3 в виде проведения целенаправленных превентивных мер, включающих модификацию образа жизни, регулярный врачебный мониторинг (не менее 1 раза в 6 месяцев);

разработан комплексный метод лечения больных с НАСГ, с наличием патологической аллели G полиморфизма гена PNPLA3 в виде применения лигнинового энтеросорбента для эффективной коррекции дисбиотических изменений в толстом кишечнике и снижения процессов эндотоксемии и использование пентоксифиллина с целью купирования цитолитических и холестатических процессов в печени.

Достоверность результатов исследования обосновывается корректностью применения в работе теоретического подхода, методов, точностью произведенных проверок, достаточным объемом выборки больных с НАЖБП, применением современных статистических методов полученных клинических, биохимических, диагностических, генетических, микробиологических данных.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научное значение результатов исследований состоит в том, что выявление аллельных вариантов полиморфных маркёров гена-кандидата, обуславливающего повышенный генетический риск развития НАЖБП, создаёт базу для разработки диагностических методов прогнозирования течения заболевания. Результаты медико-генетического исследования позволяют разработать мероприятия по профилактике НАЖБП, предотвратить прогрессирование заболевания.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что установлена высокая частота НАЖБП, носителей патологического полиморфизма гена PNPLA3 у больных узбекской национальности, проявляющаяся нарушением цитолитических и холестатических процессов

в печени, эндотоксемией, дисбиотическими изменениями в толстом кишечнике, нарушением процессов желчеобразования, что, в свою очередь, способствуют дополнительному повреждению тканей печени и прогрессированию заболевания. Это свидетельствует о необходимости её ранней диагностики и лечения, что позволит предупредить прогрессирование заболевания и развитие осложнений. Для эффективного воздействия на патогенетические механизмы развития НАЖБП необходимо использовать фармакотерапию с применением лигнинового энтеросорбента и антицитокинового препарата пентоксифиллина на фоне базисной терапии.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования больных с НАЖБП с полиморфизмом GG:

выпущена методическая рекомендация «Современные принципы диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени» для гастроэнтерологов и врачей общей практики (Заключение № 8н-г/24 от 01.04.2015 года Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан); Данная методическая рекомендация позволяет выявить группу риска больных с НАЖБП, а также проводить раннюю профилактику больных с наличием патологического полиморфизма гена PNPLA3;

внедрены критерии ранней диагностики и оптимизации путей терапевтической коррекции больных с НАЖБП в практическое здравоохранение лаборатории высоких технологий Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, клинико-биохимическую лабораторию Ташкентского областного многопрофильного медицинского центра и в отделение 2-ой терапии 1-ой городской клинической больницы имени Абу Али ибн Сино (Заключение №8н3/18 от 25.11.2015 года Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан). Результаты исследования позволили своевременно диагностировать наличие полиморфизма гена PNPLA3, выбрать правильную тактику комплексного лечения, снизить стоимость медикаментозного лечения на 24%, повысить эффект оздоровительных мероприятий в 2 раза, улучшить качество жизни больных.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены, в том числе на 13 международных и 14 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 76 научных работ, из них 23 научные статьи, в том числе 15 в республиканских и 8 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 188 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Степень изученности наиболее значимых патогенетических факторов неалкогольной жировой болезни печени»** приводится обзор литературы. Проанализирована степень изученности наиболее значимых патогенетических факторов НАЖБП в прогрессировании заболевания. Особо подчеркнута роль генетических факторов при НАЖБП. Подробно освещены вопросы фармакотерапии с позиций доказательной медицины. Подчеркнута роль кишечной микрофлоры при НАЖБП. Отражены современные подходы к фармакотерапии НАЖБП.

Во второй главе диссертации приводятся **«Критерии включения больных неалкогольной жировой болезнью печени в исследование и методы исследования»**. Она включает в себя общую характеристику клинического материала, лабораторно-функциональные, генетические и статистические методы исследования.

Для оценки процессов эндотоксемии мы изучали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле В.К. Островского (1983) и уровень среднемолекулярных пептидов (СМП) по Николайчику В.В. (1991) в модификации Габрилевича М.И. (1998). Изучение содержания ФНО- α и ИЛ-6 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ООО «Цитокин» (Санкт Петербург). Спектр желчных кислот в желчи определяли методом тонкослойной хроматографии по методу А. И. Иванова (1973). Изучение нормальной микрофлоры толстой кишки проводилось в соответствии с рядом методических рекомендаций Смолянской А.З. (1987); Минушкина О.Н. (1991). Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) определяли дыхательным водородным тестом. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось на аппарате «ALOCA» (Япония) с использованием датчика с частотой 3,5МГц в реальном режиме.

Генетические исследования проводились выделением ДНК из цельной крови набором реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен», Москва, Россия). Типирование образцов ДНК по гену PNPLA3 проводилось с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров с участками гена PNPLA3. ПЦР анализ проводили с использованием набора реагентов для ПЦР амплификации ДНК GenePak™ PCR Core (производства ООО «Лаборатория ИзоГен»). ПЦР продукты подвергались ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (рестрикции) с использованием эндонуклеазы рестрикции BseGI(BtsCI)

(фермент) (производства НПО “Сибэнзим”).

Статистический метод обработки данных. Для статистической обработки данных была использована статистическая программа STATISTICA-6,0. Рассчитывали следующие величины и критерии: средняя арифметическая (M), ошибку средней арифметической (m). Для обработки средних выборок использовали критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$. Для анализа взаимосвязей использовали метод корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции по формуле Пирсона (r).

Оценку соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 (Пирсона) (при $p > 0,05$ равновесие выполняется). Оценку достоверности различий по частотам аллелей и генотипов полиморфизма гена PNPLA3 между пациентами с НАЖБП и контрольной группой проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона по нескольким моделям наследования. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (OR). OR = 1 рассматривали как отсутствие ассоциации, OR > 1 - как положительную ассоциацию (повышенный риск развития патологии), OR < 1 - как отрицательную ассоциацию аллеля или генотипа с заболеванием (пониженный риск развития патологии). Доверительный интервал (CI, confidence interval) - интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95% находится ожидаемое значение рассматриваемого параметра, в данном случае OR.

Всего обследовано 200 больных НАЖБП, из них 125 со СГ и 75 НАСГ и 40 здоровых добровольцев. Исследования проводились в отделении гастроэнтерологии РСНПМЦТ и МР в период 2009-2014 гг. Распределение больных по возрастным категориям показало, что основной пик заболеваемости отмечается в среднем и старшем возрасте.

Проведенный анализ антропометрических показателей обследованных больных с НАЖБП определил (Табл. 1), что средние значения веса тела, ИМТ, объём талии (ОТ) были больше нормальных показателей. Сравнительный анализ антропометрических показателей больных с СГ и НАСГ показал, что у последних показатель массы тела был достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем больных с СГ на 12, 5%.

Таблица 1

**Антропометрические показатели обследованных больных с НАЖБП,
(M±m)**

Параметры	Масса тела, кг	ИМТ	ОТ, см	ОТ/ОБ
СГ (n- 125)	96, 0± 4, 5	30, 3± 2, 3	108, 0± 4, 5	0, 92± 0, 4
НАСГ (n- 75)	108, 0± 4, 8*	34, 5± 3, 0	115, 0± 4, 0	0, 97± 0, 5

Примечание: * - разница достоверна ($p < 0, 05$)

Результаты собственных исследований представлены несколькими главами. В третьей главе «Показатели биохимических параметров сыворотки крови больных неалкогольной жировой болезнью печени» представлены результаты биохимических исследований крови больных НАЖБП до лечения, включающие изучение маркеров «цитоллиза» и «холестаза», липидного спектра, метаболизма оксида азота, показателей эндотоксемии и цитокинового профиля. Было отмечено, что увеличение содержания ФНО α более чем на 50% имело сильные прямые корреляционные зависимости от увеличения активности АлАТ, ГГТП и маркеров эндогенной интоксикации.

В четвертой главе «Параметры биохимического состава желчи и кишечного микробиоценоза больных неалкогольной жировой болезнью печени» изучен биохимический состав желчи, а также состояние кишечной микрофлоры у больных со СГ и НАСГ. Проведенные исследования показали, что по мере нарастания степени дисбактериоза у больных с НАЖБП прогрессируют нарушения биохимических показателей в сыворотке крови. При этом увеличение показателей «цитоллиза» и «холестаза» в печени сопровождаются снижением количества бифидо- и лактобактерий и увеличением пула условно патогенной флоры в толстом кишечнике. У больных с НАСГ корреляционные зависимости между нарушениями показателей «холестаза» и кишечного дисбиоза были более выраженными по сравнению с аналогичными показателями больных СГ.

Пятая глава «Полиморфизм гена PNPLA3 у больных неалкогольной жировой болезнью печени узбекской национальности» посвящена генетическим исследованиям. Больные с НАЖБП были исследованы на наличие полиморфизма гена PNPLA3, который является одним из кандидатных генов, вовлечённых в патогенез НАЖБП. Ген PNPLA3 расположен в локусе q13.31 на 22 хромосоме. Полиморфизм rs738409 C/G (Phe148Met) заключается в замене цитозина на гуанин в 10109 позиции нуклеотидной последовательности гена PNPLA3, что приводит к аминокислотной замене изолейцина на метионин в 148 позиции кодируемого им белка.

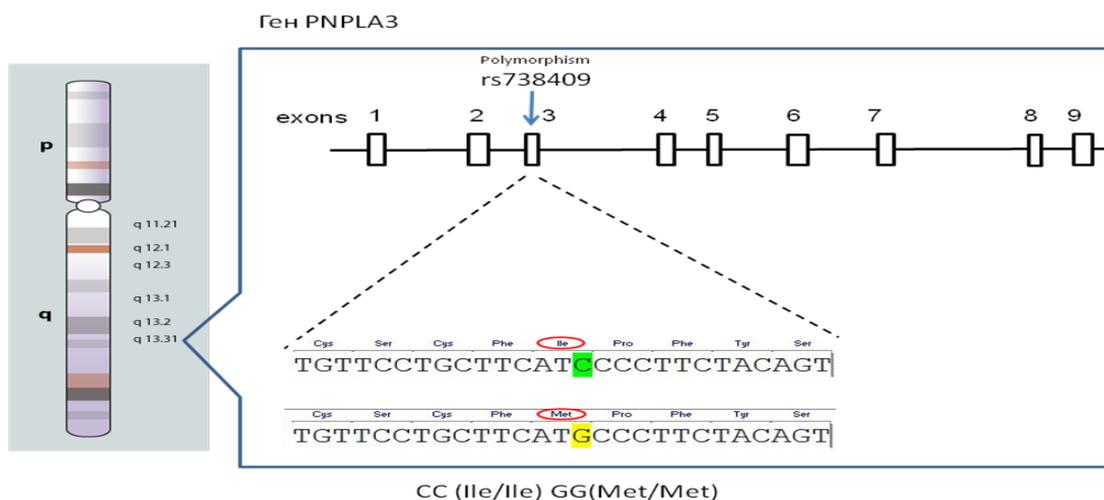


Рис.1. Расположение гена PNPLA3

Исследования по полиморфизму гена PNPLA 3 (rs738409) в узбекской популяции показали наличие вариантов полиморфизма CC, CG, и GG. Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера PNPLA 3 (rs738409) выявил, что у пациентов с НАЖБП превалировала G аллель и реже C аллель (Рис. 2).

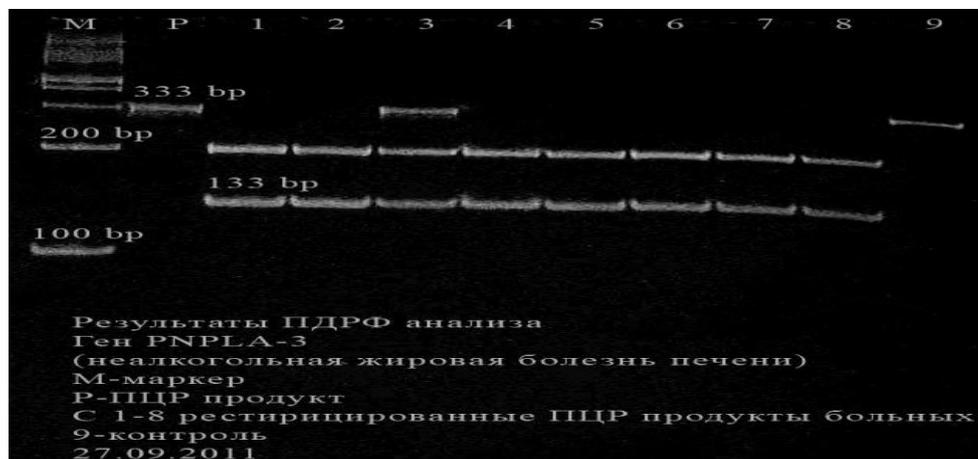


Рис.2. Генотипирование образцов ПДРФ-анализа гена PNPLA3.

Распределение частот генотипов гена PNPLA3 в здоровой группе соответствовало распределению Харди-Вейнберга ($\chi^2 = 0,33$; $df = 1$, $P = 0,57$) (Табл.2).

Таблица 2

Результаты статистического анализа генетической ассоциации между пациентами НАЖБП и здоровыми лицами

Модель наследования	Генотипы	Случаи	Конт-роли	χ^2	P	OR	
						Знач.	95% CI
Аддитивная модель (тест Кохрана-Армитаджа для линейных трендов $\chi^2 = [0,12]$, $df = 1$)	C/C	31.5%	46%	4.82	0.03	0.54	0.24-1.22
	C/G	23.3%	32.4%			0.63	0.26-1.52
	G/G	45.2%	21.6%			2.99	1.21 -7.42
Рецессивная модель (χ^2 test, $df = 1$)	C/C+C/G	54.8	78.4	5.84	0.02	0.33	0.13-0.83
	G/G	45.2	21.6			2.99	1.21 -7.42

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs738409 гена PNPLA3 выявил статистически значимое ($p = 0.03$ по критерию χ^2 Пирсона по аддитивной модели наследования и $p = 0.02$

по критерию χ^2 Пирсона по рецессивной модели наследования) увеличение частоты встречаемости монозигот GG у больных (45, 2%) по сравнению с аналогичным показателем у здоровых лиц (21,6%). Отношение шансов (OR), отражающее степень относительного риска развития НАЖБП для носителей генотипа GG гена PNPLA3, составило 2.99 (CI_{95%} 1.21 – 7.42). Таким образом, результаты нашего исследования указывают на то, что генотип GG (Met/Met) гена PNPLA3 ассоциирован с развитием НАЖБП в узбекской популяции.

Анализ полученных результатов выявил ассоциацию между увеличением CG и GG генотипов среди пациентов с простым стеатозом, по сравнению со здоровыми лицами, но оно не достигало статистической значимости. Тем не менее, статистический анализ распределения генотипов между пациентами с НАСГ и здоровыми лицами показал достоверную ассоциацию между генотипом GG и НАСГ по аддитивной модели ($p < 0,0001$, тест Кохрана-Армитаджа) и рецессивной модели ($p < 0,0001$, χ^2 тест Пирсона) (Табл.3).

Таблица 3

Результаты статистического анализа генетической ассоциации между пациентами с НАСГ и здоровыми лицами

Модель наследования	Генотипы	Случаи	Контроли	χ^2	P	OR	
						Знач.	95% CI
Аддитивная модель (тест Кохрана-Армитаджа для линейных трендов $\chi^2 = [0,12], df = 1$)	C/C	8%	46%	18.78	>0,0001	0.10	0.02-0.50
	C/G	12%	32.4%			0.28	0.07-1.14
	G/G	80%	21.6%			14.50	4.14-50.82
Рецессивная модель (χ^2 test, $df = 1$)	C/C+C/G	20%	78.4	20.53	>0,0001	0.07	0.02-0.24
	G/G	80%	21.6			14.50	4.14-50.82

По данным внутригруппового анализа (Табл. 4) было выявлено, что пациенты с GG генотипом имеют значительно более высокий уровень активности маркеров «цитоллиза» и «холестаза». В группе больных с НАСГ увеличение показателей АлАТ было достоверно выше не только по сравнению с показателями больных со СГ, но и по сравнению с аналогичным показателем в группах больных, имеющих генотипы СС и СG.

Таблица 4

Характеристика больных НАЖБП с различными генотипами PNPLA3 rs738409, (M±m)

Генотипы	СГ			НАСГ			Контроль		
	CC	CG	GG	CC	CG	GG	CC	CG	GG
ИМТ	25,0±2,0	25,2±2,4	28,2±3,6	27,6±2,9	28,4±3,7	30,3±3,0*	22,5±2,5	21,3±1,8	23,6±2,0
АЛАТ	**32,6±3,0*	**35,3±2,8*	**48,7±3,3*	48,8±2,6*	69,6±2,8*	114,2±4,8*	16,6±2,5	20,4±3,0	28,5±1,9
АсАТ	14,5±1,7*	**16,7±2,0	**22,5±2,8*	20,1±2,3*	32,2±3,7*	48,7±4,8*	8,7±1,6	11,4±1,4	14,8±2,1
Билирубин	14,7±0,8	17,8±1,6*	**22,0±1,9*	18,6±2,0*	24,5±1,9*	32,3±2,6*	12,0±0,8	13,9±1,6	12,9±1,7
ЩФ	188,0±12,5*	**265,4±21,5*	**322,2±20,5*	255,5±18,4*	333,4±19,0*	438,0±20,7*	135,4±12,7	145,8±15,8	140,4±20,0
ГГТП	**35,6±2,1*	**36,6±2,5*	**67,4±3,3*	66,5±3,6*	78,6±3,8*	135,4±8,9*	22,0±2,7	24,8±3,6	27,3±2,7
Холестерин	5,9±0,6	6,6±0,7	7,0±0,5	6,0±0,9	6,9±1,1	7,5±1,3	4,0±0,9	5,5±0,7	5,8±0,8
ЛПВП	1,5±0,1	1,3±0,1	**1,2±0,007	1,2±0,07	1,1±0,1	0,9±0,1*	1,71±0,3	1,68±0,4	1,32±0,2
ЛПНП	2,9±0,4	3,0±0,5	3,5±0,8	3,4±0,9	4,0±0,6	4,6±0,5	2,19±0,6	3,3±0,7	3,22±0,8
ТГ	1,7±0,2	1,9±0,5	2,2±0,8	2,1±0,3	2,2±0,5	2,4±0,2	1,44±0,3	1,82±0,6	1,73±0,5

* - (p<0,05) разница достоверна по сравнению с контрольной группой

** - (p<0,05) разница достоверна по сравнению с группой больных СГ и НАСГ

Аналогичным образом, подобную картину мы наблюдали в отношении показателей билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ) и ГГТП. Согласно полученным данным, наличие аллели G особенно в гомозиготном варианте было прямым маркером выраженности цитолитических и холестатических поражений в гепатоцитах у больных с НАСГ.

Проведенный внутригрупповой анализ влияния генетического полиморфизма изучаемого гена в отношении ИМТ и липидного спектра показало менее специфическое влияние аллели гена G. Отмеченные различия между показателем ИМТ и наличием G аллели гена в группах больных со СГ и НАСГ были статистически незначимыми. Таким же образом, было отмечено, что наличие данной аллели гена PNPLA 3 не всегда являлось маркером нарушений липидного спектра больных НАЖБП. В группе больных со СГ мы не отметили статистически значимых различий в нарушениях содержания в сыворотке крови ХС, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ТГ в зависимости от полиморфизма гена PNPLA 3.

У больных с НАСГ также повышение уровня ХС, ЛПНП и ТГ было статистически недостоверным. В показателе ЛПВП было отмечено достоверное снижение его содержания в сыворотке крови у больных НАСГ, имеющих генотип GG на 30,08% ($p < 0,05$).

Таким образом, риск развития НАЖБП у лиц узбекской национальности связан с носительством аллели G полиморфного маркера G/C гена PNPLA3. Аллель С, напротив, ассоциирована с пониженным риском развития заболевания. У больных НАЖБП, носителей патологической аллели G гена PNPLA3 болезнь протекает достоверно в более агрессивной форме, по сравнению с носителями аллели С.

Результаты нашего исследования определили также ассоциацию патологической аллели с показателями эндотоксемии, эндогенной дисфункции ($NO = r+0,55$), (ИЛ 6= $r+0,60$), ($ФНО\alpha = r+0,45$).

Патологическое значение полиморфизма гена PNPLA3 с аллелью G при НАСГ выражается в достоверно более выраженных цитолитических и холестатических поражениях печени, степени дисбиоза кишечника и энтерогепатической рециркуляции ЖК. Выраженные дисбиотические нарушения в толстом кишечнике и повышенная фекальная экскреция ЖК у больных с НАСГ, носителей аллели G гена PNPLA3 инициирует повышенную продукцию провоспалительных цитокинов, эндогенную дисфункцию, эндотоксемию, повышенную функциональную нагрузку на гепатоциты, связанную с потерей первичных ЖК, чем провоцируют более выраженный «второй удар» по дальнейшему поражению печени.

В шестой главе «**Клинико-инструментальные и биохимические показатели больных в динамике лечения**» было выявлено, что больных со СГ в результате лечения наблюдается снижение количества фекальной экскреции ЖК, существенное восстановление микрофлоры кишечника. У больных с НАСГ, при наличии патологической аллели гена PNPLA3

восстановление нормальной микрофлоры кишечника под влиянием лечения можно расценивать как неудовлетворительное.

В седьмой главе «Динамика клинико-биохимических параметров сыворотки крови, желчи, микрофлоры кишечника у больных неалкогольным стеатогепатитом, носителей патологической аллели G гена PNPLA3 при использовании пентоксифилина и энтеросорбента» было показано, что больные были распределены на две группы в зависимости от полиморфизма гена PNPLA3 носители аллели G и носители аллели C. Больным в качестве базисной терапии назначалась УДХК в дозе 10-12 мг/кг, альфа-липоевая кислота по 600 мг в сутки. Больным также рекомендовалась модификация образа жизни, включающая ежедневные (дозированные) физические занятия в виде не менее 30-ти минутной ходьбы, ограниченное потребление углеводов и животных жиров, при полной абстиненции.

Изучение показателей «цитоллиза» и «холестаза» у больных с НАСГ выявили достоверную нормализацию значений АлАТ на 40% ($p < 0, 05$), АсАТ на 21, 9% ($p < 0, 05$), билирубина на 16, 1% ($p < 0, 05$), ЩФ на 13, 5% ($p < 0, 05$), ГГТП на 15, 8% и тимоловой пробы на 30, 8%. Однако при дифференцированном анализе этих показателей в зависимости от мутации гена PNPLA3 мы наблюдали отличающуюся картину. У больных с НАСГ, носителей аллели C снижение вышеуказанных показателей было достоверным. В то же время, у больных с НАСГ, носителей патологической аллели G показатели АлАТ, билирубина, ЩФ, ГГТП и тимоловой пробы в достоверной степени не отличались от аналогичных показателей, полученных до лечения.

Изучение показателей эндогенной дисфункции – метаболитов оксида азота при НАСГ, показало, что в течение 30-ти дневного курса лечения практически у всех пациентов отмечается достоверное снижение содержания в сыворотке крови метаболитов NO_2 и NO_3 . Однако если у больных с аллелью C снижение метаболитов NO_2 было равно 33, 4% ($p < 0, 05$), то при наличии аллели G эта цифра составляла 20, 8% ($p < 0, 05$). Таким же образом, снижение содержания NO_3 при наличии аллели C составляло 51, 9% ($p < 0, 05$), а при наличии аллели G - 38, 5% ($p < 0, 05$). У больных с НАСГ достоверным было только снижение метаболитов оксида азота у больных с НАСГ с аллелью C (41, 7% ($p < 0, 05$) и 64, 9% ($p < 0, 05$)), соответственно. У больных с НАСГ, носителей аллели G снижение содержания метаболитов оксида азота было статистически недостоверным. Помимо этого, разница в содержании метаболитов после лечения у больных с НАСГ, носителей аллелей C и G была статистически достоверной (48, 6% ($p < 0, 05$) и 69, 2% ($p < 0, 05$)) соответственно.

Подобная аналогия наблюдалась и при изучении динамики содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных НАЖБП. При СГ в период до лечения отмечаемая тенденция к увеличению содержания ИЛ-6 и ФНО α статистически не отличалась от аналогичных показателей здоровых лиц. Соответственно образом, наблюдаемые после

месячного курса лечения изменения исследуемых параметров не имели статистически достоверных характеристик. В отличие от них, при НАСГ было отмечено достоверное увеличение содержания в крови обеих исследуемых цитокинов. В динамике у больных НАСГ, носителей аллели С было отмечено достоверное снижение ИЛ-6 на 44, 2% ($p < 0, 05$), тогда как снижение этого показателя при наличии аллели G на 19, 8% было недостоверным ($p > 0, 05$). Также было отмечено, что разница в показателях ИЛ-6 при различных мутациях гена также была достоверной – 43, 9% ($p < 0, 05$). Изучение другого цитокина – ФНО α показало, что после лечения его содержание достоверно снижается в обеих исследуемых группах больных на 56, 1% ($p < 0, 05$) и 38, 5% ($p < 0, 05$). Однако при этом, разница в содержании ФНО α в сравниваемых группах после лечения также была достоверной – 40, 0% ($p < 0, 05$).

Изучение состояния кишечного микробиоценоза у больных НАЖБП в период до лечения показало наличие различной степени дисбиотических изменений в толстом кишечнике больных в виде дисбактериоза I, II и III степеней. Изучение показателей дисбактериоза у больных с НАСГ показало наличие существенных различий в результатах лечения в зависимости от наличия С и G аллелей полиморфизма гена PNPLA3. В группе больных с НАСГ, носителей аллели С была отмечена положительная динамика в отношении восстановления нормальных показателей кишечного микробиоценоза. В частности, было выявлено, что число больных с дисбактериозом 3 степени сократилось с 27, 5% до 5, 6%, число лиц, имеющих дисбактериоз 2 степени с 52, 5% до 21, 4%. Соответственным образом увеличилось как относительное, так и абсолютное число больных с дисбактериозом 1 степени (с 20, 0% до 58, 0%) за счет пациентов с дисбактериозом первой и второй степени. Также было отмечено, что у 15, 0% больных не была выявлена картина дисбактериоза. На копрограммах было отмечено увеличение числа лакто- и бифидобактерий, эшерехий, при адекватном снижении патологической микрофлоры. В то же время, у больных с НАСГ, носителей патологической аллели G наблюдалась другая картина. Число больных с дисбактериозом третьей степени сократилось только на 7, 1%, а второй степени только на 7, 3%. На 14, 2% увеличилось число больных с дисбактериозом первой степени. А вот больных с наличием нормобиоценоза кишечника отмечено не было. В копрограммах этих пациентов мы наблюдали только умеренное увеличение представителей нормальной микрофлоры – лакто- и бифидобактерий, эшерехий с нормальной активностью. Количество представителей патогенной микрофлоры в виде дрожжевых грибов, протея, стафилококков и гемолитической микрофлоры оставалось еще на довольно высоком уровне.

Проведение стандартной базисной терапии у больных НАСГ, при патологическом полиморфизме гена PNPLA3 не способствует нормализации нарушенных биохимических, микробиологических показателей печени и кишечника.

Поскольку у больных НАСГ, носителей патологической аллели G гена PNPLA3 использование базисной терапии не приводило к достоверной нормализации исследуемых параметров сыворотки крови. Этим пациентам мы в дальнейшем продолжили амбулаторное лечение в течение двух месяцев с использованием пентоксифиллина 800 мг/сутки внутрь и лигнинового энтеросорбента «Зеротокс» (капсулы по 0,35 г, производства УзКФТИ им. А. Султанова, по 2 капсулы 3 раза в день) в течение двух месяцев на фоне базисной терапии.

Изучение показателей «цитоллиза» и «холестаза» у больных с НАСГ показало, что в контрольной группе больных продолжение базисной терапии не приводило к нормализации повышенных показателей «цитоллиза» и «холестаза». Использование пентоксифиллина и «Зеротокса» в основной группе пациентов показало, что в контрольные сроки обследования у них отмечается достоверное снижение ($p < 0,05$) показателей «цитоллиза» и «холестаза» (АлАТ на 60%, АсАТ более чем в два раза, билирубина на 42, 2%, ЩФ на 68, 1%, ГГТП на 52, 5%, тимоловой пробы более чем в два раза).

Изучение показателей эндотоксемии в сыворотке крови больных НАСГ показало, что в контрольной группе больных через два месяца наблюдения статистически значимых сдвигов не было (Рис.3). В основной группе больных в контрольные сроки наблюдения было отмечено снижение показателей эндогенной токсемии в виде снижения величины ЛИИ на 36, 4% ($p < 0,05$) и СПМ на 27, 8% ($p < 0,05$), соответственно.

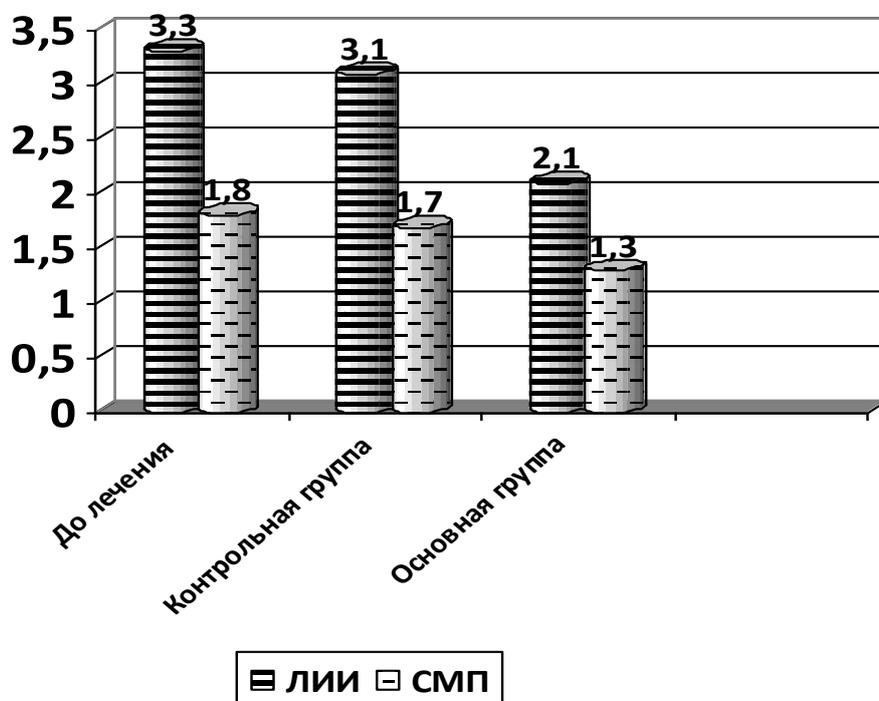


Рис. 3.Динамика показателей эндогенной интоксикации у больных НАСГ в динамике лечения (усл.ед)

Изучение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных НАСГ показало уже отмеченную тенденцию. В контрольной группе больных с НАСГ дальнейшее использование базисного лечения не способствовало достоверному снижению концентрации ИЛ-6 и ФНО α . Использование пентоксифиллина как ингибитора выработки ФНО α и «Зеротокса» в течение двух месяцев способствовало достоверному снижению показателей в сыворотке крови больных НАСГ. Это выразилось снижением содержания в сыворотке крови ИЛ-6 на 30, 7% ($p > 0, 05$) и ФНО α на 26, 9% ($p > 0, 05$), соответственно.

Определение коллоидно-солюбиционных свойств желчи, складывающихся из соотношения ЖК: фосфАтидилхолин (ФХ): холестерин объективно отражалО вышеуказанные биохимические параметры желчи (Рис.4). Проведенный анализ по этим параметрам показал, что дальнейшее использование базисной терапии в данной когорте пациентов сколь-либо заметного влияния на изучаемые параметры желчи не оказывает.

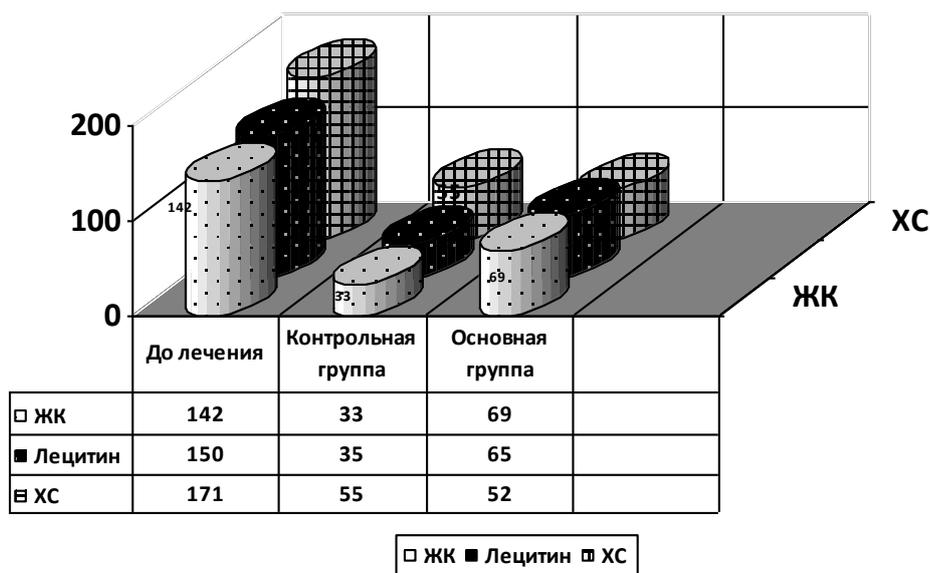


Рис. 4. Соотношение ЖК, лецитина и холестерина в желчи при НАСГ (мг%)

В основной группе больных модификация базисной терапии способствовала к исходу второго месяца лечения увеличению пула ЖК и лецитина, и снижению содержания холестерина.

Перед началом анализа исследований по состоянию кишечного дисбиоза необходимо было отметить, что базисная терапия у больных НАСГ, носителей аллели С полиморфизма гена PNPLA3 была достаточно эффективной, что выразилось снижением количества фекальной экскреции ЖК, частоты СИБР и дисбиотических изменений в толстом кишечнике. Однако у больных НАСГ, носителей патологической аллели G гена PNPLA3 особой динамики нарушенных показателей микробиоценоза под влиянием

30-дневного курса базисной терапии не отмечалось. Продление сроков лечения в данной когорте больных, как показали исследования, кардинальных изменений в исследуемых параметрах не показали. Потери с фекалиями ЖК у этих больных оставались на довольно высоком уровне. Использование энтеросорбента в основной группе больных с НАСГ способствовало снижению величины фекальной экскреции ЖК на 29, 2% ($p < 0, 05$).

Изучение степени купирования СИБР у больных НАСГ, носителей патологической аллели G гена PNPLA3 выявило схожую аналогию. У больных контрольной группы к исходу второго месяца лечения снижение частоты СИБР составляло 25, 4%. У больных основной группы модификация терапия энтеросорбентом позволила снизить частоту СИБР на 58, 3%.

Изучение динамики показателей микробиоценоза толстого кишечника у больных с НАСГ показало, что наличие патологической генной мутации является отягощающим фактором в купировании дисбиотических изменений. Удлинение сроков лечения до трех месяцев в контрольной группе больных способствовало снижению степени дисбактериоза толстого кишечника в пределах от 6, 5 до 7, 8%. Больных с отсутствием дисбиотических изменений в контрольные сроки обследования не было. В копрограммах отмечался умеренный рост, увеличение лакто- и бифидобактерий, эшерехий с нормальной активностью. Продолжало отмечаться наличие микрофлоры в виде дрожжевых грибов, протей, стафилококков и гемолитической микрофлоры.

В основной группе, в отличие от контрольной, у 21% пациентов к исходу второго месяца лечения на копрограммах не было отмечено наличие дисбиоза (Рис.5).

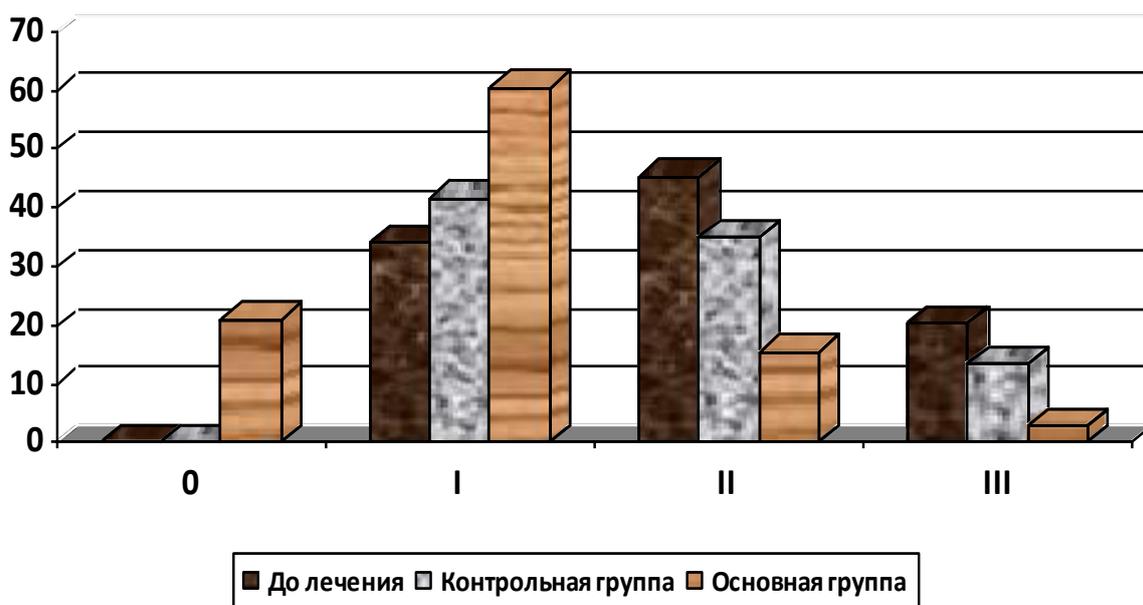


Рис. 5. Показатели степени дисбактериоза больных НАСГ в динамике лечения (%)

Количество больных с дисбактериозом 2 степени снизилось на 9, 5% и дисбактериозом 3 степени на 10, 3%. В копрограммах этих больных отмечалось увеличение количества лакто- и бифидобактерий, а также эшерехий с нормальной активностью. Содержание дрожжевых клеток, гемолитической микрофлоры было достоверно снижено.

Таким образом, использование лигнинового энтеросорбента в комплексе базисной терапии у больных НАСГ с патологической аллелью G способствует снижению дисбиотических нарушений в кишечнике, снижению фекальной экскреции ЖК и достоверному купированию процессов эндотоксемии. Включение в комплекс базисной терапии пентоксифиллина у больных с НАСГ оказывает антицитокиновый эффект, выражающийся снижением активности провоспалительных цитокинов, эндогенной дисфункции и купированием цитолитических и холестатических процессов в печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Риск развития НАЖБП у лиц узбекской национальности связан с носительством аллели G полиморфного маркера GG гена PNPLA3. Аллель С полиморфного маркера G/C гена PNPLA3, напротив, ассоциирована с пониженным риском развития НАЖБП.

2. У больных НАЖБП степень выраженности цитолитических и холестатических поражений печени прямо пропорциональна степени дисбиотических изменений в толстом и тонком кишечнике, активности провоспалительных цитокинов, эндогенной дисфункции и эндотоксемии.

3. Дисбиотические нарушения в толстом кишечнике больных НАЖБП в виде снижения количества факультативной и увеличения условно-патогенной микрофлоры, развития СИБР создают дефицит ЖК, вследствие их фекальной экскреции, что создает повышенную функциональную нагрузку на гепатоциты.

4. Использование стандартной базисной терапии у больных НАСГ, носителей патологической аллели G гена PNPLA3, не способствует достоверной коррекции воспалительных процессов в печени, нормализации нарушенных показателей кишечной микрофлоры, процессов эндотоксемии и энтерогепатической рециркуляции ЖК.

5. Включение в комплекс базисной терапии больных НАСГ, с патологическим полиморфизмом гена PNPLA3, лигнинового энтеросорбента позволяет достоверно нормализовать процессы дисбиоза толстого и тонкого кишечника, а также снизить потери ЖК фекальной экскрецией.

6. Применение пентоксифиллина в комплексе терапии больных НАСГ, носителей аллели G полиморфизма гена PNPLA3, позволяет купировать воспалительные процессы в гепатоцитах снижением

активности провоспалительных цитокинов, эндогенной дисфункции и процессов эндотоксемии.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
27.06.2017.Tib.30.02 AT TASHKENT
MEDICAL ACADEMY**

**THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL
MEDICAL CENTER of THERAPY and MEDICAL REHABILITATION**

SOBIROVA GUZAL NAIMOVNA

**OPTIMIZATION OF PATHOGENETIC THERAPY OF NON-
ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE TAKING INTO ACCOUNT
METABOLIC, GENETIC AND FUNCTIONAL CHANGES**

14.00.05 – Internal diseases

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF SCIENCES
(DSc) ON MEDICAL SCIENCE**

TASHKENT 2017

The theme of doctoral dissertation (DSc) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministry of the Republic of Uzbekistan under number B2017.1.DSc/Tib2.

Doctoral dissertation has been prepared at the Republican specialized scientific practical medical center of therapy and medical rehabilitation.

Abstract of dissertation is posted in two languages (Uzbek, Russian) on the website www.tma.uz and on the website of "ZiyoNet" Information and educational portal www.ziynet.uz.

Scientific consultant: **Alyavi Anis Lutfullaevich**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Hamraev Abror Asrorovich**
Doctor of medical sciences, professor

Plotnikova Ekaterina Yuryevna
Doctor of medical sciences, professor

Mukhamedov Rustam Sultanovich
Doctor of biological sciences, professor

Leading organization: Inje University (South Korea)

The defense will take place "___" _____2017 at ___ at the meeting of the Scientific Council No. Dsc.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Almazar district, Farobi street, 2. Phone/Fax (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Doctoral dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (is registered under No.____). Address: 100109, Tashkent city, Almazar district, Farobi street, 2. Tel./Fax (+99871) 150-78-25.

Abstract of dissertation sent out on "___" _____ 2017 y.
(mailing report № ___ on _____ 2017 y.).

A.G. Gadaev
Chairman of the scientific council
awarding scientific degrees,
Doctor of medical sciences, professor

B.H. Shagzatova
Scientific secretary of scientific council
awarding scientific degrees,
Doctor of medical sciences, professor

L.T. Daminova
Chairman of the academic seminar under the
scientific council awarding scientific degrees,
Doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The urgency and relevance of dissertation topic. The non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) becomes one of the most widespread types of a lesion of the hepatobiliary system all over the world in the XXI century. A share of the disease in total population of western countries approaches 20-30%. It is important to note that almost in 15-25% of this group of patients (about 3-5% of the overall population) non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is found, which represents an active stage of the disease progressing to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC).

The aim of research work: optimization therapy of ethnic Uzbek patients with NAFLD with use of lignin enterosorbent and pentoxifylline depending on the frequency of pathological alleles of PNPLA3 gene.

The task of research: to determine frequencies of alleles and genotypes of polymorphic markers of the PNPLA3 gene as a possible marker of NAFLD development in ethnic Uzbek patients; to determine the presence of association between studied genetic markers and indicators of a cytokine profile, processes of endotoxemia and nitrogen oxide metabolism; to study the influence of polymorphism of the PNPLA3 gene on biliation processes, biochemical composition of bile, enterohepatic recycling and a fecal excretion of bile acids (BA) in patients with hepatic steatosis (SH) and NASH; to estimate the influence of a state of intestinal microbiocenosis on cytolytic and cholestatic processes in hepatocytes of patients with SH and NASH in various variants of polymorphism of the PNPLA3 gene; to evaluate a comparative efficacy of use of lignin enterosorbent and pentoxifylline in patients with NASH, carriers of a pathological G allele of the PNPLA3 gene.

The object of the research work: 200 ethnic Uzbek patients with NAFLD, 125 of them are at the stages of SH and 75 have NASH.

Scientific novelty of the research work consists of following:

for the first time an association of polymorphism of PNPLA3 gene with NAFLD is found in ethnic Uzbek patients; for the first time it is proved that a risk of development of NAFLD in ethnic Uzbeks is associated with a carriage of G allele of polymorphic G/C marker of PNPLA3 gene. Allele C, on the contrary, is related with a decreased risk of development of NAFLD and can be considered as a protective factor; for the first time interrelations between polymorphic markers of PNPLA3 gene and components of a cluster of NAFLD are studied; an estimation of clinical manifestations, metabolic disorders in patients with NAFLD, carriers of various genotypes of polymorphic G/T markers of PNPLA3 gene is given; dependence of indicators of biliation processes, colloid solubilizing properties of bile, enterohepatic recycling of bile and processes of fecal excretion of BA on carriage of various genotypes of polymorphic G/T markers of PNPLA3 gene is established in ethnic Uzbek patients with NAFLD; correlation between a degree of dysbiotic changes of microflora of the large intestine and a degree of cytolytic, cholestatic processes in hepatocytes of patients with NAFLD depending on polymorphism of PNPLA3 gene are revealed; the expediency of complex use of

lignin enterosorbent and pentoxifylline for correction of a dysbiosis syndrome, endotoxemia and inflammatory processes in hepatocytes in patients with NASH, carriers of allele G of PNPLA3 gene is shown.

The outline of thesis.

Scientific significance of the results of the research lies in the fact that detection of allelic variants of polymorphic markers of a gene-candidate causing an increased genetic risk of NAFLD development creates a base for working out diagnostic methods of prediction of a disease course. Results of the medical genetic study make it possible to develop measures for NAFLD prophylactics, to prevent the disease progression. The practical significance of research results is that there was established a high frequency of NAFLD in ethnic Uzbek patients, carriers of pathologic polymorphism of PNPLA3 gene, which manifests itself in a disorder of cytolytic and cholestatic processes in the liver, endotoxemia, disbiotic changes in the large intestine, disorder in biliation processes, which, in their turn, promote an additional damage of liver tissues and disease progression. This highlights the need for its early diagnostics and treatment that will make it possible to prevent the disease progression and development of complications. For an effective influence on pathogenetic mechanisms of NAFLD development it is necessary to use pharmacotherapy with use of lignin enterosorbent and pentoxifylline, an anticytokine drug, on the background of basic therapy

A risk of development of NAFLD in ethnic Uzbeks is associated with carriage of GG polymorphism of PNPLA3 gene. C allele of polymorphic G/C marker of PNPLA3 gene is related with decreased risk of NAFLD development. In patients with NAFLD, carriers of pathological allele G of gene PNPLA3, the degree of expression of cytolytic and cholestatic hepatic damages is directly proportional to the degree of disbiotic changes in the large and thin intestine, activity of proinflammatory cytokines, endogenous dysfunction and endotoxemia. Dysbiotic disorders in large intestine in patients with NAFLD, carriers of pathological G allele of PNPLA3 gene, in the form of the decrease in amount of facultative and increase in pathogenic microflora, development of BOS create BA deficiency due to their fecal excretion that creates an increased functional load on hepatocytes. Use of standard basic therapy for patients with NASH, carriers of pathological G allele of gene PNPLA3, does not promote the reliable correction of inflammatory processes in hepatic, normalization of impaired indicators of intestinal microflora, processes of endotoxemia and enterohepatic recycling of BA. Inclusion of lignin enterosorbent into basic therapy of patient with NASH with pathological polymorphism of PNPLA3 gene makes it possible to normalize reliably processes of dysbiosis of the large and thin intestine as well as to reduce BA losses with fecal excretion. Administration of pentoxifylline in multimodality therapy of patients with NASH, carriers of G allele of polymorphism of the PNPLA3 gene allows to stop inflammatory processes in hepatocytes by decreasing an activity of proinflammatory cytokines, an endogenous dysfunction and endotoxemia processes.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Каримов М.М. Собирова Г.Н., Саатов З.З. Применение а-липовой кислоты (диалипона) при жировой болезни печени // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2009. № 2. - С. 26-30. (14.00.00; №3)

2. Собирова Г.Н. Влияние а-липовой кислоты (диалипона) на показатели энтерогепатической рециркуляции желчных кислот у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2011. № 2. - С. 34-37. (14.00.00; №3).

3. Собирова Г.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени (обзор литературы) // Терапевтический вестник Узбекистана». Ташкент, 2011. №1. - С.117-121. (14.00.00; №7)

4. Аляви А.Л., Даминов Т.А., Джамбекова Г.С., Собирова Г.Н., и др. Система скрининга больных с заболеваниями печени для врачей общей практики // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2011. № 1. - С. 2-8. (14.00.00; №8).

5. Каримов М.М., Саатов З.З., Собирова Г.Н., Салихова С.Б. Эффективность метформина у больных неалкогольной жировой болезнью печени с нарушением толерантности к глюкозе // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2012. № 6. - С. 71-73. (14.00.00; №3)

6. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Далимова Д.А., Исламова Ш.З. Эндотелиальная дисфункция при неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от полиморфизма гена PNPLA3 // Терапевтический вестник Узбекистана, Ташкент, 2012. № 4. - С.76-79. (14.00.00; №7)

7. Аляви А.Л., Каримов М.М., Собирова Г.Н., Далимова Д.А., Саатов З.З. Влияние полиморфизма гена rs738409 PNPLA3 на уровень сывороточного адипонектина у больных неалкогольной жировой болезнью печени // Вестник клуба панкреатологов. Киев, 2013. № 1. С. 49-50. (14.00.00; №15).

8. Дусанова Н.М., Каримов М.М., Собирова Г.Н., Саатов З.З. Эффективность применения лигнинового энтеросорбента у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Фармацевтический вестник Узбекистана, Ташкент, 2014. №3. - С. 95-98. (14.00.00; №6)

9. Каримов М.М., Салихова С.Б., Собирова Г.Н., Саатов З.З., Рустамова С.Т., Исламова Ш.З., Каюмова Н.К. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска нарушений минеральной плотности костной ткани//Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2014. №1.- С. 64-68. (14.00.00; №7)

10. Alyavi A.L., Sobirova G.N., Karimov M.M. Association of rs738409 Polymorphism in the PNPLA3 Gene with Nonalcoholic Fatty Liver Disease//

International Journal of BioMedicine. USA. 2014, № 4(4). P. 8-11. (14.00.00, Global IF -0,4222)

11. Хамдамова Ш.Ж., Турсунбаев А.К., Эгамбедиева Д.А., Рузметова И.А., Собирова Г.Н., Каюмова С.Ш. Актуальные аспекты неалкогольной жировой болезни печени //Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2015. №2. - С. 170-173. (14.00.00; №7)

12. Собирова Г.Н. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на состояние кишечной микрофлоры больных неалкогольной жировой болезнью печени с различным полиморфизмом гена PNPLA3//Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. Ташкент, 2015. №3.- С.96-99. (14.00.00; №17)

II бўлим (II часть; II part)

13. Sobirova G.N., Alyavi A.L., Karimov M.M. Correction of endotoxemia in patients with nonalcoholic steatohepatitis//Medical and Health Science Journal. Prague, 2011. №9. P. 66-68.

14. Sobirova G.N. Association of rs738409 PNPLA3 with development of nonalcoholic fatty liver disease in patients of Uzbek nationality// Medical and Health Science Journal. Prague, 2012. №13. P. 41-44.

15. Собирова Г.Н. Полиморфизм гена Pnpla у пациентов с неалкогольной жировой болезнью //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Москва, 2012. № 11. С. 30-33.

16. Islamova Sh.Z., Alyavi A.L., Karimov M.M., Sobirova G.N. Genetic disposition to non-alcoholic fatty liver disease//5th International Scientific Conference “Applied Sciences and technologies in the United States and Europe: common challenges and scientific findings”. New York, 2014. - P.31-32.

17. Аляви А.Л., Дусанова Н.М., Каримов М.М., Собирова Г.Н. Генетические предикторы развития неалкогольной жировой болезни печени//Научная дискуссия: вопросы медицины. Москва, 2014. №2 (18). - С. 93-100.

18. Собирова Г.Н. Значение патогенетической терапии при неалкогольной жировой болезни печени // Проблемы биологии и медицины. Самарканд, 2011. №3 (66). - С.121-123.

19. Собирова Г.Н., Каримов М.М., Исмаилова М.Г. Влияние лигнинового энтеросорбента на коллоидно-солюбизационные свойства желчи больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования науки и производства в фармации». Ташкент, 2012. - С.585-588.

20. Собирова Г.Н. Состояние энтерогепатической циркуляции желчных кислот при неалкогольной жировой болезни печени // Доктор ахборотномаси. Самарканд, 2012. №3. - С. 174-176.

21. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Якубов М.М., Холтураев А.Т., Далимова Д.А. Эффективность пентоксифиллина у больных неалкогольным стеатогепатитом//Проблемы биологии и медицины. Самарканд, 2013. №1 (72). - С. 47-49.

22. Салихова С. Б., Каримов М.М., Собирова Г.Н., Холтураев А.Т. Параметры минеральной плотности костной ткани при неалкогольной жировой болезни печени //Доктор ахборотномаси. Самарканд, 2014. № 3. - С.182-184.

23. Каримов М.М., Далимова Д.А., Собирова Г.Н., Саатов З.З., Хамдамова Ш.Ж. Исследование ассоциации полиморфизма гена PNPLA3 с неалкогольной жировой болезнью печени в узбекской популяции // Евроазиатский журнал внутренней медицины, №4 (2). 2015. <http://euat.ru/journal/2/post/12>

24. Собирова Г.Н., Каримов М.М. Рустамова Э.Х. Саатов З.З. Эффективность а-липоевой кислоты (диалипона) у больных с неалкогольным стеатогепатитом // Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы гастроэнтерологии». Бухара, 2009. - С. 143.

25. Каримов М.М. Собирова Г.Н., Рустамова Э.Х. Саатов З.З. Гепатопротективные свойства а-липоевой кислоты у больных с неалкогольным стеатогепатитом // Научно-практическая конференция «Достижения и перспективы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при заболеваниях внутренних органов». Ташкент, 2009. - С. 81.

26. Каримов М.М., Собирова Г.Н. Исследование микрофлоры толстой кишки у больных с неалкогольной жировой болезнью печени //«Санкт-Петербург -Гастро 2011». Санкт-Петербург, 2011. №2-3, М 38. Тезис 123.

27. Каримов М.М., Собирова Г.Н. Фармакологическая коррекция дислипидемии при неалкогольном стеатогепатите //«Санкт-Петербург - Гастро 2011». Санкт-Петербург, 2011. № 2-3. М 38. Тезис 124.

28. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Дустмухамедова Э.Х., Исламова Ш.З. Изучение показателей энтерогепатической рециркуляции желчных кислот у больных неалкогольной жировой болезнью печени //Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2011. №2-3. - С.132.

29. Каримов М.М., Исмаилова М.Г., Собирова Г.Н., Рустамова С. Т. Коррекция энтерогепатической рециркуляции желчных кислот лигнинными энтеросорбентами // Материалы научно-практической конференции VI Авиценовские чтения «Великое наследие Ибн Сино и современная медицина». Бухара, 2011. - С. 65.

30. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Салихова С.Б. Нарушение кишечного микробиоценоза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени //«Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». Санкт-Петербург, 2011. №4. - С.13.

31. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Азимова Г.Ш., Наседкина М.М. Состояние кишечного микробиоценоза у больных неалкогольной жировой болезнью печени // Тезисы научно-практической конференции «Метаболический синдром: патогенез, диагностика, лечение». Ташкент, 2011. - С.76-77.

32. Каримов М.М., Абдуллаев А.Х., Собирова Г.Н., Салихова С.Б. Влияние лигнинного энтеросорбента на показатели фекальной экскреции желчных кислот// Материалы конференции «Актуальные вопросы химии природных соединений». Ташкент, 2012. - С.45

33. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Саатов З.З. Роль адипонектина в генезе неалкогольной жировой болезни печени //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Санкт-Петербург, 2012. №2-3, М.39

34. Alyavi A.L., Karimov M.M., Sobirova G.N. Study of intestinal microflora in patients with fatty liver disease //9th International Symposium of Gastroenterology. Tashkent, 2012. - P.13

35. Alyavi A.L., Karimov M.M., , Sobirova G.N. Saatov Z.Z. Diagnostic value of pH-metric investigation of large intestine in patients with nonalcoholic fatty liver disease // First Korean-Uzbek scientific-medical seminar, Tashkent, 2012. - P.27.

36. Абдуллаев А.Х., Собирова Г.Н., Азимова Г.Ш., Исламова Ш.З. Эффективность пентоксифиллина у больных неалкогольным стеатогепатитом // Научно- практическая конференция «Актуальные проблемы гепатологии и ВИЧ-инфекции» Андижан, 2012. - С.20.

37. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Далимова Д.А. Бурнашева А. Исследование полиморфизма гена rs738409 PNPLA3 у лиц узбекской национальности // II Научно- практическая конференция по проблемам инфекционных заболеваний, Ташкент, 2012. - С.118.

38. Alyavi A.L., Karimov M.M., Sobirova G.N. Dalimova D.A. Association of rs738409 PNPLA3 with progression of nonalcoholic fatty liver disease//Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2012. № 2-3. С.108.

39. Karimov M.M., Sobirova G.N. Soatov Z.Z., Salikhova S.B. Correlation of osteocalcin with expression of inflammatory process at fatty liver disease// «Терапевтический вестник Узбекистана». Ташкент, 2012. № 2-3. - С.114.

40. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Вахабова Л.М., Исламова Ш.З. Предикторы прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2012. № 2-3. С.115.

41. Karimov M.M., , Sobirova G.N. Suleymanova S.A. Adiponectin and cytokine in patients with nonalcoholic fatty liver disease//Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2012. № 2-3. - С.121.

42. Каримов М.М., Саатов З.З., Дусанова Н.М., Собирова Г.Н. Прогностическая роль адипонектина в генезе неалкогольной жировой болезни печени // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Непрерывное образование в медицине: вчера, сегодня, завтра». Ташкент, 2012. - С.348-349.

43. Собирова Г.Н., Каримов М.М., Салихова С.Б., Исламова Ш.З. Факторы риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Москва, 2012. №5. - С.80.

44. Karimov M. M., Sobirova G.N., Salihova S.B., Dustmuhamedova E.H., Kaumova N.K. Adipinectin and cytokines in patients with nonalcoholic fatty liver disease with different polymorphism of gene PNPLA 3 //«Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». Санкт-Петербург, 2013. №1. М.36.

45. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Дусанова Н.М., Рустамова С.Т., Касимова Г.М., Каюмова Н.К. Адипокины при неалкогольной жировой

болезни печени больных с различным полиморфизмом гена PNPLA // Республиканская научно-практическая конференция «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решения». Ташкент, 2013. - С.88.

46. Каримов М.М., Каюмова Н.К., Баймухамедова Х.К. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. Республиканская научно-практическая конференция «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решения». Ташкент, 2013. - С.68.

47. Собирова Г.Н., Каримов М.М., Саатов З.З., Рустамова С.Т. Изучение особенностей эндотелиальной дисфункции при неалкогольной жировой болезни печени // Научно-практическая конференция «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини». Харьков, 2013. - С.60.

48. Собирова Г.Н., Каримов М.М., Аляви А.Л., Исламова Ш.З. Особенности полиморфизма гена PNPLA 3 и ADIPOQ при неалкогольной жировой болезни печени // Научно-практическая конференция «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини». Харьков, 2013. - С.61.

49. Каримов М.М., Саатов З.З., Собирова Г.Н., Азимова Г.Ш., Исламова Ш.З. Изучение состояния кишечного микробиоценоза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Москва, 2013. - С.62.

50. Каримов М.М., Камилова У.К., Собирова Г.Н., Саатов З.З., Далимова Д.А. Полиморфизм гена ADIPOQ rs2241766 у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Москва, 2013. - С.62.

51. Каримов М.М., Собирова Г.Н. Роль энтеросорбентов в лечении больных с жировой болезнью печени // «Актуальные вопросы развития качества услуг санаторно-курортного оздоровления и медицинского туризма», Джизакская область, Зангиатинский район, 2013. - С.27-28.

52. Собирова Г.Н., Каримов М.М., Саатов З.З., Азимова Г.Ш. Влияние комбинированной терапии на состояние кишечного микробиоценоза у больных неалкогольным стеатогепатитом // Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы гастроэнтерологии». Андижан, 2013. - С.288.

53. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Саатов З.З., Далимова Д.А. Изучение эндотелиальной дисфункции у больных с неалкогольной жировой болезнью печени с различным полиморфизмом гена PNPLA3 // Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы гастроэнтерологии». Андижан, 2013. - С.170.

54. Sobirova G.N., Karimov M.M., Saatov Z.Z., Varishanova S. The role of adiponectin in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Республиканская научно-практическая конференция «Иновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней». Бухара, 2013. - С.187.

55. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Дусанова Н.М., Исмаилова Ж.А., Орипова М.М. Энтеросорбенты в терапии неалкогольного стеатогепатита // Республиканская научно-практическая конференция «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней». Бухара, 2013. - С.88.

56. Аляви А.Л., Каримов М.М., Собирова Г.Н., Далимова Д.А., Саатов З.З. Корреляция аллели риска Т полиморфизма гена ADIPOQ с нарушениями липидного спектра у больных неалкогольной жировой болезнью печени // Республиканская научно-практическая конференция «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней». Бухара, 2013. - С.10.

57. Аляви А.Л., Каримов М.М., Собирова Г.Н., Саатов З.З., Холмирзаев Ш.Ш. Степень эндогенной интоксикации при неалкогольной жировой болезни печени // Республиканская научно-практическая конференция «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней». Бухара, 2013.- С.11.

58. Sobirova G.N., Karimov M.M., Dalimova D.A., Saatov Z.Z. Serum level of adiponectin in patients with nonalcoholic fatty liver disease//Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2013. №4. - С.116.

59. Каюмова Н.К., Собирова Г.Н., Орипова М.М., Юсупова Л.И. Показатели эндогенной интоксикации у больных с неалкогольной жировой болезнью печени //Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2013. №4. -С.130.

60. Аляви А.Л., Каримов М.М., Собирова Г.Н., Далимова Д.А. Полиморфизм гена ADIPOQ у больных неалкогольной жировой болезнью печени //Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2013. №4. - С.121.

61. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Каюмова Н.К., Дустмухамедова Э.Х. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза сорбентами у больных неалкогольным стеатогепатитом//Терапевтический вестник Узбекистана, 2013. №4. - С.128-129.

62. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Саатов З.З., Хакимов А.М. Состояние эндотелиальной дисфункции у больных неалкогольной жировой болезнью печени //Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2013. №4. С.141.

63. Собирова Г.Н., Каримов М.М., Саатов З.З., Каюмова Н.К. Изучение состояния кишечного микробиоценоза больных неалкогольным стеатогепатитом //Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2013. №4. - С.143.

64. Каримов М.М., Саатов З.З., Собирова Г.Н., Исламова Ш.З. Диагностика и лечение эндотелиальной дисфункции у больных неалкогольной жировой болезнью печени с различным полиморфизмом гена PNPLA3 //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Москва, 2014. №2. - С.60.

65. Каримов М.М., Саатов З.З., Собирова Г.Н., Салихова С.Б. Показатели минеральной плотности костной ткани в зависимости от

полиморфизма гена PNPLA3 //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Москва, 2014. №2. - С.60.

66. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Саатов З.З., Юнусова Л.И. Полиморфизм гена PNPLA 3 как маркер риска возникновения нарушений минеральной плотности костной ткани // XIX Российский конгресс «Гепатология сегодня». Москва, 2014. - С.51.

67. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Саатов З.З., Далимова Д.А. Возможности терапии больных неалкогольной жировой болезни печени с наличием G патологической аллели полиморфизма гена PNPLA 3 // XIX Российский конгресс «Гепатология сегодня». Москва, 2014. - С.51.

68. Каримов М.М., Дусанова Н.М., Собирова Г.Н., Хакимов А.М. Показатели полиморфизма генов rs 738409 PNPLA3 и ADIPOQ r2241766 больных неалкогольной жировой болезнью печени // Материалы научно-практической конференции «Междисциплинарные аспекты сахарного диабета. Харьков, 2014. - С.61.

69. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Каюмова Н.К., Саатов З.З. Показатели липидного спектра больных неалкогольной жировой болезнью печени с полиморфизмом гена ADIPOQ // Материалы научно-практической конференции «Междисциплинарные аспекты сахарного диабета. Харьков, 2014. - С.62.

70. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Салихова С.Б., Саатов З.З. Корреляция нарушений эндотелиальной дисфункции с наличием патологической аллели гена pnp1a3 // Научно-практич. конф. «Научно-практические аспекты неинфекционных заболеваний внутренних органов». Харьков, 2014. - С.156.

71. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Саатов З.З., Дусанова Н.М. Показатели эндогенной интоксикации больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Гастроэнтерология Санкт Петербурга №3-4. Санкт Петербург, 2014. - С. 5

72. Sobirova G.N., Karimov M.M., Saatov Z.Z., Varishanova S. PH-metric intestinal investigation of patients with nonalcoholic fatty liver disease //Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2014. №4. - С.98.

73. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Саатов З.З., Дустмухамедова Э.Х. Показатели эндотоксемии больных неалкогольной жировой болезни печени//2-я международная конференция Евразийской ассоциации терапевтов. Бишкек, 2015. - С.35

74. Каримов М.М., Саатов З.З., Салихова С.Б. Программа для диагностики неалкогольной жировой болезни печени // Свидетельство программы для ЭВМ, DGU 2012 0228, 27.11.2012.

75. Аляви А.Л., Собирова Г.Н., Каримов М.М. Современные принципы диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени //Методические рекомендации, Ташкент, 2011. – С. 1-32.

76. Каримов М.М., Саатов З.З., Собирова Г.Н. Заболевания органов пищеварения // Руководство для врачей. Ташкент, 2016.- С.1-380.

Автореферат «Тил ва адабиёт таълими» журналида
тахрирдан ўтказилди (30.06.2017 йил).

Босишга рухсат этилди: _____ 2017 йил
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3,7. Адади: 100. Буюртма: № _____.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.