

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ МАРКАЗИ**

ИМИНОВА ДИЁРА АЛИШЕРОВНА

**ЖИГАР НОАЛКОГОЛ ЁҒ ХАСТАЛИГИНИНГ ЎЗБЕК МИЛЛАТИГА
МАНСУБ ШАХСЛАРИДА КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ВА ГЕНЕТИК
ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии(PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Иминова Диёра Алишеровна

Жигар ноалкогол ёғ хасталигининг ўзбек миллатига мансуб
шахсларида клиник-патогенетик ва генетик жиҳатлари.....3

Иминова Диёра Алишеровна

Клинико-патогенетические и генетические аспекты неалкогольной
жировой болезни печени у лиц узбекской национальности.....23

Iminova Diyora Alisherovna

Clinical-pathogenetic and genetic aspects of non-alcoholic fatty liver disease in
people of uzbek nationality.....43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....46

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ МАРКАЗИ**

ИМИНОВА ДИЁРА АЛИШЕРОВНА

**ЖИГАР НОАЛКОГОЛ ЁҒ ХАСТАЛИГИНИНГ ЎЗБЕК МИЛЛАТИГА
МАНСУБ ШАХСЛАРИДА КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ВА ГЕНЕТИК
ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.4.PhD/Tib1064 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослашган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tma.uz) ва “ZiyoNet” Ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Аляви Анис Лютфуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, академик

Расмий оппонентлар:

Хамрабаева Феруза Ибрагимовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Бобоев Кодиржон Тухтабоевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг «___» _____ 2020 йил соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./Факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

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

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ кунни тарқатилди.
(2019 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси).

А.Г.Гадаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Л.Т.Даминова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жигар ноалкогол ёғ хасталиги (ЖНАЁХ) ҳозирги вақтда гепатологиядаги оғир хасталиклардан бири ҳисобланади, меҳнатга лаёқатли аҳолининг катта қисмини шикастлаб, соғлиқни сақлаш тизимига жиддий муаммо келтириб чиқаради. Иқтисодий жиҳатдан ривожланган давлатларда касаллик тарқалганлиги бўйича етакчи ўринлардан бирини эгаллаб, алкоғолли ва вирусли гепатитлар каби касалликларни сиқиб чиқарди. ЖНАЁХ билан хасталанган беморларнинг деярли 15-25%ида (умумий популяциянинг 4-6%) жигар циррози ва гепатоцеллюляр карциномани келтириб чиқарувчи ноалкогол стеатогепатит (НАСГ) аниқланади. Бироқ замонавий адабиётлар таҳлили мазкур патология бўйича кўпгина саволлар ҳозиргача ўз ечимидан узоқда эканлигидан гувоҳлик беради. Яъни, ЖНАЁХни этиологияси, патогенези охиригача ўрганилмай қолмоқда ва ҳозирги вақтда тадқиқотчилар касалликни даволаш масалалари бўйича ҳам бир фикрга келганларича йўқ. Шу билан бирга касалликнинг кечиш хусусиятлари ва даволаш самарадорлиги индивидларнинг генетик характеристикаси билан боғлиқ бўлади¹.

Жаҳонда жигар метаболик касалликлари ривожланишининг патогенетик, шу жумладан генетик механизмининг фундаментал асосларини ўрганиш, касаллик профилактикаси бўйича чора-тадбирларни, эрта ташхислаш усуллари ва самарали даволаш йўллари ишлаб чиқиш бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Турли мамлакатларда ўтказилган кўп марказли тадқиқотларда аниқланишича, ЖНАЁХнинг наслдан наслга ўтишини аниқлашнинг анъанавий усуллари бир бирига ўхшаш бўлмаган натижаларга эга ва бу ҳолат мустақил генетик хавф омилларини аниқ ажратиш учун ген-молекуляр текширувлар ўтказиш лозимлигини тақозо қилади. ЖНАЁХ патогенезига жалб этилган номзод генлардан бири бўлиб ADIPOQ +276G>T (rs1501299) гени ҳисобланади. Шунинг учун, ADIPOQ гени полиморфизми аллел ва генотиплари тарқалганлиги ва липид ҳамда углевод алмашинуви бузилиши ЖНАЁХ билан боғлиқлигини аниқлашга қаратилган тадқиқотларни олиб бориш тиббиётнинг долзарб вазифаларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда ҳозирги вақтда жигар касалликлари билан касалланган беморларга юқори технологик ихтисослашган тиббий ёрдам сифати ва ҳаммабоплигини тубдан яхшилаш бўйича кенг қамровли ислохотлар олиб борилмоқда. Хусусан, тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланган ЖНАЁХ билан касалланган беморларда касалликни эрта ташхислаш ва асоратларининг профилактикасига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ўтказилган чора-тадбирлар натижасида сифатли гастроэнтерологик ёрдам кўрсатишда ижобий натижаларга эришилди. Мамлакатимиз соғлиқни сақлаш тизимида, шу жумладан

¹ 1.Ueamporn S., et al. Gender differences in the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Northeast of Thailand: A population-based cross-sectional study. Version 2. F1000Res. 2017; 6: 1630.

гастроэнтерологияда олиб борилган мақсадли чора-тадбирларга қарамай ечимини кутаётган бир қатор вазифалар мавжуд. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар Стратегиясига мувофиқ, шунингдек Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослашган тиббий ёрдамни янада ривожлантириш чора-тадбирларига кўра 2017-2021 йилларга соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янада яхшилаш вазифаси қўйилди. Ўтказилган чора-тадбирлар натижасида «аҳоли ўртасида гепатобилиар касалликлар тарқалганлиги ва уларнинг асоратли кечиши охириги ўн йилда умуман 14% га камайди».

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 16 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2017 йил 16 мартдаги ПФ-4985-сон «Тез тиббий ёрдам тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштиришнинг комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-5590-сон Фармони, 2017 йил 20 июндаги «2017-2020 йилларга Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослашган тиббий ёрдамни янада ривожлантириш чоралари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сонли Қарори, шунингдек мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги вақтда жаҳонда ЖНАЁХнинг патогенетик механизмлари тўғрисида муайян тасаввурлар юзага келиб бўлган. Касаллик патогенезида инсулинрезистентлик, «оксидатив стресс», дисбиоз бузилиши, шунингдек кам ҳаракатли турмуш тарзи ва нотўғри овқатланишнинг роли исботланган (Драпкина О.М., 2010; Зиновьева Е.Н., 2013; Маев И.В., 2011). ЖНАЁХ диагностикаси визуализация усули билан ёки гистологик текширувда аниқланадиган жигар стеатози белгилари мавжудлиги ва жигарда ёғнинг иккиламчи тўпланиши сабаблари йўқлигини тахмин қилади. Авж олиб боручи фиброзни аниқлашнинг зардоб биомаркерларидан фойдаланиб ўтказиладиган тест ва эластография каби ноинвазив усуллари янада кўпроқ эътиборни жалб этмоқда. Охириги йилларда аниқланишича, ЖНАЁХ билан касалланган беморларнинг кўпчилигида инсулинрезистентликка генетик мойиллик бор, орттирилган омиллар эса (гиподинамия, керагидан ортиқ овқатланиш, зарарли оджатлар, стресслар таъсири) касалликнинг клиник белгилари намоён бўлишига имкон туғдиради (de Luca С, 2017; Achiri Arunkumar, 2017). Тадқиқотчиларнинг юқори қизиқишлари предмети – ЖНАЁХнинг генетик тузилиши, чунки ЖНАЁХ ривожланиш хавфининг информатив генетик маркёрларини аниқлаш юқори хавф мавжуд бўлган беморларни

ажратишгина эмас, балки ҳали клиникагача бўлган босқичда тегишли превентив чора-тадбирларни олиб боришга имкон яратади (Elias –Miro M., 2012; Пальгова Л.К., 2014; Николаев К.В, 2014).

ЖНАЁХда генлар полиморфизмини ўрганиш бўйича бутун дунёда олиб борилган тадқиқотларда бир қатор натижалар олинди, жумладан: SNPs 45TT ва 276GT адипонектин гени патологик полиморфизми ҳамда жигар касаллиги оғирлик даражаси ва италян миллатига мансуб НАСГли беморларда атероген постпрандиал липопротеин профили билан ассоциация аниқланди (Gradenigo Hospital Turin, Италия) (Heid I.M., 2010); маълум бўлдики, адипонектин SNPs ЖНАЁХ билан касалланган японларда жигар фибрози авж олиб бориши ва инсулинрезистентлик билан боғлиқ (Tokyo Women's Medical University, Япония) (Fukusimo J., 2009); исботландики, rs266729 адипонектин полиморфизми эронликларда ЖНАЁХга мойилликни белгилайдиган номзод-ген бўлиши мумкин (Zahedan University of Medical Sciences, Эрон) (Gupta A.C., 2012); ЖНАЁХ билан касалланган хитойликларда витамин D ва адипонектин рецепторлари турли соҳалари генотипларининг тақсимланиши маълум қилинган (Zhongnan University, ХХР) (Jang S., 2011; Jee S.H., 2010); адипонектин генидаги +276 G>T полиморфизмининг турли генотипларининг НАСГда баъзи метаболик параметрлар билан ассоциацияси кўрсатилган (Cellular and Molecular Research Center of Qazvin University of Medical Science, Эрон) (Sungtraakoon P, 2011); белгиландики, турли этник гуруҳлардага муайян касалликларга генетик ассоциацияни излашга йўналтирилган тадқиқотлар “Ethnic-Specific Genetic Associations” феномени фойдасига бир бирига ўхшаш бўлмаган хулосага олиб келишлари мумкин, бу бир этник гуруҳда олинган натижаларни бошқа популяцияга эҳтиёткорлик билан ўтказиш лозимлигини кўрсатади (Kyoto University Graduate School of Medicine, Япония, Kaohsiung Medical University, Тайвань) (Ивашкин К.В., 2011, Jiaying Liu, 2019).

Кейинги йилларда Ўзбекистон молекуляр-генетик йўналишдаги кўпгина илмий ишларнинг объекти бўлиб ҳисобланмоқда. Уларнинг орасида ЖНАЁХ билан касалланган ўзбек миллатига мансуб беморларда касаллик пайдо бўлиши ва авж олишида PNPLA3 генининг роли кўрсатилган (Собирова Г.Н., 2017). Тадқиқот натижалари кўрсатишича, PNPLA3 генининг патологик гомозиготали GG полдиморфизми ЖНАЁХ билан касалланган ўзбек миллатига мансуб беморларда аниқланади, ўт ҳосил бўлиши, ўтнинг коллоид-солюбизацион хусусиятлари, ўт кислоталарининг энтерогепатик рециркуляцияси ва уларнинг фекал экскрецияси жараёнлари кўрсаткичларининг PNPLA3 гени G/C полиморф маркёрлари турли генотипларини ташувчанлик билан корреляцион боғлиқлиги исботланди (Каримов М.М. 2014). Шу билан бирга, генетик маркёрларнинг метаболик ўзгаришлар ва инсулинрезистентлик ўртасидаги боғлиқлик ўрганилмаган. Бундан ташқари Ўзбекистонда ADIPOQ полиморфизмининг ЖНАЁХга мойиллик билан ассоциацияси ўрганилмаган. Юқорида келтирилганлардан келиб чиқиб, ADIPOQ +276G>T гени

полиморфизми аллел ва генотиплари тарқалганлигининг инсулинрезистентлик билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш замонавий гепатологиянинг долзарб вазифаси ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти АДСС 15.4 «Жигар ноалкогол ёғ хасталиги билан касалланган беморларни касаллик ривожланиши генетик предикторларинини аниқлаш, авж олишнинг оксидатив стресс, эндотоксемия, ичак дисбиози ва ўт кислоталарининг (ЎК) энтерогепатик рециркуляциясини ўз ичига олган патогенетик омилларига таъсир кўрсатиш асосида даволашнинг янги технологияларини ишлаб чиқиш» (2012-2014 йй.) амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ЖНАЁХ билан касалланган ўзбек миллатига мансуб беморларда ADIPOQ +276G>T гени аллел ва генотиплари полиморфизми тарқалганлиги ҳамда инсулинрезистентлик, липид ва углевод алмашинуви бузилиши ўртасидаги ўзаро боғлиқликни баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

клиник ва биокимёвий кўрсаткичларга асосланиб ЖНАЁХ кечиши оғирлик даражаси предикторларини аниқлаш;

ADIPOQ +276G>T гени полиморф маркери аллел ва генотиплари тарқалганлиги хусусиятларини ўзбек миллатига мансуб беморлар ва соғлом индивидлар ўртасида ЖНАЁХ ривожланишининг мумкин бўлган маркери сифатида баҳолаш;

ADIPOQ +276G>T гени полиморф маркери аллел ва генотипларининг танлаб текширилган ЖНАЁХ билан касалланган беморлар ва соғлом индивидлар ўртасида тарқалганлигини қиёсий баҳолаш;

ўрганилган генетик маркёрлар ҳамда инсулинрезистентлик синдроми компонентлари, липид ва углевод алмашинуви кўрсаткичлари ўртасида ассоциация мавжудлигини аниқлаш;

ЖНАЁХ билан касалланган беморларни олиб боришнинг касаллик авж олишини пасайтиришга қаратилган алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ўзбек миллатига мансуб қариндош бўлмаган, 2018 йилдан 2019 йилгача бўлган даврда Республика ихтисослашган терапия ва тиббий реабилитация илмий амалий маркази гастроэнтерология бўлимида стационар даволанган 110 бемор танлаб олинган бўлиб, улардан 65 таси СГ ва 45 таси НАСГ босқичида бўлган. Назорат гуруҳига анамнезида жигар касаллиги аниқланмаган, қариндош бўлмаган 49 шартли соғлом шахслар киритилди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида асосий биокимёвий кўрсаткичларни миқдорий аниқлаш, ADIPOQ +276G>T гени полиморф вариантларини полимераза занжирли реакция ёрдамида генотиплаш учун беморлар ва шартли соғлом шахсларнинг капилляр қони, веноз қони ва қон зардоби олинган.

Тадқиқот усуллари. Диссертацияда умумий клиник, биокимёвий, инструментал, молекуляр-генетик, статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ADIPOQ +276G> генининг GT-гетерозигот ҳолатининг ЖНАЁХ билан касалланган ўзбек миллатига мансуб беморларда тўпланиши аниқланган;

илк бор T аллелнинг касаллик ривожланиши хавфи билан ишонарли боғлиқлиги исботланган;

ЖНАЁХ билан касалланган беморлар – ADIPOQ +276G> гени полиморфных маркёрлари турли генотипларини ташувчиларда клиник белгилар, метаболик бузилишлар баҳоланган;

ЖНАЁХ билан касалланган ўзбек миллатига мансуб беморларда ўрганилган генетик маркёрлар ва инсулинрезистентлик компонентлари ўртасида корреляцион боғлиқлик исботланган;

ЖНАЁХ билан касалланган беморларда углевод ва липид алмашинуви бузилишининг ифодаланганлик даражаси ҳамда ADIPOQ +276G>T гени полиморфизми ўртасида мусбат корреляцион боғлиқлик асосланган;

ўзбек миллатига мансуб шахсларда ЖНАЁХ пайдо бўлиш ва авж олиш хавфини прогнозлаш имконини берадиган, ЖНАЁХ билан касалланган беморларни олиб бориш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ўзбек миллатига мансуб шахсларда ЖНАЁХ ривожланиш хавфи ADIPOQ +276G>T гени полиморфизми борлиги билан боғлиқлиги кўрсатилган;

ЖНАЁХ билан касалланган патологик T аллели борлиги беморларда касаллик ишонарли даражада агрессивроқ шаклда кечиши исботланган;

ADIPOQ +276G>T генининг патологик полиморфизми бор ЖНАЁХга чалинган беморлар учун ҳаёт тарзини ўзгартириш ва мунтазам тиббиёт мониторингини (камида ҳар 6 ойда 1 марта) ўз ичига олган аниқ мақсадга йўналтирилган олдини олиш чоралари кўринишидаги тавсиялар ишлаб чиқилган;

ADIPOQ +276G>T генининг T полиморфизми патологик аллели бор НАСГга чалинган беморларни даволашнинг углевод ва липид бузилишларини тўғрилаш учун базис даво фонида паст калорияли парhezни қўллаш кўринишида комплекс даволаш усули ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, ЖНАЁХ билан касалланган беморлар сонининг етарли эканлиги билан асосланган, шунингдек, кенг қамровли клиник, биокимёвий, диагностик, молекуляр-генетик кўрсаткичларга статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, олинган натижаларни рационал баҳолаш ҳамда халқаро ва юртимизда олиб борилган тадқиқотлар натижалари билан солиштириш, шунингдек назарий ва амалий текширувларнинг адекватлиги ҳамда амалий татбиқ қилиниши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти номзод ген полиморф маркёрларининг ЖНАЁХ ривожланиши генетик хавфини оширувчи аллелли вариантларини аниқлаш касаллик кечишини прогноз қилишнинг диагностик усулларини ишлаб чиқиш учун замин яратади. Тиббий-генетик тадқиқот натижалари касаллик ривожланиши ва авж олишининг сабаб-оқибат боғлиқлигининг мультифакториал ўзаро муносабатлари ролини аниқлаш, ЖНАЁХни олдини олиш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш, касаллик ривожланишини олдини олиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, ADIPOQ +276G>T гени патологик полиморфизмини ташувчи ўзбек миллатига мансуб беморларда ЖНАЁХ учраши юқорилиги аниқланган бўлиб, бу углевод ва липид алмашинуви бузилиш билан намоён бўлади ва бу ўз навбатида жигар тўқималарининг қўшимча зарарланишига ва касаллик янада кучайишига олиб келади. Буларнинг барчаси касалликни эрта ташхис қилиш ва даволаш зарурлигидан далолат беради, бу касаллик кучайиб кетишини ва асорати қолишини олдини олиш имконини беради. ЖНАЁХ ривожланишининг патогенетик механизмларига самарали таъсир қилиш учун персонифицирланган алгоритмни қўллаш даволаш самарадорлигини ошириш, касаллик авж олишининг олдини олиш, ҳаёт сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ЖНАЁХ билан касалланган адипонектин гени патологик полиморфизми аниқланган беморларни текшириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Жигар ноалкогол ёғ хасталигини ташхислаш ва даволаш алгоритми» гастроэнтерологлар ва умумий амалиёт шифокорлари учун услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 12 ноябрдаги № 8н-р/487-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ЖНАЁХ билан касалланган беморларда хавф гуруҳини аниқлаш, шу билан бирга ADIPOQ +276G>T генининг патологик полиморфизми бор беморларда касалликнинг эрта профилактикасини олиб бориш имконини берган.

Ўзбек миллатида ЖНАЁХнинг клиник-патогенетик ва молекуляр-генетик аспекти бўйича олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинди ва Бўйсун тумани кўп тармоқли тиббиёт маркази ҳамда Сурхондарё вилоятининг Шеробод тумани кўп тармоқли тиббиёт маркази ишида қўлланилмоқда (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 19 ноябрдаги №8н-г/278-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилиниши предиктив диагностика сифатини яхшилаш, касаллик ривожланиши хавфи ва оғирлигини прогнозлаш, комплекс даво тактикасини тўғри танлаш, стационарда даволаниш вақтини камайтириш ва бу билан бирга беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари терапевтларнинг «Терапевт амалиётида диагностика ва даволашнинг инновацион усуллари» Халқаро форумида (Тошкент, 2018 й.)

ва «Семизлик ва гепатобилиар система аъзолари касалликлари» (Душанбе, 2019 й.) Республика илмий-амалий анжуманида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларни чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан 2 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 119 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асослаб берилган, мақсади ва вазифалари шакллантирилган, тадқиқотнинг 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 диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Жигар ноалкогол ёғ хасталигининг шаклланиш механизмлари, ривожланиши ва кечишини прогнозлашга замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи баён этилган. Касаллик авж олишида ЖНАЁХнинг энг муҳим патологик омиллари ўрганилганлиги даражаси таҳлил қилинган. Касаллик патогенезида висцерал семизликнинг роли ҳар томонлама чуқур таҳлил қилинган. Оксил тузилиши ва функцияси ҳамда адипонектин генининг кетма-кетлиги ёритилган. ЖНАЁХда молекуляр-генетик омилларнинг роли алоҳида қайд этилган. Фармакотерапия масалалари исботли тиббиёт нуқтаи назаридан муфассал ёритилган. ЖНАЁХ 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 келтирилган. Улар клиник материалнинг умумий тавсифини, тадқиқотнинг лаборатор-функционал, молекуляр-генетик ва статистик усуллари ўз ичига олган.

Умумий текширув режаси: умумий клиник таҳлиллар; қон биокимёвий таҳлили (АлАТ, АсАТ, ГГТП, ИФ, умумий билирубин); липид профилини текшириш: умумий холестерин (ХС), холестерин зичлиги паст бўлган липопротеидлар (ЗПЛП), холестерин зичлиги юқори бўлган липопротеидлар (ЗЮЛП), триглицеридлар (ТГ) текширувларни ўз ичига олган. Биокимёвий кўрсаткичлар Mindray фирмасининг BS200 анализаторида (Хитой) текширилди.

Барча беморларга стандарт перорал глюкозага толерантлик тести (ГТТ)

– 75 г глюкоза қабул қилиш билан ўтказилди, гликемия, наҳорги инсулин ва глюкоза қабул қилингандан 120 дақиқа ўтиб аниқланди. Углевод алмашинуви қуйидаги мезонлар бўйича баҳоланди. Соғлом одамларда қон плазмасида наҳорги глюкозанинг концентрацияси 6,1 ммоль/л ни ташкил қилади, глюкозали юкламадан кейин 2 соат ўтиб 7,8 ммоль/л дан кам бўлади. Агар наҳорги глюкоза даражаси 6,1 ммоль/л дан кам бўлиб, 2 соатдан кейин 7,8 дан 11,1 ммоль/л ўртасида бўлса, бу ҳолат глюкозага толерантликнинг бузилиш (ГТБ) деб баҳоланди.

Инсулинрезистентликни (ИР) аниқлаш учун бошқа қўшимча усуллардан фойдаланилди, дастлабки материал сифатида углевод алмашинуви (инсулин ва индекс НОМА-IR) ва липид профили (ТГ/ЗЮЛП) кўрсаткичлари қўлланилди. Қондаги инсулин миқдори Hemareader HS (Германия) иммунофермент анализаторида аниқланди. Гомеостатик модели баҳолаш D.R. Matthews ва ҳаммуаллиф. (1985) формуласи бўйича олиб борилди (ҳисоблаш $\text{НОМА-IR} = \text{Қон плазмасида наҳорги инсулин миқдори (мкТБ/мл)} \times \text{Қон плазмасида наҳорги глюкоза миқдори (ммоль/л)}/22,5$). ЖНАЁХ билан касалланган беморларга «АЛОСА» (Япония) аппаратида реал тартибда 3,5МГ частотали датчикдан фойдаланиб қорин бўшлиғи аъзоларининг ультратовушли текшируви ўтказилди.

Молекуляр-генетик текширувлар Инновацион ривожланиш вазирлиги қошидаги илғор технологиялар марказида олиб борилди. Генетик текширувлар Diatom™ DNA Prep 200 (“Лаборатория ИзоГен” МЧЖда ишлаб чиқарилган, Москва, Россия) реагентлар тўплами ёрдамида қондан ДНКни ажратиш ўтказилди. ДНК намуналарини ADIPOQ гени бўйича типларга ажратиш ADIPOQ гени қисмларида махсус олигонуклеотид праймерлардан фойдаланиб олиб борилди. ПЗР таҳлили ДНКнинг ПЗР амплификацияси учун GenePak™ PCR Core (“Лаборатория ИзоГен” МЧЖда ишлаб чиқарилган) реагентлар тўпламидан фойдаланиб олиб борилди. ПЗР маҳсулотлар рестрикция эндонуклеазаси Pst I (фермент)дан фойдаланиб (“Сибэнзим” ИИЧБда ишлаб чиқарилган) РФУП – рестрикция фрагментлар узунлиги (рестрикциялар) полиморфизми таҳлилидан ўтказилди. Гомозиготали генотиплар Т/Т ва G/G ҳамда гетерозиготали генотиплар G/T ташувчилари аниқланди (расм 1).



Расм 1. ADIPOQ гени +276(G/T) қисмининг ПЗР-РФУП таҳлили намунаси.

Маълумотларнинг статистик таҳлили. Тавсифий мақсадлар учун жинс, ёш, генотип ва бошқ. каби маълумотларни ўз ичига олган солиштирма жадваллардан фойдаланилди. Гуруҳлар ўртасидаги солиштириш ANOVA бир томонлама дисперсион таҳлил ёрдамида амалга оширилди. Мумкин бўлган оғишларни хи-квадрат, p-value ишончилиikka текширилди. ROC таҳлил ташхислаш учун оптимал нуқталарни ажратиш учун қўлланилди. Ноинвазив маркерларни солиштирма текширишда майдонни эгрилик остида таҳлили (AUC), сезувчанлик, спецификлик, ижобий прогностик қиймат (PPV) ва салбий прогностик қиймат (NPV) таҳлили ўтказилди.

Мутациялар учраш даражаси ва генотиплар тақсимланиши гуруҳлар ўртасида аллеллар ва генотиплар сони баҳолангандан ҳамда хи-квадрат статистика қўлланилгандан кейин солиштирилди. Гендер гуруҳлари ва беморларнинг турли гуруҳлари ўртасида мумкин бўлган фарқларни аниқлаш учун икки томонлама дисперсион таҳлил (ANOVA) амалга оширилди. Олинган маълумотларнинг статистик таҳлили “Statistica 6.0” амалий дастурлар пакети ёрдамида ўтказилди. Асосий тавсифлар ўртача арифметик (M) ва стандарт оғиш (SD) кўринишида тақдим этилди. Меъёрий тақсимланганда, солиштирилаётган мустақил ўзгарувчанларнинг ўртача катталиклари ўртасидаги фарқни баҳолаш учун Стьюдента t-мезонидан (2 гуруҳ) ёки F мезонни ҳисоблаб бир омилли дисперсион таҳлилдан (ANOVA) фойдаланилди. Танлов ҳажми кичик бўлганда ва рақамли маълумотларнинг меъёрий тақсимланиш қонунига мос келмаганда Манн-Уитни ва Уилкоксон мезонларидан фойдаланилди. Ўрганилаётган гуруҳда белгиларнинг учраш даражасини баҳолаш Пирсон χ^2 усули билан амалга оширилди. Корреляцион таҳлил Пирсон корреляция мезонини қўллаган ҳолда ўтказилди. Қиймат $p < 0,05$ бўлганда статистик жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланди. Нисбий хавф (OR) генетик моделлардан фойдаланиб ҳисоблаб чиқилди.

Жами ЖНАЁКга чалинган 110 бемор текширилди, улардан 65 таси СГ ва 45 таси НАСГ билан, 49 та шартли соғлом шахслар. Тадқиқотлар РИТ ва ТРИАТМнинг гастроэнтерология бўлимида 2018-2019 йиллар давомида ўтказилди. Беморларни ёш тоифасига кўра тақсимлаш шуни кўрсатдики, касалликнинг авжига чиқиши 50 ёшдан юқори даврга тўғри келади (81,45%), яъни катта ёшга. Янада батафсил таҳли беморлар асосан кекса ёшлиларга мансуб, яъни 60 дан 74 ёшгача эканликларини кўрсатди. Беморларнинг гендер мансублигига кўра тақсимланиши аёллар сони эркакларникига нисбатан кўп эканлигини кўрсатди (58% ва 42% мос равишда).

ЖНАЁХ билан касалланган беморларнинг антропометрик кўрсаткичлари таҳлили шуни кўрсатдики, НАСГ билан касалланган беморлар гуруҳида тана вазни индекси (ТВИ) кўрсаткичи СГли беморлар гуруҳининг аналогик кўрсаткичидан ишонарли юқори бўлди, бел айланаси ва бўкса айланаси нисбати БелА/БА эса $1,04 \pm 0,07$ ни ташкил қилди (1-жадвал).

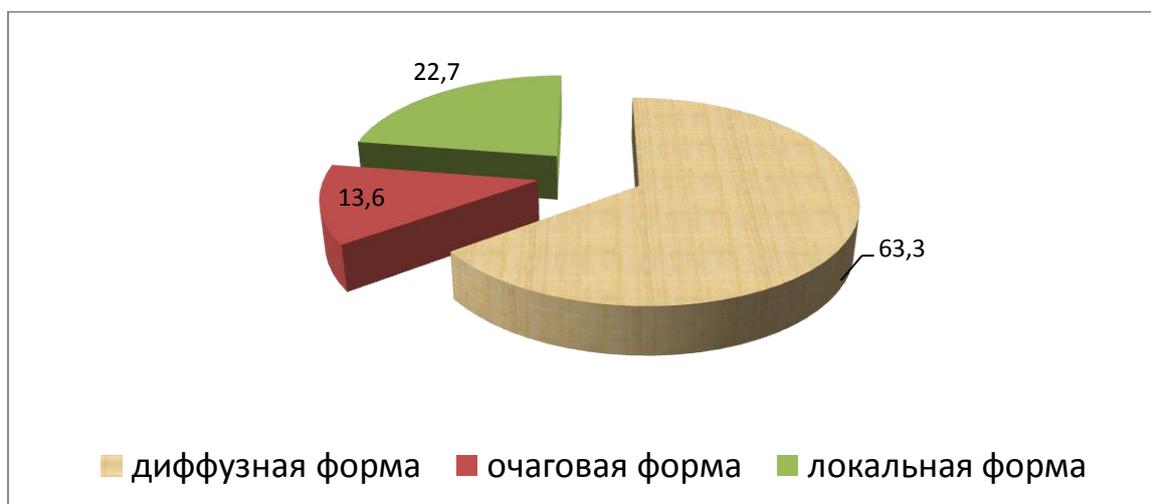
**ЖНАЁХ билан касалланган беморларнинг антропометрик
кўрсаткичлари тавсифи**

Параметрлар	БелА	БА	ТВИ
СГ	100±4,1	110±5,3	28,9±1,26
НАСГ	122±6,2*	117±6,6	37,7±1,21*

Изоҳ: * - СГга нисбатан ишонarli фарк ($p < 0,05$)

Хусусий тадқиқотлар натижалари бир неча бобда баён этилган. Диссертациянинг «ЖНАЁХ билан касалланган беморларнинг клиник-биокимёвий хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида ЖНАЁХ билан касалланган беморлар қонини даволашдан олдин «цитоллиз» ва «холестаэ» маркерларини, липидлар спектри, инсулинга резистентлик ва углевод алмашинуви маркерини ўз ичига олган клиник, биокимёвий тадқиқ қилиш натижалари кўрсатилган.

ЖНАЁХ билан касалланган беморларда энг кўп ҳолларда тарқалган шаклда намоён бўлган ёғли инфильтрация борлиги маълум бўлди (63,3%) (Расм 2).



**Расм 2. ЖНАЁХ билан касалланган беморларда жигар ёғли
инфильтрацияси шаклларининг тақсимланиши**

Шунингдек, беморларнинг кўпчилигида ўнг қовурға остида турли даражадали интенсивликдаги оғирлик ёки оғриқ билан кечадиган ўт қопи дискинезияси қайд этилди. Беморларнинг 58,1%ида ўнг қовурға остида овқат қабул қилиш билан аниқ боғлиқ бўлмаган симилловчи оғриқ ва дискомфорт билан намоён бўладиган диспептик белгилар кузатилди. Беморларнинг 35,5%ида тез чарчаш ва 30,9%ида умумий ҳолсизлик қайд этилди.

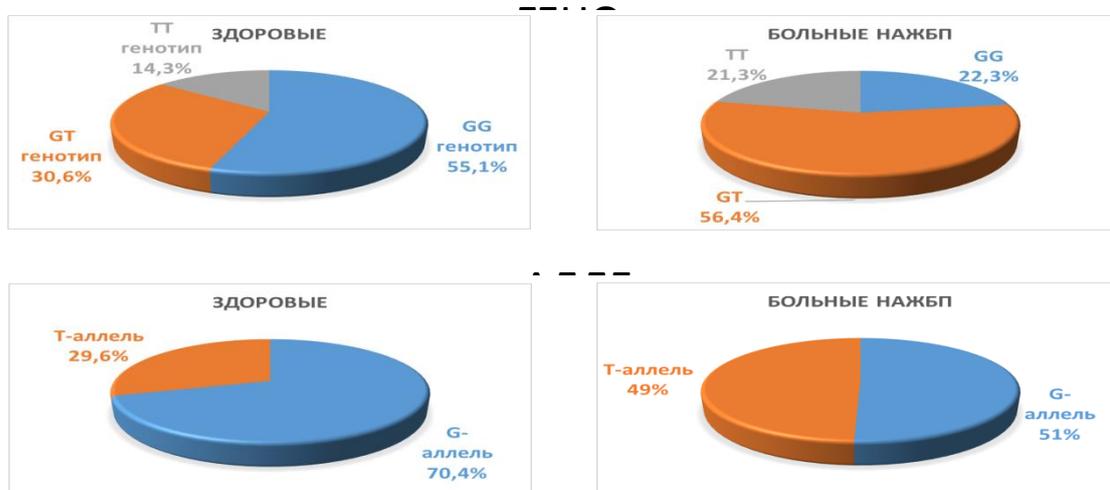
Клиник-биокимёвий ва инструментал текширувлар натижаларининг солиштирма таҳлили шуни кўрсатдики, СГнинг клиник кўриниши абдоминал семизлик борлиги (БелА/БА индекси $1,04 \pm 0,07$), стеатознинг ультратовуш текширувидаги белгилари, НОМА IR индекси ($2,96 \pm 0,7$), ХС ($6,7 \pm 0,7$ ммоль/л), ЛПНП ($3,6 \pm 0,3$ ммоль/л), ТГ ($1,69 \pm 0,3$ ммоль/л) қийматлари юқорилиги билан характерланади. НАСГ клиник кўриниши СГнинг юқорида кўрсатилган белгиларидан ташқари цитоллиз (ўртача қийматлар: АЛТ – $62,6 \pm 7,89$ ТБ/л, АСТ – $58,6 \pm 9,05$ ТБ/л), холестаз (ўртача қийматлар: ГГТП – $72,3 \pm 20,8$ ТБ/л, ИФ – $375,1 \pm 31,56$ ТБ/л) синдромлари, ультратовушли сонография маълумотлари бўйича тарқалган фиброз белгиларини ўз ичига олади.

НОМА-IR ва липидлар профили кўрсаткичларининг сабаб-оқибат боғлиқликлари таҳлили натижасида ХС билан ижобий корреляция аниқланди ($r=0,3$). Қон зардобидидаги ТГ концентрацияси ва НОМА-IR ўртасида боғланишни кўрсатилган кўрсаткичлар ўртасида ўртача кучли тўғри корреляцион боғлиқлик ($r=0,6$) тасдиқлади. Липидлар спектри бошқа кўрсаткичлари ва НОМА-IR статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқлик аниқланмади. Шунингдек наҳорги инсулин концентрацияси ва жигар ферментлари ўртасида ўртача кучли боғлиқлик аниқланди: АСТ ($r=0,4$) ва АЛТ ($r=0,5$), ЖНАЁХда бу ҳолат аминотрансферазалар ошишининг тўғридан тўғри гиперинсулинемия билан боғлиқ эканлигидан гувоҳлик беради. НОМА-IR ва АСТ ($r=0,5$) ҳамда НОМА-IR ва АЛТ ($r=0,5$) ўртасидаги ижобий корреляция мавжудлиги жигар функционал ҳолатининг мазкур аъзонинг инсулинга сезувчанлигини кўрсатади.

Ўтказилган тадқиқотлар натижалари ЖНАЁХ билан касалланган беморларда углевод алмашинувида глюкозали юкламали тестдан кейин аниқланган жиддий силжишлар кузатилишини кўрсатди. НОМА-IR таҳлили кўрсатишича, касаллик ривожланиши ва авж олиши билан тўқималарнинг инсулинга сезувчанлиги пасаяди. Олинган натижаларга кўра, углевод алмашинуви бузилиши билан боғлиқ метаболик ўзгаришлар липидлар фракциялари нисбатига салбий таъсир кўрсатади. ЖНАЁХ билан касалланган беморлар қонидаги липидлар спектри асосий кўрсаткичларининг углевод алмашинуви бузилишининг тури билан боғлиқ ҳолда таҳлил қилинганда глюкоза метаболизи бузилиши авж олиб бориши билан атероген ўзгаришларнинг кучайиб бориши кўрсатилди, ТГ, ХС ЗПЛП концентрациялари ва ТГ/ЗЮЛП нисбати ошиши бунни тасдиқлайди.

Диссертациянинг «**Адипонектин+276G>Т гени аллел полиморфизми хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобида ўзбек миллатига мансуб шахсларда ADIPOQ (rs1501299) генетик полиморфизми тақсимланиши натижалари тақдим этилган. Назорат гуруҳида GG генотип ва G аллелнинг сезиларни устуворлиги аниқланди ($\chi^2=10,4$; $df=1$, $p=0,001$). Шу билан бирга таъкидлаш лозимки, беморларда аллел ва генотиплар тақсимланиши Харди-Вайнберг бўйича генотиплар учрашининг кутилаётган ҳисобига назарий жиҳатдан мос келади. ADIPOQ (rs1501299) гени полиморфизми аллел ва генотиплари учрашининг иккала гуруҳда (ҳолат/назорат)

тақсимланишидаги фарқнинг ANOVA бир томонлама дисперсион солиштирма таҳлили беморлар генетик ҳолатида ЖНАЁХ ташхиси бор ёки йўқлиги билан боғлиқ ишонарли фарқ мавжудлигини кўрсатди ($F=15,2$; $p=0,0001$). Бундан ташқари ЖНАЁК билан касалланган беморларда адипонектин генининг +276G>T маркерли локуси бўйича гетерозигот (G/T) генотипининг аҳамиятга молик усутуворлиги (56,4% - 30,6% га нисбатан) ва T/T генотипнинг нисбатан кам аҳамиятли усутуворлиги (21,3% - 14,3% га нисбатан) қайд этилди ($OR=1,62$; 95%CI 0.63 – 4.15). Шундай қилиб, ўзбек миллатига мансуб ЖНАЁК билан касалланган беморларда GT-гетерозиготали ҳолатнинг, айти вақтда соғлом шахсларда G-аллелнинг учраш даражаси юқорилиги билан GG гомозиготали генотипнинг усутуворлиги қайд этилди (расм 3).



Расм. 3. Ўзбек миллатига мансуб шахсларда адипонектин генининг +276G>T полиморфизми генотип ва аллелари учрашининг тақсимланиши

Аллел ва гениларнинг муайян комбинацияларини ташувчиларда ЖНАЁХ ривожланишининг генетик моделлари ва нисбатини ўрганиш натижалари мултипликатив модел учун T аллел ошишининг ЖНАЁХ ривожланиши хавфи билан ишонарли боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди ($p<0,001$; $OR=2,33$; 95% CI 1.39 – 3,92), бошқача қилиб айтганда, ўзбек миллатига мансуб шахсларда T аллел борлиги ЖНАЁХга мойиллик хавфини 2,3 марта оширади.

ADIPOQ гени rs1501299 генотипи ва ЖНАЁХга мойиллик ўртасидаги ассоциация даражасининг муайян гени ташувчанлик билан боғлиқ ҳолда ўзгаришини таҳлил қилиш учун баҳоловчи тест (Кохран- Армитаж тренд-тести) солиштирилаётган генотиплар ўртасида статистик аҳамиятга эга фарқларни кўрсатди ($p=0,001$), бу эса аддитив таъсир ва гетерозиготали G/T генотип ташувчанлик аниқланганда генотипнинг ЖНАЁК ривожланиши хавфи билан ассоциацияси даражасининг 3 марта ошиши тенденцияси мавжудлигини кўрсатади ($\chi^2=10,4$; $p=0,001$; $OR=2,93$; 95% CI 1.41 – 6.09) (2-жадвал). Наслдан наслга ўтишининг рецессив модели

доирасида (G/G+G/T : T/T) T аллелнинг касаллик ривожланишига таъсири билан ишонарли бўлмаган боғлиқлик кузатилди ($\chi^2=1,03$; $p>0,05$; OR=1,62; 95%CI 0.63 – 4.15) (2-жадвал).

2-жадвал

ADIPOQ гени rs1501299 полиморф маркери генотип ва аллелларининг ЖНАЁК наслдан наслга ўтишига таъсирининг статистик таҳлили натижалари

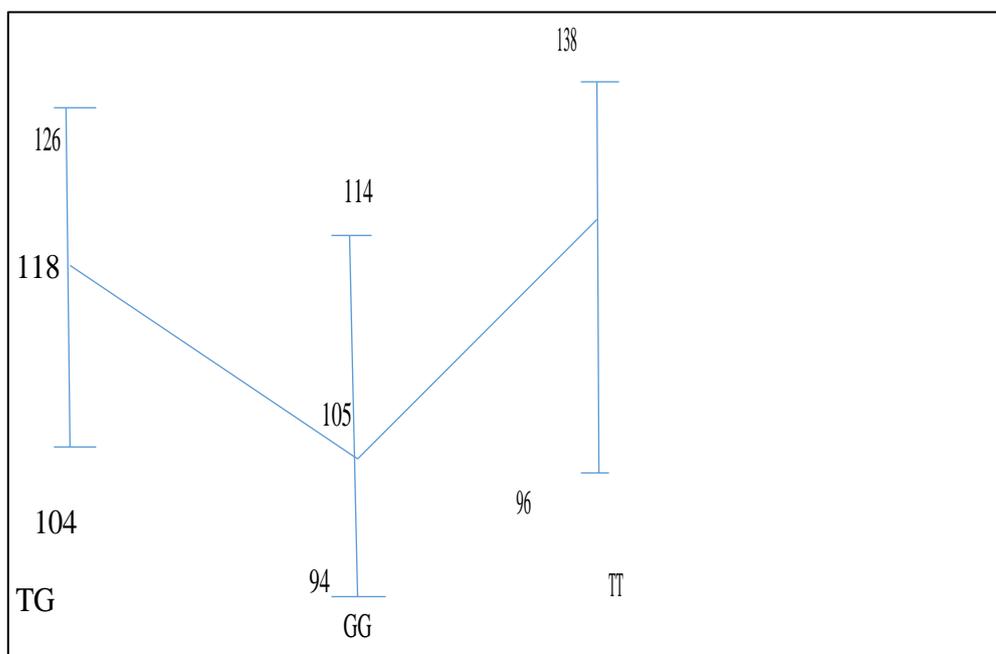
Наслдан наслга ўтиш модели	Аллеллар, Генотиплар	Ҳолатлар	Назорат	χ^2	p	OR	
		n=94	n=49			Қиймат	95%CI
Мультипликатив (тест χ^2 , df=1)	Аллель G	0.505	0.704	10.40	0.001	0.43	0.26 – 0.72
	Аллель T	0.495	0.296			2.33	1.39 – 3.92
Умумий (тест χ^2 , df=2)	Генотип GG	0.223	0.551	15.63	0.0004	0.23	0.11 – 0.49
	Генотип GT	0.564	0.306			2.93	1.41 – 6.09
	Генотип TT	0.213	0.143			1.62	0.63 – 4.15
Аддитив (чизикли трендлар учун Кохран-Армитадж тести, $\chi^2=[0,1,2]$, df=1)	Генотип GG	0.223	0.551	10.12	0.001	0.23	0.11 – 0.49
	Генотип GT	0.564	0.306			2.93	1.41 – 6.09
	Генотип TT	0.213	0.143			1.62	0.63 – 4.15
Доминант (тест χ^2 , df=1)	Генотип G/G	0.223	0.551	15.50	$8.0E^{-5}$	0.23	0.11 – 0.49
	Генотиплар G/T+T/T	0.777	0.449			4.27	2.03 – 8.97
Рецессив (тест χ^2 , df=1)	Генотиплар G/G+G/T	0.787	0.857	1.03	0.31	0.62	0.24 – 1.58
	Генотип T/T	0.213	0.143			1.62	0.63 – 4.15

Бироқ наслдан наслга ўтишининг доминант моделида (G/G : G/T+T/T) ЖНАЁХга мойиллик имкониятини баҳолаш G/T+T/T генотипларнинг ЖНАЁХ ривожланиш хавфига статистик аҳамиятга эга таъсир кўрсатади, бунга мувофиқ ЖНАЁК билан касалланиш имконияти кўрсатилган

генотипларни ташувчиларда G/G генотипини ташувчиларга нисбатан 4 мартадан ортиқ ошади ($\chi^2=15,5$; $p<0,00001$; OR=1,62; 95% CI 2,03 – 8,97).

Шундай қилиб, ЖНАЁК ривожланиш хавфида мустақил генетик маркер сифатида ADIPOQ генининг rs1501299 гени полиморф варианты прогностик ўринга эга.

ЖНАЁХ билан касалланган беморлардан олинган маълумотлар ҳам ANOVA усули бўйича дисперсион таҳлилдан ўтказилди. Натижада боғлиқ бўлган ўзгарувчан БелА ни танлашда БелА ўлчами ва номзод-ген rs1501299 ADIPOQ ўртасида ишонарли ассоциацияси аниқланди ($p = 0,0024$). ЖНАЁХ билан касалланган беморларнинг ADIPOQ гени G/T полиморф маркери G/G, G/T ва T/T генотипларини ташувчилар гуруҳларида БелА ўртача қиймати статистик аҳамиятли даражада фарқ қилди (расм 4.). Яъни, G/G генотипли беморларда БелА кўрсаткичи ADIPOQ гени G/T полиморф маркери G/T ва T/T генотипли беморларга нисбатан ишонарли паст бўлди ($p = 0,00226$).

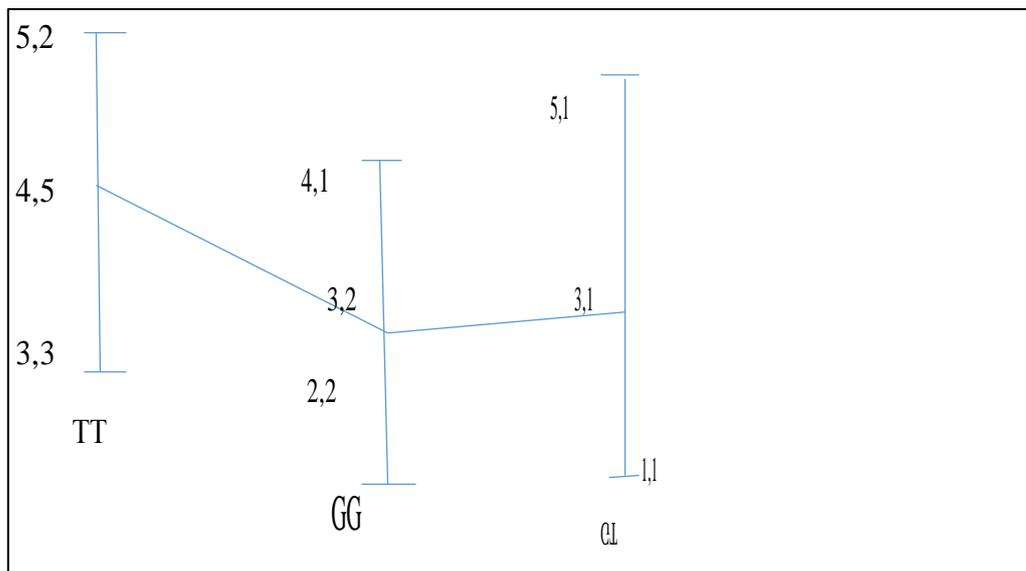


Расм 4. ЖНАЁК билан касалланган ADIPOQ гени GG,GT ва TT полиморфизмларини ташувчи беморларда бел айланаси ўлчами

Демак, G/G генотипли беморларда БелА қиймати ADIPOQ гени G/T полиморф маркерининг G/T ва T/T генотипли беморлардагига нисбатан ишонарли паст бўлди ($p = 0,00226$).

Маълумотларнинг дисперсион таҳлилинини олиб бориш ва боғлиқ ўзгарувчанни танлаш давомида НОМА-1г нинг rs1501299 полиморф маркери билан аҳамиятли ассоциацияси аниқланди ($p = 0,20$) (расм 5). T/T генотипли беморларда НОМА-1R қиймати G/T ва G/G генотипли беморлардагига нисбатан ишонарли юқори бўлди ($p = 0,00024$). Олинган натижаларнинг кейинги таҳлили липидлар спектри параметрлари ўртасида ассоциация

борлигини кўрсатди. Яъни, ЗПЛП ва ADIPOQ гени G/T полиморфизми каби кўрсаткичлар ўртасида ижобий ($p=0,0090$) ҳамда ЗЮЛП ва ADIPOQ гени G/T полиморфизми ўртасида манфий корреляция аниқланди ($p=0,074$).



Расм 5. ЖНАЁК билан касалланган ADIPOQ гени GG,GT ва TT полиморфизмларини ташувчи беморларда НОМА-IR индекси

Бундан ташқари, ТГ ва Т/Т полиморфизми ўртасида ($p=0,0001$ ҳамда, ТГ/ЗЮЛП кўрсаткичи ва Т/Т полиморфизм ўртасида ($p=0,018$) аҳамиятли ижобий боғлиқлик аниқланди. Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар натижалари касаллик ривожланиши ва авж олишига имкон туғдирадиган ADIPOQ rs1501299 гени полиморфизми ва инсулинга резистентлик параметрлари ҳамда липидлар спектри кўрсаткичлари ўртасида ассоциация борлигини тасдиқлади.

Диссертациянинг «Даволаш динамикасида беморларнинг клиник-инструментал ва биокимёвий кўрсаткичлари» деб номланган бешинчи бобида ЖНАЁХ билан касалланган беморларда ADIPOQ +276G>T гени полиморфизми билан боғлиқ ҳолда даволашнинг анъанавий схемаси ҳамда персонифицирланган пархезни қўллаб олиб борилган даволаш натижаларига кўра қон зардобидеги биокимёвий кўрсаткичларни тадқиқ қилиш натижалари тақдим қилинган. Яъни, G аниқланган НАСГли беморларда динамикада 30 кундан кейин биокимёвий кўрсаткичларнинг ишонарли нормаллашиши қайд этилди: АлАТ 63,9% га ($p<0,05$), АсАТ 67,3% га ($p<0,05$), билирубин 50,7% га ($p<0,05$), ИФ 45,4% га ($p<0,05$), ГГТП 54,3% га ($p<0,05$) камайди (3-жадвал). Айни вақтда Т аллел ташувчи беморларда аналогик параметрлар кўрсаткичлари қуйидагича бўлди: «цитоллиз» маркёрлари АлАТ ва АсАТ даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан 36,8% ва 51,1% га камайди ($p<0,05$). Билирубин, ИФ ва ГГТП каби «холестаза» кўрсаткичлари даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 36%, 33%, 20% га камайди ($p<0,05$). Бироқ, бу кўрсаткичларнинг ADIPOQ гени Т аллели билан ўтказилган чуқурроқ таҳлили АлАТ ва ИФ

кўрсаткичлари юқори референс қийматлар чегарасида турганлигини кўрсатди.

3-жадвал

ЖНАЁХ билан касалланган беморларни даволаш динамикасида қон зардобидаги биокимёвий кўрсаткичлар

Кўрсаткич	Даводан олдин	Даводан кейин	
		G	T
АлАТ (ТБ/л)	62, 6 ± 7,89	**22, 6 ± 4,0*	39, 6 ± 4,0*
АсАТ(ТБ/л)	58, 6 ± 9,05	**19, 2 ± 3,0*	28, 7 ± 4,0*
Билирубин (ммоль/л)	22, 5 ± 2,62	11, 1 ± 3,6*	14, 4 ± 3,3*
ЩФ (Ед/л)	375, 1 ± 31, 56	**205, 0 ± 20, 0*	289, 0 ± 18, 0*
ГГТП (Ед/л)	72, 3 ± 40, 8	33, 1 ± 9, 9*	58, 0 ± 15, 2*

* - ($p < 0,05$) даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан фарқ ишонарли

** - ($p < 0,05$) GG полиморфизмга нисбатан фарқ ишонарли

Шундай қилиб, анъанавий давонинг самарадорлигига қарамай, патологик полиморфизм борлиги ЖНАЁХ билан касалланган беморларни даволашда салбий таъсир кўрсатадиган омил ҳисобланади.

Жигар ёғли дистрофиясининг муҳимлиги жиҳатдан кам бўлмаган бошқа бир кўрсаткичи, липидлар спектрининг динамикасини ўрганиш ҳам аналогик кўринишда бўлди (4-жадвал). Т аллел аниқланган СГли беморларнинг липидлар спектрида яхшиланиш тенденцияси кузатилган бўлса ҳам даволашдан кейин аҳамиятга молик силжишлар аниқланмади. G аллел аниқланган оддий стеатозли беморлар гуруҳида даволаш динамикасида ЗЮЛП даражаси 13,0% га ($p < 0,05$) ишонарли ошиб турган бир пайтда ХС даражасининг 11,0% га ($p < 0,05$), ТГ 30,2% га ($p < 0,05$) пасайиши қайд этилди. Т аллел ташувчи СГли беморларда кузатилган қон зардобида ЗПЛП миқдорининг камайиш тенденцияси статистик жиҳатдан ишонарли бўлмади.

4-жадвал

Даволаш динамикасида СГли беморлар қон зардобида липид спектрининг кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Меъёри	Даводан олдин	Даводан кейин	
			G	T
ХС, ммоль/л	<5,7	6,7±0,7*	5,5 ±0,4*	6,4 ±0,4
ЛПНП, ммоль/л	<3,7	3,9±0,3*	3,7 ±0,2	3,8 ±0,2
ЛПВП, ммоль/л	>1,0-1,2	1,3±0,2	1,7 ±0,3*	1,5 ±0,2
ТГ, ммоль/л	<1,6-2,2	2,29±0,2*	1,6 ±0,3*	2,0 ±0,2

* - ($p < 0,05$) даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан фарқ ишонарли

ЖНАЁХ билан касалланган беморларда қуйидаги натижалар қайд этилди (5-жадвал). «Соғлом» полиморфизм аниқланган гуруҳдаги беморлар липидлар спектри бузилган кўрсаткичларининг ишонарли тикланганлиги

аниқланди. Яъни, ЗЮЛП даражаси 54,54% га ($p < 0,05$) ишонарли ошиб турганда ХС 31,0% ($p < 0,05$), ТГ 64,3% ($p < 0,05$) ни ташкил қилди. Фақат ЗПЛП кўрсаткичи бирмунча юқорилигича қолди.

5-жадвал

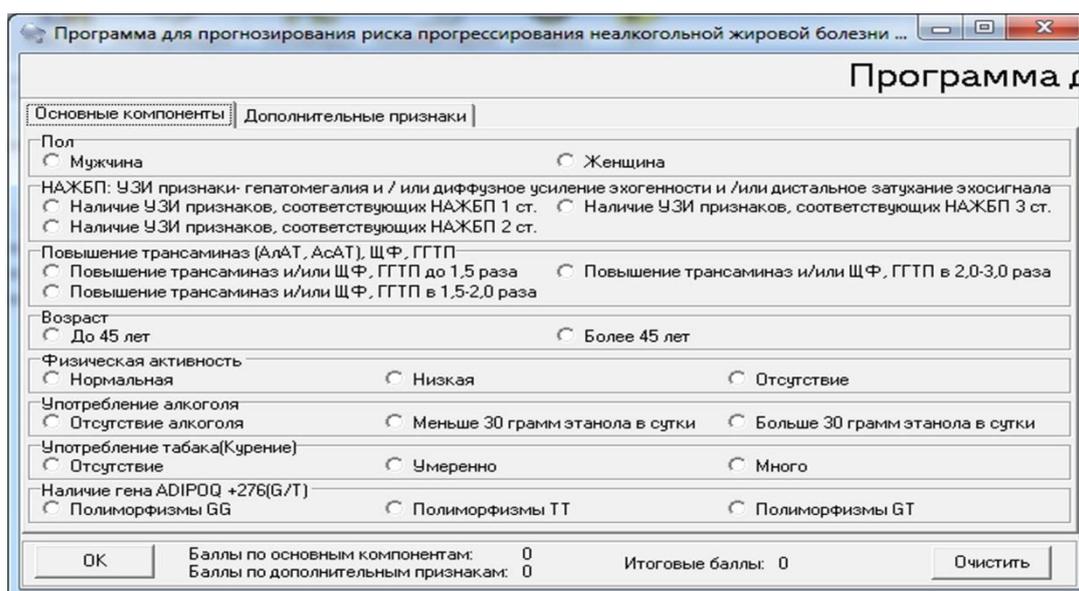
Даволаш динамикасида НАСГли беморларнинг липидограммаси

Кўрсаткичлар	Даводан олдин	Даводан кейин	
		GG	ТТ ва G/T
ХС, ммоль/л	7, 5 ± 0, 9	5,7 ±0,4*	6, 9 ±0,5
ЛНП, ммоль/л	4, 5 ± 0, 4*	3,9 ±0,3*	4,2 ±0,4
ЛВП, ммоль/л	1, 1 ± 0, 1*	1,7 ±0,1*	1,4 ±0,4
ТГ, ммоль/л	2, 63 ± 0, 3*	1,6 ±0,2*	2,4 ±0,2

* - ($p < 0,05$) даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан фарқ ишонарли

Олинган натижаларнинг кейинги таҳлил беморларда аниқланган Т патологик аллел касаллик ривожланишига салбий таъсир этадиган омил эканлигини кўрсатди. Бундай беморларга бемор турмуш тарзини ўзгартириши фонида гепатопротекторларни қўллаб олиб борилган даволаш схемаси етарлича самарадор бўлмайди. Бундай хулосага қуйидаги натижалар асосида келинди: ЗЮЛП даражаси 21,5% га ($p > 0,05$) ишонарли ошиб турган бир пайтда ХС 8% га ($p > 0,05$), ТГ 9,5% га ($p > 0,05$), ЗПЛП 7,1% га ($p > 0, 05$) камайиши қайд этилди.

Олинган натижалардан келиб чиқиб, ЖНАЁК билан касалланган беморларни олиб бориш учун метаболик хавф омиллари, УТТ/жигар ферментлари, жигарнинг бошқа касалликларини аниқлаш, углевод ва липид алмашинуви, инсулинга резистентлик ва молекуляр-генетик текширувларни ҳисобга олишни ўз ичига олган алгоритми тузилди.



Расм 6. ЖНАЁХнинг авж олишини прогнозлаш учун дастур

Тадқиқотларимиз натижасида олинган маълумотлар ADIPOQ гени rs1501299 полиморф маркери гепатоцитлар зарарланиши жараёнлари, шунингдек, тўқималарнинг инсулинга сезувчанлиги пасайишида иштирок этади, деб тахмин қилиш имконини беради. Адипонектин генининг Т аллели борлиги липидлар фракциялари нисбатида салбий акс этади. Бошқа хавф омиллари билан бирга бу полиморфизм касалликнинг клиник кечиши, авж олишини прогнозлаш ва терапевтик ёндашувни тўғри режалаштириш имконини беради.

ХУЛОСАЛАР

1. Молекуляр-генетик технологияларни қўллаб олиб борилган клиник-биокимёвий комплекс текширувлар ЖНАЁХ ривожланишида генетик омиллар муҳим роль ўйнашини кўрсатди.
2. ADIPOQ+276G>Т гени полиморф маркери аллел ва генотипик учраши тарқалганлигининг таҳлили ЖНАЁХ билан касалланган беморларда: G/G (22,3%), G/T - 56,4% ва T/T (21,3%) ишончлилик даражаси $\chi^2=5,36$, $p=0,006$ ва G аллель (50,5%), T аллель – (49,5%) ишончлилик даражаси $\chi^2=3,56$; $df=1$, $p=0,059$ генотиплар аниқланганлигини кўрсатди.
3. Танлаб олинган ЖНАЁХ билан касалланган беморлар ва соғлом индивидлар ўртасида ADIPOQ+276G>Т гени полиморф маркери аллел ва генотиплари тарқалганлигининг солиштирма таҳлили гетерозигот (G/T) генотип ($p<0,001$) ва T аллелнинг анчагина устувор эканлигини кўрсатди, яъни ўзбек миллатига мансуб шахсларда ЖНАЁХга мойиллик 2,3 мартаба ошади.
4. Базал гиперинсулинемия ва ТГ ўртасида ижобий корреляцион боғлиқлик аниқланди, ҳисобланган нисбат ТГ/ЛПВП ($r = 0,4$), АСТ ($r = 0,4$) ва АЛТ ($r = 0,5$), шунингдек НОМА-IR умумий ХС ($r = 0,3$) билан ва ТГ ($r = 0,6$), АСТ ($r = 0,5$), АЛТ ($r = 0,5$) билан углевод ва липидлар алмашинувида жиддий силжишлар, шунингдек тўқималарнинг инсулинга сезувчанлиги пасайганлиги аниқланди.
5. ЖНАЁХ билан касалланган беморларни олиб бориш алгоритми ADIPOQ +276G>Т генининг патологик полиморфизминини аниқлаш учун молекуляр-генетик текширувларни, базис муолажа билан бирга паст калорияли пархез билан тана вазнини аста-секин камайтириш ҳамда углевод ва липид бузилишларни тўғрилашни ўз ичига олади.

**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**

ИМИНОВА ДИЁРА АЛИШЕРОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ЛИЦ
УЗБЕКСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ**

14.00.05 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам

ТАШКЕНТ - 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2019.4.PhD/ Tib1064.

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

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, анлийски (резюме)) размещен на веб-странице по адресу (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyo.net).

Научный руководитель: **Аляви Анис Лютфуллаевич**
доктор медицинских наук, профессор, академик

Официальные оппоненты: **Хамрабаева Феруза Ибрагимовна**
доктор медицинских наук, профессор

Бобоев Кодиржон Тухтабоевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Самаркандский Государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 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 диссертацией 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 «___» _____ 2019 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от «___» _____ 2019 года).

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

Д.А. Набиева
Учёный секретарь Научного совета по
присуждению учёной степени доктора
наук, д.м.н., доцент

Л.Т.Даминова
Зам.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. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является одним из тяжелых заболеваний в гепатологии, поражает большую часть трудоспособного населения и представляет серьезную проблему здравоохранения. В экономически развитых странах заболевание вытеснило такие распространенные патологии печени, как алкогольная болезнь и вирусные гепатиты, заняв первое место по распространенности. Почти у 15-25% больных НАЖБП (около 4-6% от общей популяции) выявляется неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), прогрессирующий до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Однако анализ современной литературы свидетельствует, что многие вопросы патологии пока еще далеки от разрешения. Так, этиология и патогенез заболевания остаются до конца не изученными и по вопросам терапии НАЖБП также нет единого мнения исследователей. Вместе с тем особенности течения заболевания определяются генетическими характеристиками индивидов².

В мире проводится ряд научных исследований по созданию фундаментальных основ изучения патогенетических механизмов развития метаболических заболеваний печени, в том числе генетических, разработке мероприятий по профилактике заболеваний, ранних методов диагностики и эффективных способов лечения. Проведенные в различных странах многоцентровые исследования выявили, 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 ADIPOQ +276G>T (rs1501299). Учитывая это, становится понятной актуальность исследования, направленного на определение распространённости аллелей и генотипов полиморфизма гена ADIPOQ и наличием взаимосвязей с нарушениями липидного и углеводного обмена при НАЖБП.

В нашей стране на сегодняшний день осуществляются ширококомасштабные реформы по коренному улучшению качества и доступности высокотехнологичной специализированной медицинской помощи больным с заболеваниями печени. В частности, особое внимание уделяется ранней диагностике и профилактике осложнений больных НАЖБП, являющейся одной из актуальных проблем медицины. В результате проведенных мероприятий достигнуты положительные результаты в оказании качественной гастроэнтерологической помощи. Несмотря на проводимые целевые меры в системе здравоохранения на сегодняшний день, в том числе в гастроэнтерологии, имеется ряд задач, ожидающих своего решения. В соответствии со Стратегией действий по дальнейшему развитию

1.Ueamporn S., et al. Gender differences in the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Northeast of Thailand: A population-based cross-sectional study. Version 2. F1000Res. 2017; 6: 1630.

Республики Узбекистан, а также согласно мерам по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы поставлена задача по совершенствованию системы здравоохранения и дальнейшему улучшению качества медицинского обслуживания населения. В результате проведенных мероприятий «распространенность гепатобилиарных заболеваний и их осложненного течения среди населения за последние десять лет в целом уменьшилось на 14%».

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, предусмотренных Указами Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 16 февраля 2017 г., №УП-4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 16 марта 2017 г., №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, Постановлением Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. К настоящему времени в мире уже сложилось определенное представление о патогенетических механизмах НАЖБП. Доказана роль инсулинорезистентности, «оксидативного стресса», нарушения дисбиоза, а также малоподвижного образа жизни и неправильного питания в патогенезе заболевания (Драпкина О.М., 2010; Зиновьева Е.Н., 2013; Маев И.В., 2011). Диагностика НАЖБП предполагает наличие признаков стеатоза печени, выявляемых методами визуализации или при гистологическом исследовании и отсутствие причин вторичного жирового отложения в печени. Все большее внимание привлекают неинвазивные методы выявления прогрессирующего фиброза, такие как тест с использованием сывороточных биомаркеров и эластография. В последние годы установлено, что большинство больных НАЖБП генетически предрасположены к инсулинорезистентности, а приобретённые факторы (гиподинамия, избыточное питание, вредные привычки, стрессовые воздействия) способствуют клиническому проявлению заболевания (de Luca C, 2017; Achiri Arunkumar, 2017). Предмет повышенного интереса исследователей - генетическая составляющая НАЖБП, поскольку определение информативных генетических маркёров риска развития НАЖБП позволит не только своевременно выделять пациентов с высоким риском, но и соответственно проводить превентивные мероприятия ещё на

доклинической стадии (Elias –Miro M., 2012; Пальгова Л.К., 2014; Николаев К.В, 2014)

В исследованиях, проведенных в мире по изучению полиморфизмов генов при НАЖБП, получен ряд результатов, в том числе: установлено наличие ассоциации между патологическим полиморфизмом гена адипонектина SNPs 45TT и 276GT и тяжестью заболевания печени и с атерогенным постпрандиальным липопротеиновым профилем у больных НАСГ итальянской национальности (Gradenigo Hospital Turin, Италия) (Heid I.M., 2010); обнаружено, что адипонектин SNPs связан с прогрессированием фиброза печени и резистентностью к инсулину при НАЖБП у японцев (Tokyo Women's Medical University, Япония) (Fukusimo J., 2009); доказано, что полиморфизм адипонектина rs266729 может быть геном-кандидатом, который определяет восприимчивость к НАЖБП у иранцев (Zahedan University of Medical Sciences, Иран) (Gupta A.C., 2012); описано распределение генотипов различных участков рецептора витамина D и адипонектина у пациентов с НАЖБП у китайцев (Zhongnan University, КНР) (Jang S., 2011; Jee S.H., 2010); показана ассоциация различных генотипов полиморфизма +276 G>T в гене адипонектина с некоторыми метаболическими параметрами при НАСГ (Cellular and Molecular Research Center of Qazvin University of Medical Science, Иран) (Sungtraakoon P, 2011); 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 одной этнической группе, на другие популяции (Kyoto University Graduate School of Medicine, Япония, Kaohsiung Medical University, Тайвань) (Ивашкин К.В., 2011, Jiaying Liu, 2019).

В последние годы Узбекистан является объектом многих научных работ молекулярно-генетической направленности. Среди них показана роль гена PNPLA3 в возникновении и прогрессировании больных НАЖБП узбекской национальности (Собирова Г.Н., 2017). Результаты исследований показали, что патологический гомозиготный GG полиморфизм гена PNPLA3 определяется у больных НАЖБП узбекской национальности, доказана корреляционная зависимость показателей процессов желчеобразования, коллоидно-солюбизационных свойств желчи, энтерогепатической рециркуляции желчных кислот и процессов их фекальной экскреции от носительства различных генотипов полиморфных маркёров G/C гена PNPLA3 (Каримов М.М., 2014). Вместе с тем, изучение связи между генетическими маркерами и метаболическими изменениями и инсулинорезистентностью не проводилось. Более того, исследования ассоциации полиморфизма ADIPOQ с предрасположенностью к НАЖБП в Узбекистане не изучалось. В связи с вышеизложенным, актуальной задачей современной гепатологии является изучение взаимосвязи между распространённостью аллелей и генотипов полиморфизма гена ADIPOQ

+276G>T с инсулинорезистентностью, нарушениями липидного и углеводного обменов у больных НАЖБП.

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.).

Целью исследования явилось изучение взаимосвязей между распространённостью аллелей и генотипов полиморфизма гена ADIPOQ +276G>T и инсулинорезистентностью, нарушениями липидного и углеводного обменов у больных НАЖБП узбекской национальности.

Задачи исследования:

на основе клинических и биохимических показателей выделить предикторы тяжести течения НАЖБП;

определить особенности распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера гена ADIPOQ +276G>T, как возможного маркера развития НАЖБП среди больных и здоровых индивидов узбекской национальности;

провести сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера гена ADIPOQ +276G>T в исследованных выборках больных НАЖБП и здоровых индивидов;

определить наличие ассоциации между изученными генетическими маркерами и компонентами синдрома инсулинорезистентности, показателями углеводного и липидного обменов;

разработать алгоритм ведения больных НАЖБП, направленного на снижение прогрессирования заболевания.

Объектом исследования явились 100 неродственных больных с НАЖБП узбекской национальности, которые проходили стационарное лечение в отделении гастроэнтерологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации в период с 2018 по 2019 годы, из них 65 на стадии СГ и 45 НАСГ. В контрольную группу вошли 49 практически условно-здоровых неродственных лиц без отягощенного печеночного анамнеза.

Предмет исследования: капиллярная кровь, венозная кровь и сыворотка больных и условно-здоровых лиц для количественного определения основных биохимических показателей, проведения генотипирования полиморфных вариантов гена ADIPOQ +276G>T с помощью полимеразной цепной реакции.

Методы исследования. В работе использованы общеклинические, биохимические, инструментальные, молекулярно-генетические, статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые выявлено, что у больных НАЖБП узбекской национальности отмечается накопление GT-гетерозиготного состояния гена ADIPOQ +276G>;

впервые выявлена достоверная связь увеличения T аллели с риском развития заболевания;

дана оценка клинических проявлений, метаболических расстройств у больных НАЖБП - носителей различных генотипов полиморфных маркёров ADIPOQ +276G>T;

у больных НАЖБП узбекской национальности доказана корреляционная зависимость между изученными генетическими маркерами и компонентами синдрома инсулинорезистентности;

выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между степенью выраженности углеводного и липидного нарушений у больных с НАЖБП в зависимости от полиморфизма гена ADIPOQ +276G>T;

разработан алгоритм ведения больных НАЖБП, позволяющий прогнозировать риск возникновения и прогрессирования НАЖБП у лиц узбекской национальности

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлено, что риск развития НАЖБП у лиц узбекской национальности связан с наличием полиморфизма GT гена ADIPOQ +276G>T;

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

разработаны рекомендации для больных с НАЖБП с наличием патологического полиморфизма гена ADIPOQ +276G>T 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 T полиморфизма гена ADIPOQ +276G>T в виде применения низкокалорийной диеты на фоне базисной терапии для эффективной коррекции углеводных и липидных нарушений.

Достоверность результатов исследования обосновывается корректностью применения в работе теоретических подходов и методов, точностью произведенных проверок, достаточным объемом выборки больных с НАЖБП, применением современных статистических методов на основе цифровых информации, полученных клинических, биохимических, диагностических, молекулярно-генетических данных, рациональной оценкой и сопоставлением полученных результатов с международными и отечественными исследованиями, а также адекватностью и практической реализацией теоретических и практических исследований.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость 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 уточнить роль мультифакториального взаимоотношения причинно-следственных связей развития и прогрессирования заболевания, разработать мероприятия по профилактике НАЖБП, предотвратить прогрессирование заболевания.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что установлена высокая частота НАЖБП, носителей патологического полиморфизма гена ADIPOQ +276G>T у больных узбекской национальности, проявляющаяся нарушением углеводного и липидного обмена, 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 персонализированный алгоритм, что позволяет улучшить эффективность лечения, предотвратить прогрессирование, улучшить качество жизни.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по исследованию больных НАЖБП с патологическим полиморфизмом гена адипонектина:

утверждена методическая рекомендация «Алгоритм диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени» для гастроэнтерологов и врачей общей практики (Заключение № 8н-р/487 от 12.11.2019 года Министерства Здравоохранения). Данная методическая рекомендация позволяет выявить группу риска больных с НАЖБП, а также проводить раннюю профилактику больных с наличием патологического полиморфизма гена ADIPOQ +276G>T.

Полученные научные результаты по клинико-патогенетическим и молекулярно-генетическим аспектам НАЖБП узбекской национальности внедрены в практическое здравоохранение и используются в работе Бойсунского областного многопрофильного медицинского центра и Шеробадского областного многопрофильного медицинского центра Сурхандарьинской области. (Заключение №8н-g/278 от 19.11.2019 года Министерства Здравоохранения). Внедрение полученных результатов в практику позволило улучшить качество предиктивной диагностики, прогнозирование риска развития и тяжести заболевания, выбрать правильную тактику комплексного лечения, снизить сроки пребывания в стационаре, и, тем самым, улучшить качество жизни больных.

Апробация результатов исследования. Материалы диссертации доложены и обсуждены на Международном форуме терапевтов «Инновационные методы диагностики и лечения в практике терапевта» (Ташкент, 2018 г.) и Республиканской научно-практической конференции

«Ожирение и заболевания органов гепатобилиарной системы» (Душанбе, 2019).

Публикация результатов исследования: По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 5 научных статей, в том числе 3 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 121 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, сформулирована 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 **«Современные взгляды на механизмы формирования, прогнозирования развития и течения неалкогольной жировой болезни печени»** приводится обзор литературы. В главе проанализирована степень изученности наиболее значимых патогенетических факторов НАЖБП в прогрессировании заболевания. Приведен всесторонний глубокий анализ роли висцерального ожирения в патогенезе заболевания. Описана структура и функция белка и последовательность гена адипонектина. Подчеркнута роль молекулярно-генетических факторов при НАЖБП. Подробно освещены вопросы фармакотерапии с позиций доказательной медицины. Отражены современные подходы к фармакотерапии НАЖБП.

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

Общий план обследования включал: общеклинические анализы; биохимический анализ крови (АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин); исследование липидного профиля: общий холестерин (ХС), холестерин липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ). Биохимические показатели исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе фирмы Mindray BS200 (Китай).

Всем больным проводился стандартный - с приёмом 75 г глюкозы - пероральный глюкозотолерантный тест (ГТТ) с определением гликемии, инсулина натощак и через 120 минут после приёма глюкозы. Углеводный обмен оценивали по следующим критериям. У здоровых людей концентрация глюкозы плазмы натощак составляет менее 6,1 ммоль/л, через два часа после нагрузки глюкозой - менее 7,8 ммоль/л. Если уровень глюкозы натощак был менее 6,1 ммоль/л, но через два часа находился в пределах от 7,8 до 11,1 ммоль/л, то это состояние оценивалось как НТГ.

Для оценки ИР использовался косвенный метод, где в качестве исходного материала применялись показатели углеводного обмена (инсулин и индекс НОМА- IR) и липидного профиля (ТГ/ЛПВП). Содержание в крови инсулина определяли на иммуноферментном анализаторе фирмы Nemareader HS (Германия). Гомеостатическую модельную оценку проводили расчетным методом по формуле D.R. Matthews и соавт. (1985) (расчет НОМА-IR = Содержание инсулина в плазме натощак (мкЕД/мл) x Уровень глюкозы в плазме натощак (ммоль/л)/22,5. Больным с НАЖБП проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате «ALOCA» (Япония) с использованием датчика с частотой 3,5МГц в реальном режиме

Молекулярно-генетические исследования проводили в Центре передовых технологий при Министерстве инновационного развития. 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 ADIPOQ проводили с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров с участками гена ADIPOQ. ПЦР анализ проводили с использованием набора реагентов для ПЦР амплификации ДНК GenePak™ PCR Core (производство ООО “Лаборатория ИзоГен”). ПЦР продукты подвергались ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (рестрикции) анализу с использованием эндонуклеазы рестрикции Pst I (фермент) (производство НПО “Сибэнзим”). Выявили носителей гомозитных генотипов Т/Т и G/G и гетерозиготного генотипа G/T (рис.1).

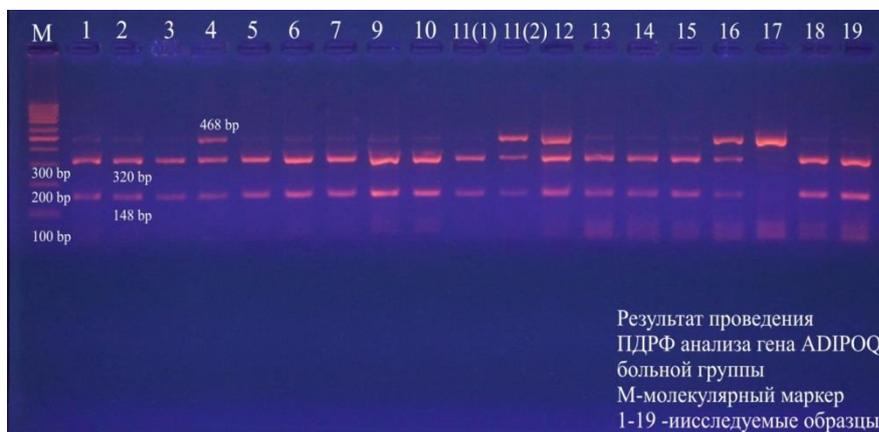


Рис.1. Пример результатов ПЦР-ПДРФ анализа целевого участка +276(G/T) гена ADIPOQ

Статистический метод обработки данных. Для описательных целей использовали сравнительные таблицы, содержащие такие данные как пол, возраст, генотип и т.д. Сравнение между группами проводили при помощи одностороннего дисперсионного анализа ANOVA. Возможные отклонения проверяли на достоверность хи-квадрат, p-value. ROC анализ был использован для определения оптимальных точек отсечки для диагностики. В сравнительном исследовании неинвазивных маркеров проводили анализ площади под кривой (AUC), чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности (PPV) и отрицательной прогностической ценности (NPV)

Частоту мутаций и распределение генотипов сравнивали между группами после оценки количества аллелей и генотипов и использования статистики хи-квадрат. Двухсторонний дисперсионный анализ (ANOVA) был выполнен для определения возможных различий между гендерными группами и между различными группами пациентов. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ “Statistica 6.0”. Основные характеристики представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD). При нормальном распределении, для оценки различий между сравниваемыми средними значениями независимых переменных использовали t-критерий Стьюдента (2 группы) или однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с вычислением критерия F (более 2 групп). При малых объемах выборки и несоответствии числовых данных нормальному закону распределения использовались критерии Манна-Уитни и Уилкоксона. Оценка частоты встречаемости признаков в изучаемой группе проводилась методом χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ реализован параметрическим методом с применением критерия корреляции Пирсона. Статистическая значимость присваивалась при значении $p < 0,05$. Относительный риск (OR) рассчитывали с использованием генетических моделей.

Всего обследовано 110 больных НАЖБП, из них 65 со СГ и 45 НАСГ и 49 условно-здоровых лиц. Исследования проводились в отделении гастроэнтерологии РСНПМЦТ и МР в период 2018-2019 гг. Распределение больных по возрастным категориям показало, что основной пик заболеваемости приходится на возрастной период старше 50 лет (81,45%), то есть в старшем возрасте. Более детальный анализ определил, что больные в основном относились к пожилому возрасту, т.е. от 60 до 74 лет. Анализ распределения больных в зависимости от гендерной принадлежности показал преобладание женщин над мужчинами (58% против 42% соответственно).

Проведенный анализ антропометрических показателей обследованных больных с НАЖБП показал, что у группы больных со НАСГ показатель ИМТ был достоверно выше, чем аналогичный показатель у больных с СГ группой, а соотношение ОТ/ОБ составляло $1,04 \pm 0,07$ (Табл. 1).

Таблица 1

Характеристика антропометрических данных больных с НАЖБП

Параметры	ОТ	ОБ	ИМТ
СГ	100 \pm 4,1	110 \pm 5,3	28,9 \pm 1,26
НАСГ	122 \pm 6,2*	117 \pm 6,6	37,7 \pm 1,21*

Примечание: * - разница достоверна по сравнению со СГ ($p < 0,05$)

Результаты собственных исследований представлены несколькими главами. В третьей главе «**Клинико-биохимические особенности пациентов НАЖБП**» представлены результаты клинических, биохимических исследований крови больных НАЖБП до лечения, включающие изучение маркеров «цитоллиза» и «холестаза», липидного спектра, маркеров инсулинорезистентности и углеводного обмена.

Было выявлено, что у больных НАЖБП отмечается наличие жировой инфильтрации (рис.2), представленной наиболее чаще в виде диффузной формы (63,3%).

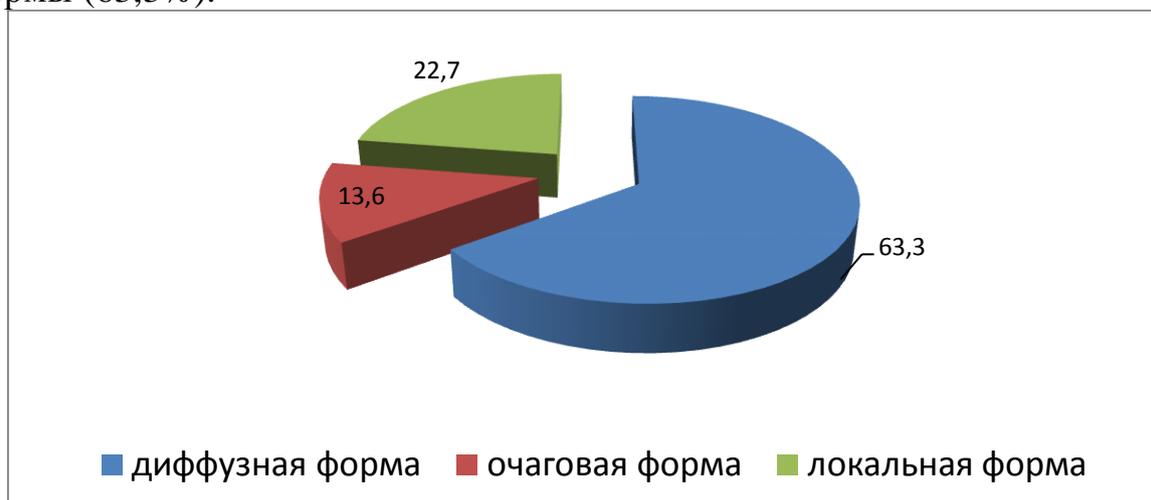


Рис. 2. Распределение форм жировой инфильтрации печени больных НАЖБП

Также у большинства больных отмечались явления дискинезии желчного пузыря, сопровождающееся чувством тяжести или болью в правом подреберье различной степени интенсивности. У 58,1% больных выявлялось наличие диспептических проявлений, проявляющейся ноющей болью или дискомфортом в правом подреберье без отчетливой связи с приемом пищи. У 35,5 % пациентов отмечалась повышенная утомляемость и у 30,9% - общая слабость.

Сравнительный анализ результатов клинико-биохимических и инструментальных исследований выявил, что, клиническая картина СГ характеризуется наличием абдоминального ожирением (индекс ОТ/ОБ 1,04 \pm 0,07), ультразвуковыми признаками стеатоза печени, повышенными значениями индекса НОМА IR (2,96 \pm 0,7), ХС (6,7 \pm 0,7 ммоль/л), ЛПНП (3,6 \pm 0,3 ммоль/л), ТГ (1,69 \pm 0,3 ммоль/л). Клиническая картина НАСГ, помимо вышеназванных симптомов СГ, включает: синдром цитоллиза

(среднее значение АЛТ $62,6 \pm 7,89$ Ед/л, АСТ - $58,6 \pm 9,05$ Ед/л), холестаза (среднее значение ГГТП $72,3 \pm 20,8$ Ед/л, ЩФ $375,1 \pm 31,56$ Ед/л), признаки распространенного фиброза печени по данным ультразвуковой сонографии.

Анализ причинно-следственных связей НОМА-IR с показателями липидного профиля выявил положительную корреляцию с ХС ($r=0,3$). Обнаружена зависимость концентрации ТГ сыворотки крови и НОМА-IR, о чём свидетельствовала прямая корреляционная связь средней силы между указанными показателями ($r=0,6$). С другими показателями липидного спектра крови не выявлено статистически значимой связи НОМА-IR. Также положительные связи средней степени определились между концентрацией инсулина натощак и печёночными трансаминазами: АСТ ($r=0,4$) и АЛТ ($r=0,5$), что при НАЖБП свидетельствует об увеличении уровня аминотрансфераз, напрямую связанном с гиперинсулинемией. Наличие положительной корреляции между НОМА-IR и АСТ ($r=0,5$), а также НОМА-IR и АЛТ ($r=0,5$) указывает на зависимость функционального состояния печени от чувствительности органа к инсулину.

Результаты проведённого исследования продемонстрировали, что у больных НАЖБП наблюдаются существенные сдвиги в состоянии углеводного обмена, выявленные после нагрузочного теста с глюкозой. Анализ НОМА-IR свидетельствовал о том, что чувствительность тканей к инсулину снижается с развитием и прогрессированием заболевания. Метаболические изменения, связанные с нарушениями углеводного обмена, согласно полученным результатам, неблагоприятно отражаются на соотношении липидных фракций. Анализируя основные показатели липидного спектра крови у больных НАЖБП в зависимости от типа нарушения углеводного обмена, было установлено, что с прогрессированием нарушений метаболизма глюкозы наблюдается нарастание атерогенных изменений, о чём свидетельствует достоверное повышение концентраций ТГ, ХС ЛПНП и соотношения ТГ/ЛПВП.

В четвертой главе «**Особенности аллельного полиморфизма гена адипонектина+276G>T**» представлены результаты распределения генетического полиморфизма ADIPOQ (rs1501299) у лиц узбекской национальности. Было выявлено, что у контролей значительно преобладает GG генотип и G аллель ($\chi^2=10,4$; $df=1$, $p=0,001$). Вместе с тем следует отметить, что распределение частот аллелей и генотипов у больных соответствовало теоретически ожидаемому расчету частот генотипов по Харди-Вайнбергу.

Изучение генетических моделей и соотношения шансов развития НАЖБП у носителей определенной комбинации аллелей и генотипов показало, что для мультипликативной модели выявлена достоверная связь увеличения T аллели с риском развития НАЖБП ($p<0,001$; OR=2,33; 95% CI1.39 – 3,92), иными словами, наличие T аллели в 2,3 раза увеличивает риск предрасположенности к НАЖБП у лиц узбекской национальности.

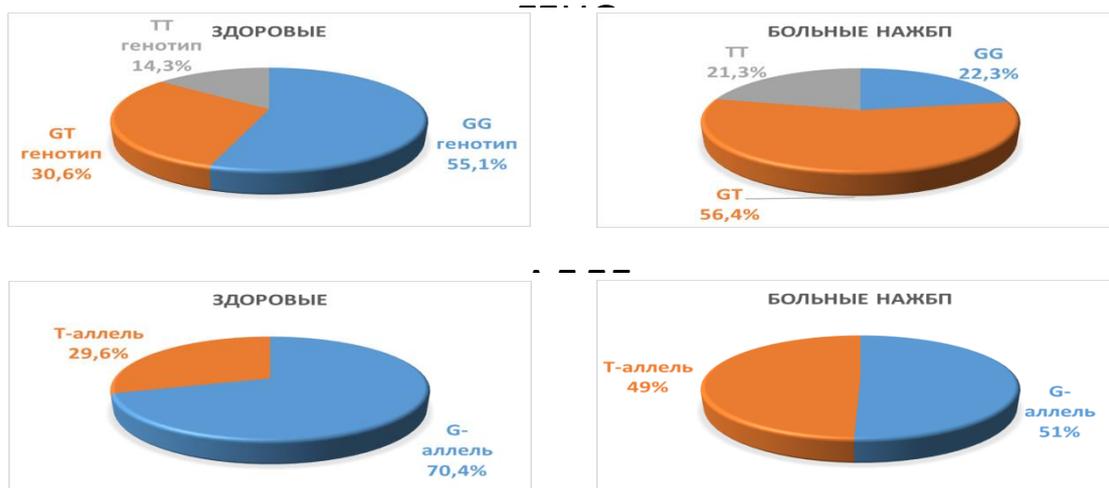


Рис. 3. Распределение частот генотипов и аллелей +276G>T полиморфизма гена адипонектина у лиц узбекской национальности

Оценочный тест для анализа изменения степени ассоциации между генотипом rs1501299 гена ADIPOQ и предрасположенностью к развитию НАЖБП, в зависимости носительства определенного генотипа (тренд-тест Кохрана – Армитаж) показал статистически значимые различия между сравниваемыми генотипами ($p = 0,001$), что свидетельствует о наличии аддитивного эффекта и тенденции к повышению почти в 3 раза степени ассоциации генотипа с риском развития НАЖБП при выявлении носительства гетерозиготного G/T генотипа ($\chi^2=10,4$; $p=0,001$; OR=2,93; 95%CI 1.41 – 6.09) (табл. 2). В рамках рецессивной модели наследования (G/G+G/T : T/T) наблюдалась недостоверная зависимость влияния аллели T на развитие заболевания ($\chi^2=1,03$; $p>0,05$; OR=1,62; 95%CI 0.63 – 4.15) (Табл.2).

Таблица 2
Результаты статистического анализа генотипов и аллелей rs1501299 полиморфного маркера гена ADIPOQ на наследование НАЖБП

Модель наследования	Аллели, Генотипы	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	
		n=94	n=49			знач.	95%CI
Мультипликативная (тест χ^2 , df=1)	Аллель G	0.505	0.704	10.40	0.001	0.43	0.26 – 0.72
	Аллель T	0.495	0.296			2.33	1.39 – 3.92
Общая (тест χ^2 , df=2)	Генотип GG	0.223	0.551	15.63	0.0004	0.23	0.11 – 0.49
	Генотип GT	0.564	0.306			2.93	1.41 – 6.09

	Генотип ТТ	0.213	0.143			1.62	0.63 – 4.15
Аддитивная (тест Кохрана Армитаджа для линейных трендов, χ^2 , $df=1$)	Генотип GG	0.223	0.551	10.1 2	0.001	0.23	0.11 – 0.49
	Генотип GT	0.564	0.306			2.93	1.41 – 6.09
	Генотип ТТ	0.213	0.143			1.62	0.63 – 4.15
Доминантная (тест χ^2 , $df=1$)	Генотип G/G	0.223	0.551	15.5 0	8.0E ⁻⁵	0.23	0.11 – 0.49
	Генотипы G/T+T/T	0.777	0.449			4.27	2.03 – 8.97
Рецессивная (тест χ^2 , $df=1$)	Генотипы G/G+G/T	0.787	0.857	1.03	0.31	0.62	0.24 – 1.58
	Генотип Т/Т	0.213	0.143			1.62	0.63 – 4.15

Однако оценка шансов предрасположенности к НАЖБП при доминантной модели наследования (G/G : G/T+T/T) выявило статистически существенное влияние генотипов G/T+T/T на риск развития НАЖБП, в соответствии с чем, шанс заболеть НАЖБП у носителей этих генотипов увеличивается в более чем 4 раза в сравнении с носителями G/G генотипа ($\chi^2=15,5$; $p<0,00001$; OR=1,62; 95%CI 2,03 – 8,97).

Таким образом, в качестве самостоятельного генетического маркера в риске развития НАЖБП прогностическую роль имеет полиморфный вариант гена rs1501299 гена ADIPOQ.

Полученные нами данные больных НАЖБП были также подвергнуты дисперсионному анализу по методике ANOVA. В результате при выборе зависимой переменной ОТ обнаружены достоверные ассоциации величины ОТ и гена-кандидата rs1501299 ADIPOQ ($p = 0,0024$). Средние значения ОТ у больных НАЖБП в группах - носителях генотипов G/G, G/T и T/T полиморфного маркера G/T гена ADIPOQ различались статистически значимо (рис. 4.)

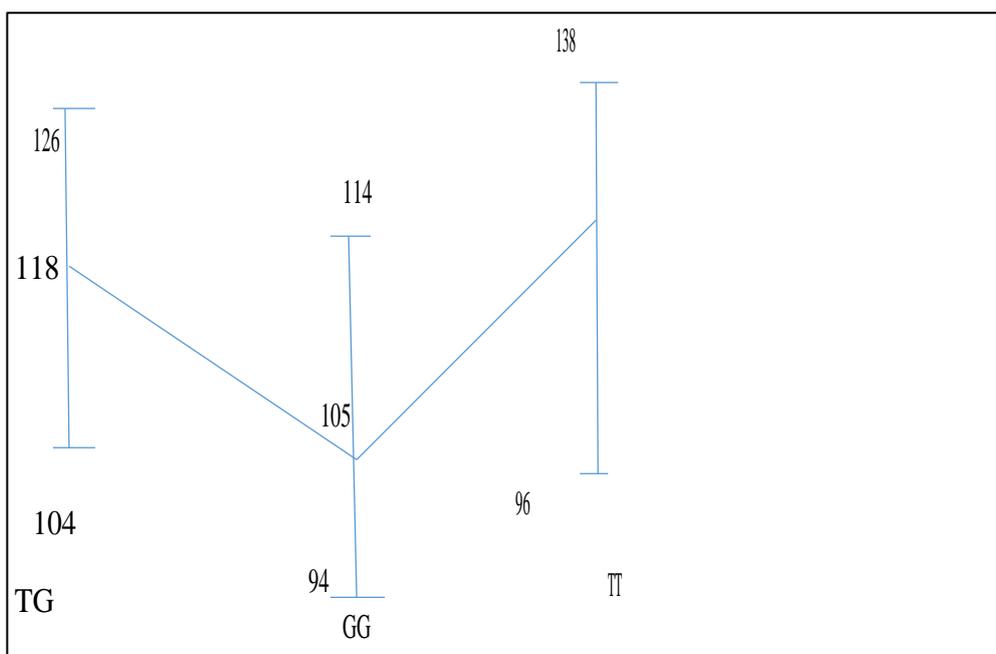


Рис. 4. Окружность талии у больных НАЖБП, носителей полиморфизмов GG,GT и TT гена ADIPOQ

Так, у пациентов с генотипом G/G величина ОТ была достоверно ниже, чем у больных с генотипами G/T и T/T полиморфного маркера G/T гена ADIPOQ ($p = 0,00226$).

Проводя дисперсионный анализ данных и выбирая НОМА-IR зависимой переменной, была обнаружена значимая ассоциация НОМА-IR с полиморфным маркером rs1501299 (рис. 5). Значения НОМА-IR у больных генотипом T/T были достоверно выше, чем у пациентов с генотипами G/T и G/G ($p = 0,00024$). Дальнейшие анализ полученных данных показал наличие ассоциации между параметрами липидного спектра.

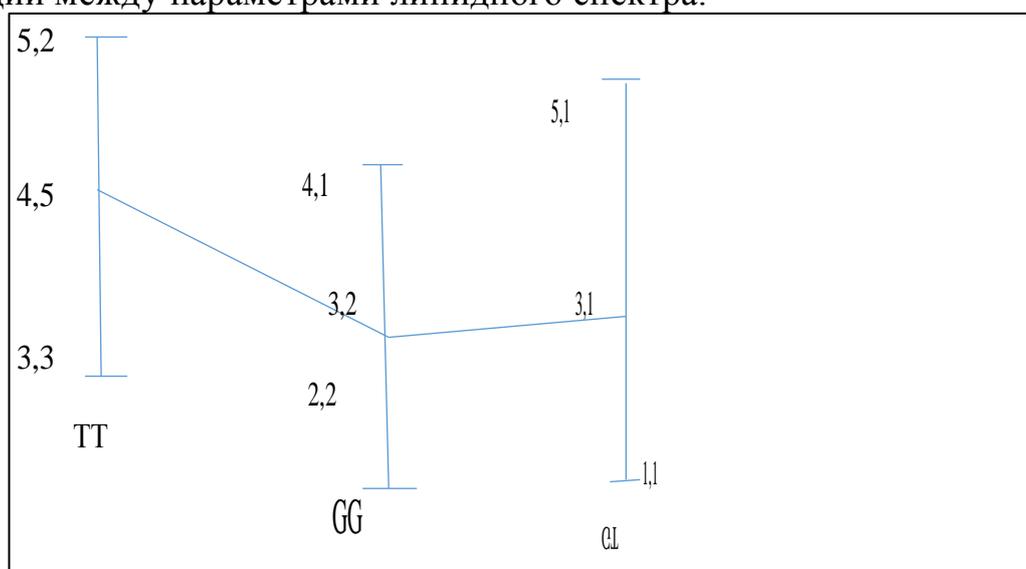


Рисунок 5. Индекс НОМА-IR у больных НАЖБП, носителей различных полиморфизмов GG,GT и TT гена ADIPOQ

Так, была выявлена прямая положительная корреляция между такими показателями, как ЛПНП и G/T полиморфизмом гена ADIPOQ ($p=0,0090$) и отрицательная между ЛПВП и G/T полиморфизмом гена ADIPOQ ($p=0,074$).

Кроме того, была выявлена значимая положительная связь между ТГ и Т/Т полиморфизмом ($p=0,0001$) и показателем ТГ/ЛПВП и Т/Т полиморфизмом ($p=0,018$). Таким образом, результаты проведенного исследования доказывают наличие ассоциации между полиморфизмом гена ADIPOQ rs1501299 параметрами инсулинорезистентности, и показателями липидного спектра, которые является ключевыми механизмами развития и прогрессирования

В пятой главе «Клинико-инструментальные и биохимические показатели больных в динамике лечения» представлены результаты исследований биохимических показателей сыворотки крови больных НАЖБП по результатам использования традиционной схемы лечения и персонализированной диеты в зависимости от полиморфизма гена ADIPOQ +276G>T. Так, в динамике, через 30 дней у больных НАСГ с наличием G аллеля, была отмечена достоверная нормализация значений АлАТ на 63,9% ($p<0,05$), АсАТ на 67, 3% ($p<0,05$), билирубина на 50, 7% ($p<0,05$), ЩФ на 45, 4% ($p<0,05$), ГГТП на 54, 3% (Табл.3). В то же время аналогичные показатели больных носителей T аллеля были следующими: маркёры «цитоллиза» АлАТ и АсАТ были снижены на 36,8% и 51,1 % ($p<0,05$) по сравнению с показателями до лечения. Показатели «холестаза» такие как билирубин, ЩФ и ГГТП были снижены на 36%, 33%, 20% ($p<0,05$) соответственно. Однако более детальный анализ этих показателей с T аллелем гена ADIPOQ показал, что показатель АлАТ и ЩФ находился в границе верхних референсных значений.

Таким образом, несмотря на успех традиционного лечения, наличие патологического полиморфизма является отягощающим фактором в лечении больных НАЖБП.

Таблица 3

Биохимические показатели сыворотки крови больных НАСГ в динамике лечения

Показатели	До лечения	После лечения	
		G	T
АлАТ (Ед/л)	62, 6 ± 7,89	**22, 6 ± 4,0*	39, 6 ± 4,0*
АсАТ(Ед/л)	58, 6 ± 9,05	**19, 2 ± 3,0*	28, 7 ± 4,0*
Билирубин (ммоль/л)	22, 5 ± 2,62	11, 1 ± 3,6*	14, 4 ± 3,3*
ЩФ (Ед/л)	375, 1 ± 31, 56	**205, 0 ± 20, 0*	289, 0 ± 18, 0*
ГГТП (Ед/л)	72, 3 ± 40, 8	33, 1 ± 9, 9*	58, 0 ± 15, 2*

* - ($p<0,05$) разница достоверна по сравнению с показателями до лечения

** - ($p<0,05$) разница достоверна по сравнению с GG полиморфизмом

Изучение динамики другого, не менее важного маркера жировой дистрофии печени, липидного спектра также выявило аналогичные характеристики (Табл. 4). У больных со СГ с наличием Т аллеля достоверно значимых сдвигов в липидном спектре до лечения не было отмечено, несмотря на тенденцию к улучшению. В группе больных с простым стеатозом с алеллем G в динамике лечения снижение уровня ХС составило 11,9 % ($p < 0,05$), ТГ 30, 2% ($p < 0,05$), при достоверном увеличении содержания ЛПВП на 13, 0% ($p < 0,05$). У пациентов с СГ, носителей патологической аллели Т наблюдаемая тенденция к снижению содержания в сыворотке крови ЛПНП была статистически недостоверной.

Таблица 4

Показатели липидного спектра сыворотки крови больных СГ в динамике лечения

Показатели	Норма	До лечения	После лечения	
			G	T
ХС, ммоль/л	<5,7	6,7±0,7*	5,5 ±0,4*	6,4 ±0,4
ЛПНП, ммоль/л	<3,7	3,9±0,3*	3,7 ±0,2	3,8 ±0,2
ЛПВП, ммоль/л	>1,0-1,2	1,3±0,2	1,7 ±0,3*	1,5 ±0,2
ТГ, ммоль/л	<1,6-2,2	2,29±0,2*	1,6 ±0,3*	2,0 ±0,2

* - ($p < 0,05$) разница достоверна по сравнению с показателями до лечения

У больных НАЖБП на стадии НАСГ мы получили следующие результаты (Табл. 5). В группе больных с наличием «здорового» полиморфизма мы выявили достоверное восстановление нарушенных показателей спектра липидов у всех больных. Так, ХС составило 31, 0% ($p < 0,05$), ТГ 64, 3% ($p < 0,05$), при достоверном увеличении содержания ЛПВП на 54, 54% ($p < 0,05$). Только показатель ЛПНП оставался несколько повышенным.

Таблица 5

Липидограмма пациентов с НАСГ в динамике лечения

Показатели	До лечения	После лечения	
		GG	ТТ и G/T
ХС, ммоль/л	7, 5 ± 0, 9	5,7 ±0,4*	6, 9 ±0,5
ЛПНП, ммоль/л	4, 5± 0, 4*	3,9 ±0,3*	4,2 ±0,4
ЛПВП, ммоль/л	1, 1± 0, 1*	1,7 ±0,1*	1,4 ±0,4
ТГ, ммоль/л	2, 63± 0, 3*	1,6 ±0,2*	2,4 ±0,2

* - ($p < 0,05$) разница достоверна по сравнению с показателями до лечения

Дальнейший анализ полученных данных показал, что у больных с патологической аллель Т является отягощающим фактором развития

заболевания. Таким больным использование традиционных схем терапии с назначением гепатопротекторов на фоне модификации образа жизни не достаточно эффективно. Такой вывод был сделан на основании следующих результатов: снижение ХС было на 8% ($p>0,05$), ТГ на 9, 5% ($p>0,05$), ЛПНП на 7, 1% ($p>0,05$), при увеличении содержания ЛПВП на 21, 5% ($p>0,05$).

В связи с полученными результатами составлен алгоритм ведения пациентов НАЖБП, включающий учет наличия метаболических факторов риска, УЗИ/печеночных ферментов, выявление других хронических заболеваний печени, оценку углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентности и молекулярно-генетического исследования.

Рис. 6. Программа для прогнозирования риска прогрессирования НАЖБП

Полученные нами данные позволяют предположить, что наличие rs1501299 полиморфного маркера гена ADIPOQ может участвовать в процессах повреждение гепатоцитов, а также снижении чувствительности тканей к инсулину. Наличие патологической аллели Т гена адипонектина неблагоприятно отражается на соотношении липидных фракций. Вместе с другими факторами риска, этот полиморфизм позволяет прогнозировать клиническое течение, прогрессирование и правильно планировать терапевтический подход.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Комплексное клинико-биохимическое обследование с применением молекулярно – генетических технологий показало, что в развитии НАЖБП значительную роль играют генетические факторы.
2. Анализ распределения аллельных и генотипических частот полиморфного маркера гена ADIPOQ+276G>T выявил у больных НАЖБП генотипы: G/G (22,3%), G/T - 56,4% и T/T (21,3%) с достоверностью $\chi^2=5,36$, $p=0,006$ и G аллель (50,5%), T аллель – (49,5%) с достоверностью $\chi^2=3,56$; $df=1$, $p=0,059$.
3. Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера гена ADIPOQ +276G>T в исследованных выборках больных НАЖБП и здоровых индивидов показал существенное превалирование гетерозиготного (G/T) генотипа ($p<0,001$) и T аллели, т.е. риск предрасположенности к НАЖБП у лиц узбекской национальности увеличивается 2,3 раза.
4. Выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между базальной гиперинсулинемией и ТГ, расчётным соотношением ТГ/ЛПВП ($r = 0,4$), АСТ ($r = 0,4$) и АЛТ ($r = 0,5$), а также НОМА-IR с общим ХС ($r = 0,3$) и ТГ ($r = 0,6$), АСТ ($r = 0,5$), АЛТ ($r = 0,5$) подтверждает наличие существенных сдвигов в нарушении углеводного обмена и липидного обменов, а также снижение чувствительность тканей к инсулину.
5. Алгоритм ведения больных НАЖБП, включает в себя проведение молекулярно - генетических исследований на наличие патологического полиморфизма гена ADIPOQ +276G>T с постепенным снижением веса и применения низкокалорийной диеты на фоне базисной терапии с эффективной коррекцией углеводных и липидных нарушений и инсулинорезистентности.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL OF THE DSC.27.06.2017.TIB.30.02
ON AWARDING ACADEMIC DEGREES AT
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER
OF THERAPY AND MEDICAL REHABILITATION**

IMINOVA DIYORA ALISHEROVNA

**CLINICAL-PATHOGENETIC AND GENETIC ASPECTS OF NON-ALCOHOLIC
FATTY LIVER DISEASE IN PEOPLE OF UZBEK NATIONALITY**

14.00.05-Internal diseases

**ABSTRACT DOCTOR OF PHILOSOPHY DISSERTATION (PHD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT 2019

The thesis of doctor of philosophy (PhD) in medical Sciences is registered in the Higher attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for No. B2019.4.PhD/ Tib1064.

The dissertation was performed in the Republican specialized scientific and practical medical center of therapy and medical rehabilitation.

The abstract of the thesis in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the web page at (www.tma.uz) and Information and educational portal "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Scientific adviser:

Alavi Anis Lutfullaevich

doctor of medical Sciences, professor,
academician

Official opponent:

Khamrabaeva Feruza Ibragimova

doctor of medical Sciences, professor

Boboev, Kodirjon Tuhtaevich

doctor of medical Sciences, professor

Leading organization:

Samarkand State medical Institute

Thesis defense will take place "____" _____2019 y at _ _ _ hours at the DSc Scientific Council meeting.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent medical academy. (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farabiy str., 2. Tel. / Fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

The dissertation can be found in the Information resource center of the Tashkent medical academy (registered at number_____). Address: 2, Farabiy str., Almazar district, Tashkent, 100109. Tel. / Fax: (+99871) 150-78-25.

The abstract of the dissertation is sent out "____" _____2019 year.
(register of mailing Protocol no. _ _ _ _ _ from"____" _____ 2019).

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council for awarding
the degree of doctor of medical science, MD,
Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council for
awarding the degree of doctor of medical
science, MD, associate Professor

L.T. Daminova

Vice-chairman of The scientific seminar at the
scientific Council on awarding the degree of
doctor of medical science, MD, Professor

INTRODUCTION (ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION)

The aim of the research was to study the relationship between the prevalence of alleles and genotypes of ADIPOQ +276G>T gene polymorphism and insulin resistance, lipid and carbohydrate metabolism disorders in Uzbek patients with NAFLD.

The object of the research was 100 unrelated patients with NAFLD of Uzbek nationality who underwent inpatient treatment in the Department of gastroenterology of the Republican specialized scientific and practical medical center of therapy and medical rehabilitation in the period from 2018 to 2019, 65 of them at the stage of SG and 45 at the stage of NASG. The control group included 49 practically healthy unrelated individuals without a burdened hepatic history.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time it was revealed that in patients with NAFLD of Uzbek nationality there is an accumulation of GT-heterozygous state of the ADIPOQ +276G gene>;

for the first time a reliable link between the increase in the T allele and the risk of developing the disease was revealed;

the assessment of clinical manifestations, metabolic disorders in patients with NAFLD - carriers of different genotypes of polymorphic markers ADIPOQ + 276G>T;

the correlation between the studied genetic markers and components of insulin resistance syndrome was proved in patients with NAFLD of Uzbek nationality;

positive correlations between the severity of carbohydrate and lipid disorders in patients with NAFLD were revealed depending on the polymorphism of the ADIPOQ +276G>T gene;

the algorithm of management of patients with NAFLD is developed, which allows to predict the risk of occurrence and progression of NAFLD in persons of Uzbek nationality

Introduction of the results of the research. On the basis of the obtained scientific results on the study of NAFLD patients with pathological polymorphism of the adiponectin gene:

the methodical recommendation "Algorithm of diagnostics and treatment of nonalcoholic fatty liver disease" for gastroenterologists and General practitioners (Conclusion No. 8N-p/487 of 12.11.2019 of the Ministry of health) was approved. This methodological recommendation allows to identify the risk group of patients with NAFLD, as well as to carry out early prevention of patients with the presence of pathological polymorphism of the gene ADIPOQ +276G>T.

The obtained scientific results on clinical-pathogenetic and molecular-genetic aspects of NAFLD of Uzbek nationality are implemented in practical health care and are used in the work of Boysun regional multidisciplinary medical center and Sherobod regional multidisciplinary medical center of Surkhandarya region. (Conclusion No. 8h-g / 278 of 19.11.2019 of the Ministry of Health). The implementation of the results in practice allowed to improve the quality of predictive diagnosis, prediction of risk and severity of the disease, choose the right tactics of complex treatment, reduce the length of stay in the hospital, and thus improve the quality of life of patients.

Structure and scope of the dissertation. The thesis consists of an introduction, four chapters, conclusion, list of references. The volume of the dissertation is 121 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Иминова.Д.А. Ассоциация полиморфизма гена ADIPOQ+276(GT) с суррогатными маркерами повышенного содержания жира в печени // Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2019. № 3. - С. 55-58 (14.00.00; №7).
2. Iminova D.A Alyavi A.L, Sobirova G.N. Association of Gene Polimorphizm ADIPOQ+276(GT) with surrogatic Markersof the Increased Fat Content in the liver//American Journal of Medicine and Medical Sciences, USA, V.2 N 12. 2019.P. 464-466 (14.00.00; №2).
3. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Дусмухамедова Э.Х., Асатуллаева Д.Ш., Хамроева Д.М Иминова.Д.А. Новые подходы к лечению неалкогольной жировой болезни печени//Терапевтический вестник Узбекистана №4, Ташкент, 2018. С.64-66 (14.00.00; №7).
4. Собирова Г.Н., Каримов М.М., Хамроева Д.М., Дусмухамедова Э.Х. Иминова.Д.А. Молекулярно-генетические особенности неалкогольной жировой болезни печени//Терапевтический вестник Узбекистана, №2, Ташкент, 2019. С.83-84 (14.00.00; №7).
5. Раимкулова Н.Р., Асатуллаева Д.Ш., Собирова Г.Н., Иминова Д. А., Рахимова Ш.А. Роль пробиотика в лечении больных с неалкогольной жировой болезнью печени//Терапевтический вестник Узбекистана, №4, Ташкент, 2018. С.71-73(14.00.00; №7).

II бўлим (II часть; II part)

6. Собирова Г.Н., Каримов М.М., Иминова Д.А., Абдуллаева У.К., Азимова Г.Ш ТТ полиморфизм гена SNPs ADIPOQ 276 (G/T)- маркер выраженности нарушений липидного спектра // Материалы Международного форума терапевтов «Инновационные методы диагностики и лечения в практике терапевта» г. (Ташкент, 13-14.11.2018 г.) Терапевтический вестник Узбекистана, №3, 2018. С.154.
7. Иминова Д.А., Аляви А.Л. Изучение взаимосвязи генного полиморфизма ADIPOQ +276 (G>T) с липидным спектром у пациентов неалкогольной жировой болезнью печени // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Ожирение и заболевания органов гепатобилиарной системы» Душанбе, 2019. С 51.
8. Иминова Д.А. Характеристика генного полиморфизма ADIPOQ +276 (G>T) у пациентов неалкогольной жировой болезнью печени// Материалы Республиканской научно-практической конференции «Ожирение и заболевания органов гепатобилиарной системы» Душанбе, 2019. С 52.

9. Иминова.Д.А. Оценка взаимосвязи генного полиморфизма ADIPOQ+276(GT) и липидного спектра у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени //Сборник тезисов Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы социально значимых заболеваний» 2019г. Г.Бухара.
- 10.Аляви А.Л., Иминова Д.А., Собирова Г.Н. Каримов М.М. Программа для прогнозирования риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени //Программа для ЭВМ № DGU 06799 2019
- 11.Каримов М.М. Собирова Г.Н., Иминова Д.А., Алгоритм диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени //Методические рекомендации. 2019. С.1-23.

Автореферат “Ўзбекистон терапияси ахборотномаси” журнали таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди