

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**PhD.04/30.09.2020.Ти6.123.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ**

**САДИКОВ САДИКЖОН БАБАЕВИЧ**

**ЖИГАРНИНГ СУРУНКАЛИ**  
**КАСАЛЛИКЛАРИДА КЛИНИК-ГЕМАТОЛОГИК ВА МОЛЕКУЛЯР-**  
**ГЕНЕТИК ЎЗARO БОғЛИҚЛИГИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**  
**14.00.29 – Гематология ва трансфузиология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)**

**ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ–2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Садиков Садикжон Бабаевич**

Жигарнинг сурункали касалликларида клиник-гематологик ва молекуляр-генетик ўзаро боғлиқлиги.....

4

**Садиков Садикжон Бабаевич**

Клинико-гематологические и молекулярно-генетические взаимосвязи при хронических заболеваниях печени .....

25

**Sadikov Sadikjon Babayevich**

Clinical, hematological and molecular genetic relationships in chronic liver diseases .....

47

**Эълон қилинган ишлар рўйхати ..... 52**

Список опубликованных работ ..... 52

List of published works ..... 52

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2024.2.PhD/Tib4506 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиалида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.urgfiltma.uz](http://www.urgfiltma.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбарлар:**

**Абдуллаев Равшанбек Бабаджанович,**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
**Маткаримова Дилфуза Сабуровна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Расмий оппонентлар:**

**Тошкенбаева Елеонора Негматовна,**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
**Сулейманова Дилора Нагаловна,**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Қорақалпоғистон тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси “\_\_\_”\_\_\_\_\_2025 соат \_\_\_\_ да Тошкент тиббиёт академиясининг Урганч филиали ҳузуридаги илмий кенгаш мажлисида амалга оширилади. Манзил: 2201100, Хоразм вилояти, Урганч шаҳри, Ал-Хоразмий кўчаси, 28-уй. Тел./факс: (+99862)224-84-84, э-mail: [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Урганч филиали ахборот-ресурс марказида (\_\_\_ рақами билан рўйхатдан ўтган) танишиш мумкин. Манзил: 2201100, Хоразм вилояти, Урганч шаҳри, Ал-Хоразмий кўчаси, 28-уй. Телефон/факс: (+99862) 224-84-84

Диссертация автореферати 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**Р.Ю.Рузибаев,**  
Илмий даражалар бериш бўйича  
илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари  
доктори

**З.Ф.Джуманиязова,**  
Илмий даражалар бериш бўйича  
илмий кенгашнинг илмий котиби,  
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

**О.О. Жаббаров,**  
Илмий даражалар бериш бўйича  
илмий кенгаш ҳузуридаги илмий  
кенгаш аъзоси, тиббиёт фанлари  
доктори, профессор.

### **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси).**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Сурункали жигар касаллиги (СЖК) гепатобилиар тизим касалликлари орасида энг кўп учрайдиган нозология ҳисобланиб, у билан ер шари аҳолисининг тахминан 25% азоб чекади<sup>1</sup>. «...Тез кўпайиб бориши билан ажралиб турадиган, шу билан бирга беморларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада пасайтирадиган СЖК бутун дунё бўйлаб жиддий тиббий-ижтимоий ва иқтисодий муаммоларни келтириб чиқаради»<sup>2</sup>. СЖК патогенези мураккаб бўлиб, унда нафақат касалликнинг пайдо бўлишига, балки унинг ривожланишига ҳисса қўшадиган кўплаб биокимёвий, молекуляр ва генетик компонентлар иштирок этади. ЖССТ (2020) маълумотларига кўра, Республикамизда меҳнатга лаёқатли контингент ўртасида жигар касалликларидан ўлим даражаси, аҳоли орасида умумий ўлимнинг 5,93% ни ташкил қилади. Шу муносабат билан, ҳозирги кунга қадар ушбу патологияни ўрганишда эришилган ютуқларга қарамай, ривожланиш механизмларида кўплаб ҳал қилинмаган муаммолар мавжуд, бу эса ўз навбатида эрта ташхис қўйиш усулларидаги қийинчиликларга олиб келади ва СЖКни даволашдаги самарадорликка ўз салбий таъсирини кўрсатади.

Жаҳон миқёсида олиб борилган тадқиқотлар касалланиш ҳолатларининг юқори даражасини кўрсатди, асоратларнинг оғирлиги ва СЖК дан ўлим энг самарали эрта ташхисот ва башорат усулларини излаш зарурлигини исботлади. Бундан ташқари, аъзо шикастланишининг дастлабки босқичида цирроз ва саратоннинг шаклланишига олиб келадиган жигар яллиғланиш касалликларини сурункали ҳолатга келишига бутун Дунё бўйлаб диққат билан эътибор хавф факторларини, мураккаб СЖК ривожланишининг олдини олиш ва даволашнинг объектив усуллари сифатини яхшилашга доир ишланмалар ишлаб чиқиш ва тадқиқотларга қаратилган. Шу муносабат билан СЖК учун клиник ва лаборатория хавф омилларини аниқлаш; гематологик касалликлар даражасини, шунингдек цитокинлар ва толл-ўхшаш рецепторларнинг, генларининг таркибий ва функционал хусусиятларини аниқлаш; СЖК ва касалликнинг оғир билан генетик компонент ўртасидаги муносабатни баҳолаш; СЖК ривожланишининг ва кечишини оғирлаштирувчи дастлабки башорат мезонларини аниқлаш; СЖК билан оғриган беморларни даволашни олиб бориш учун диагностика, профилактика ва даволаш алгоритминини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамиятга эга ва бу соҳа долзарб ва истиқболли ҳисобланади. Бугунги кунда Республикамизда

---

<sup>1</sup> Mezzano G. et al. Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis //Gut. – 2022. – Т. 71. – №. 1. – С. 148-155.

<sup>2</sup> Bajaj J. S. et al. Acute-on-chronic liver failure clinical guidelines //Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. – 2022. – Т. 117. – №. 2. – С. 225-252.

соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш мамлакатимиз ҳудудларида сурункали касалликлар билан касалланишни камайтиришни назарда тутувчи Жаҳон стандартлари талабларига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасига эришишга қаратилган “Бирламчи тиббий хизмат томонидан аҳолига юқори малакали хизматлар кўрсатиш самарадорлиги ва сифатини ошириш”. Ушбу вазифаларни ҳисобга олган ҳолда, СЖКда клиник-гематологик ва молекуляр-генетик ўзаро боғлиқлигини баҳолаш бўйича илмий тадқиқотлар ўтказиш мақсадга мувофиқдир.

Ушбу диссертация тадқиқоти маълум даражада “Ўзбекистон-2030” стратегиясини амалга ошириш дастурида белгиланган вазифаларни бажаришга хизмат қилади, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги “Янги Ўзбекистоннинг 2022-2026-йилларга мўлжалланган ривожланиш стратегияси тўғрисида”ги ПФ-60-сон, “Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига тубдан янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимида амалга оширилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ва 2019-йил 6-майдаги “Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фан тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-4310-сон қарорида, 2020-йил 12-ноябрдаги “Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш йўли билан жамоат саломатлигини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги ПҚ-4891-сон, 2021-йил 25-майдаги “Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги ПҚ-5124-сон, “Аҳолига тез тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини такомиллаштириш тўғрисида”ги ПҚ-283-сон” 2022-йил 16-июндаги қарорларда, шунингдек, ушбу йўналишда қабул қилинган бошқа норматив-ҳуқуқий ҳужжатларга мос келади.

**Тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги.**

Диссертация ишлари Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларининг VI “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишига мувофиқ амалга оширилди.

**Муаммони ўрганиш даражаси.** Жигар касалликларининг тарқалишини баҳолаш, гепатитдан циррозгача, жигар декомпенсацияси ва беморнинг критик ҳолатига ўтишида биокимёвий, гематологик ва генетик механизмларнинг роли, жигар шикастланиши бўлган шахсларда ўлимнинг асосий сабаблари замонавий гепатологиянинг энг истиқболли йўналишлари билан ифодаланади (С. Ванг, 2020; А. Шарма, С. Нагалли, 2023). Ҳозирги

вақтда жигар касалликларининг тарқалишини ўрганган ва баҳолаган тадқиқотлар мавжуд бўлиб, улар Осиё мамлакатларида касалланиш ҳар мингта аҳолида 52 га яқин, Ўзбекистонда эса 1000 кишига 28 та ҳолатни кўрсатади. (E. Makri, A. Goulas, S.A. Polyzos, 2021). Шу билан бирга, СЖК ривожланиш механизмларини ўрганиш билан боғлиқ ҳолда, яқинда ўтказилган тадқиқотлар бир нуклеотид полиморфизмлари жигар фибрози ва циррозини шакллантиришга ҳисса қўшиши, жигар етишмовчилиги ва жигар карсиномасини ривожланиш эҳтимолини ошириши мумкинлигини кўрсатди (V. Prysyzhnyuk, 2021). Хорижий тадқиқотчиларнинг натижалари гепатоцеллюляр ўлимнинг интерферон (ИФН) -γ даражасининг ўзгариши билан боғлиқлигини тасдиқлади (Р. М. Талаат, 2022). Бироқ, генетик полиморфизмларнинг СЖК шаклланишига таъсири ҳали тўлиқ ўрганилмаган.

Ўзбекистонда Андижон вилоятининг қишлоқ аҳолиси орасида жигар циррозининг тарқалишини таҳлил қилиш (А.М. Жураева ва бошқ., 2024), вирусли гепатитларда гемостазиологик бузилишларни баҳолаш (Қурбонова З.Ч. ва бошқалар, 2021; Д.Т. Содикова, 2021) бўйича тадқиқотлар ўтказилди. Гепатоцитларда яллиғланишни келтириб чиқаришда COVID-19нинг роли Р.Р. Набиев (2023) тадқиқотларида келтирилган. Г.Н. Сабинова ва бошқалар (2020) алкоғолсиз ёғли жигар касаллигида (АЁЖК) ADIPOQ (rs1501299) генининг тарқалиши таҳлил қилинган. Шу билан бирга, СЖКдаги клиник-гематологик ва молекуляр - генетик ўзаро боғлиқлиги аниқланмаган.

Республикамызда янги инновацион стратегияларни ишлаб чиқиш, шу билан бирга юқори технологияларни жорий этиш далилларга асосланган тиббиёт асосларини шакллантиришга индивидуал ёндашишга имкон беради. Хусусан, янги механизмларини очиш касалликнинг клиник кечишини оғирлашиши ва жигар циррозига ўтиш каби ҳолатларида СЖК ривожланишининг замонавий самарали диагностика ва прогностик мезонларини излаш каби ишлар олиб борилиши муҳим ва долзарб ҳисобланади.

**Диссертация ишининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан алоқаси.**

Диссертация тадқиқотлари Тошкент тиббиёт академиясининг Урганч филиали илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 20170928603 “Орол бўйи экологик ноқулай шароитнинг инсон саломатлигига таъсири ва касалликлар кечишини, тарқалишини ўрганиш, таъхислаш ва янги даволаш усулларини ишлаб чиқиш” мавзусидаги илмий лойиҳаси доирасида бажарилган (2018-2022 йй.).

**Тадқиқотнинг мақсади:** сурункали жигар касалликларининг клиник кечишининг оғирлигига, ривожланишига, прогнозига, биокимёвий, гематологик ва генетик кўрсаткичларнинг ўзгарувчанлик таъсирини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари:**

сурункали жигар касаллиги бўлган беморларда клиник, биокимёвий ва гематологик кўрсаткичларни ҳолатини баҳолаш;

жигар шикастланишининг оғирлигига қараб биокимёвий ва гематологик бузилишларнинг ифодаланиш даражасини аниқлаш;

сурункали жигар касаллиги билан беморларда цитокин (IL1 $\beta$  (T-31C)), IL6 (C-174G), TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro) ва Toll-симон рецепторлари (TLR4 (-728 GC)) ва TLR4 (-2272 AG) полиморф генларининг тарқлиш хусусиятларини ва уларнинг жигар шикастланишининг оғирлик даражаси билан боғлиқлигини аниқлаш;

ўрганилган лаборатор ва генетик маркерларнинг баҳолаш ва аҳамиятини аниқлашга асосланиб, сурункали жигар шикастланишининг диагностикасини такомиллаштириш, уларни ривожланиши ва кечишини оғирлигини башорат қилишнинг янги мезонларини тақлиф қилиш.

**Тадқиқот объекти:** Хоразм вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказидаги 19 ёшдан 79 ёшгача (ўртача 53,0 $\pm$ 5,8 ёш) сурункали жигар касаллиги бўлган 156 бемор ташкил этди. 2019 йилдан 2023 йилгача беморлар нозологиясига кўра, 2 гуруҳга бўлинди: хроник гепатит (n=75) ва жигар циррози билан (n=81). Назорат гуруҳи сифатида 80 та соғлом, асосий гуруҳга ёш ва жинс бўйича тўғри келган соғлом шахслар текширилди.

**Тадқиқотнинг предмети сифатида** текширилганларнинг биологик материаллари, яъни биохимик анализлар, гемограмма, коагулограмма таҳлили ва IL1 $\beta$  (T-31C), IL6 (C-174G), TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro), TLR4 (-728 GC) ва TLR4 (-2272 AG) генетик маркёрлари ҳолатини таҳлил қилиш учун веноз қон олинган.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқотда клиник, биокимёвий, инструментал, молекуляр-биологик ((SNP-ПЦР) ва статистик усуллар қўлланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагича:**

Сурункали жигар касалликларида қондаги гематологик ва гемостатик кўрсаткичларининг кўп компонентли бузилишлари, цитолитик синдромнинг биокимёвий кўрсаткичларининг яққоллиги билан ишончли боғлиқлиги аниқланган;

сурункали жигар касалликларининг ривожланиши ва оғир кечишида яллиғланиш жараёнини регуляциясида иштирок этадиган биаллел IL6 (C-174G) ва TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro) генларнинг таъсири, шунингдек, цитокин IL1 $\beta$

(T-31C), туғма иммун тизими Toll-like рецепторлар TLR4 (-728 GC) ва TLR4 (-2272 AG) генлари касалликнинг шаклланиши ва клиник кечишида аҳамиятсиз эканлиги аниқланган;

иммун жараёнининг регулятори TGFb1 (Arg25Pro) геннинг салбий Pro аллел варианты сурункали гепатит ривожланиш хавфини оширишда мойиллиги, жигар циррозининг ривожланиши ўртасида IL6 (C-174G) геннинг нохуш S аллели ва TGFb1 (Arg25Pro) геннинг нохуш Pro аллели билан аҳамиятли боғлиқлик борлиги исботланган;

сурункали гепатит ва жигар циррози ҳолатида IL1 $\beta$  (T-31C), TLR4 (-728 GC) ва TLR4 (-2272 AG) биаллел генетик полиморфизмларнинг касаллик ривожланишида прогностик жиҳатдан аҳамияти йўқлиги аниқланган.

#### **Тадқиқотнинг амалий натижалари қўйидагилардан иборат:**

клиник амалиётда диагностик биокимёвий ва инструментал таҳлиллар мажмуасида гематологик ва гемостазиологик текширувлар сурункали гепатитнинг жигар циррозига ўтишини олдини олишга ёрдам берган;

сурункали жигар касалликларини эрта ташхислаш учун стандарт усуллар билан бир қаторда IL6 (C-174G) и TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro) биаллел генларидаги мутацион ўзгаришларни аниқлаш тавсия этилган;

IL6 (C-174G) и TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro) генларининг нохуш локусларининг жигар циррози хавфи билан боғлиқлигини ҳисобга олган ҳолда, уларни эрта прогностик генетик мезонлар сифатида қўллаш мақсадга мувофиқдир.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги:** ишда қўлланиладиган назарий ёндашувнинг тўғрилиги, СЖКда клиник, биокимёвий, гематологик ва молекуляр-генетик статусини ўрганиш учун етарли ва юқори ўзига хос замонавий бир-бирини тўлдирувчи клиник, лаборатор ва молекуляр-генетик усуллардан фойдаланиш, беморларнинг етарли сони ва ўтказилган таҳлиллар натижаларининг аниқлиги билан асосланади. Статистик ишлов бериш, олинган натижаларни оқилона баҳолаш, халқаро натижалар билан таққослаш ва маҳаллий тадқиқотлар, олинган натижаларнинг хулосаларини ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

#### **Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Ишнинг назарий аҳамияти, IL1 $\beta$  (T-31C), IL6 (C-174G), TGFb1 (Arg25Pro), TLR4 (-728 GC) ва TLR4 (-2272 AG) генларининг ўрнатилган структур ва функционал профили СЖКнинг ривожланиши ва ЖС шаклланишини янги юқори самарали диагностик ва башоратлаш белгиларини аниқлашга имкон бериши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, IL6 (C- 174G) ва TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro) нинг нохуш аллел ва генотиплари ташилишида СЖК ривожланишининг эҳтимолий хавфи ва жигар сиррозини шаклланиш башоратини ўз вақтида аниқлашга имкон берадиган янги мезонлар таклиф



этилган, бу эса жигар касалликлари билан оғриган беморларни даволашда терапевтик ва профилактика чора-тадбирларини амалга оширишга индивидуал ёндашиш имкон бериши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши:** Сурункали жигар касалликларини оғир кечишининг шаклланиши ва ривожланишининг клиник-гематологик ва молекуляр-генетик прогностик ўзаро боғлиқлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

**Биринчи илмий янгилик:** Сурункали жигар касалликларида қондаги гематологик ва гемостатик кўрсаткичларининг кўп компонентли бузилишлари, цитолитик синдромнинг биокимёвий кўрсаткичларининг яққоллиги билан ишончли боғлиқлиги аниқланганлиги бўйича натижалар Сурхондарё вилояти кўп тармоқли тиббий маркази (2024 йил 7 октябрдаги №11-сонли буйруқ) ва Хоразм вилояти юқумли касалликлар шифохонаси (2024 йил 3 октябрдаги №72-сонли буйруқ) амалиётига жорий этилган. Ижтимоий самарадорлиги: сурункали жигар касалликлари хавфининг башорат қилувчи омилларини, жигар циррози шаклланишининг мустақил молекуляр-генетик маркерларини аниқлаш орқали касалликнинг эрта диагностика ва башорат қилиш самарадорлигини ошириш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган. Иқтисодий самарадорлиги: сурункали жигар касалликлари ривожланиши ва унинг кечишининг оғирлашишида молекуляр-генетик компонентнинг ролини аниқлаш беморларнинг касалхонада ётиши кунларини қисқартириш ва беморларнинг бир кун касалхонада ётиши ҳисобига 170 684,2 сўм ҳамда йилига 17 516 676 сўм маблағни тежаш имконини берган. Хулоса: сурункали жигар касалликлари ва жигар циррози эрта генетик предикторларини аниқлаш орқали касалликнинг эрта ташхиси самарадорлигини ошириш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва ҳар бир беморга 17 516 676 сўм бюджет маблағини тежаш имконини берган;

**Иккинчи илмий янгилик:** Сурункали жигар касалликларининг ривожланиши ва оғир кечишида яллиғланиш жараёнини регуляциясида иштирок этадиган биаллел IL6 (C-174G) ва TGFb1 (Arg25Pro) генларнинг таъсири, шунингдек, цитокин IL1β (T-31C), туғма иммун тизими Toll-like рецепторлар TLR4 (-728 GC) ва TLR4 (-2272 AG) генлари касалликнинг шаклланиши ва клиник кечишида аҳамиятсизлиги бўйича натижалар Сурхондарё вилояти кўп тармоқли тиббий маркази (2024 йил 7 октябрдаги №11-сонли буйруқ) ва Хоразм вилояти юқумли касалликлар шифохонаси (2024 йил 3 октябрдаги №72-сонли буйруқ) амалиётига жорий этилган. Ижтимоий самарадорлиги: молекуляр-биологик таҳлил асосида IL1β (T-31C), IL6 (C-174G), TGFb1 (Arg25Pro), TLR4 (-728 GC) ва TLR4 (-227 GC) генетик

маркерларининг тарқалиш даражасини аниқлаш орқали сурункали жигар касалликлари клиник кечишининг оғирлашуви ва беморлар ногиронлигининг олдини олиш имконини бериши аниқланган. Иқтисодий самарадорлиги: генетик белгиларни ўрганиш самарадорлигининг мантикий асослари беморларнинг бир кунда касалхонада қолиши ва ҳар бир беморни касалхонага ётқизиш вақтини қисқартириш орқали 512 052,6 сўм маблағни тежаш ҳамда тавсия этилган диагностик схема йилига 82 нафар бемор ҳисобига 432 960 000 сўм маблағни иқтисод қилиш имконини берган. Хулоса: сурункали жигар касалликлари билан касалланган беморларда IL1 $\beta$  (T-31C), IL6 (C-174G), TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro), TLR4 (-728 GC) ва TLR4 (-2272 AG) генетик маркерларининг нохуш локуслари ролини асослаш орқали ҳар бир бемор учун йилига 17 516 676 сўм бюджет маблағини тежаш имконини берган;

**учинчи илмий янгилик:** Иммун жараёнининг регулятори TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro) геннинг салбий Pro аллел варианты сурункали гепатит ривожланиш хавфини оширишда мойиллиги, жигар сиррозининг ривожланиши ўртасида IL6 (C-174G) геннинг нохуш S аллели ва TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro) геннинг нохуш Pro аллели билан аҳамиятли боғлиқлик борлиги исботланганлиги Сурхондарё вилояти кўп тармоқли тиббий маркази (2024 йил 7 октябрдаги №11-сонли буйруқ) ва Хоразм вилояти юқумли касалликлар шифохонаси (2024 йил 3 октябрдаги №72-сонли буйруқ) амалиётига жорий этилган. Ижтимоий самарадорлиги: диагностика самарадорлигини оширишга TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro) заифлашган локусларининг (Pro ва Arg/Pro) функционал фаоллиги сурункали жигар касалликлари ривожланиш хавфини 3,4 ( $\chi^2=7,0$ ;  $R=0,01$ ) ва 2,3 марта ( $\chi^2=2,7$ ;  $R=0,1$ ) ошишини асослаш орқали эришилган. Иқтисодий самарадорлиги: сурункали жигар касалликларини ривожланиш хавфини оширишда TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro) геннинг заифлашган Pro аллели ва Arg/Pro генотипини текшириш, беморларнинг бир кун касалхонада ётиши ҳисобига 170 684,2 сўм ва касалхонада қолиш муддати 3 кунда қисқариши ҳисобига ҳар бир беморга 512 052,6 сўм маблағини тежаш имкониятини яратган ҳамда тавсия этилган диагностик усул йилига 82 нафар бемор ҳисобига 432 960 000 сўм маблағни тежаш имконини берган. Хулоса: TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro) генетик маркерларининг заифлашган Pro аллели ва Arg/Pro генотипи ролини асослаш орқали касалликка эрта ташхис қўйиш ҳамда ҳар бир бемор учун йилига 17 516 676 сўм бюджет маблағини тежаш имконини берган;

**тўртинчи илмий янгилик:** Сурункали гепатит ва жигар циррози ҳолатида IL1 $\beta$  (T-31C), TLR4 (-728 GC) ва TLR4 (-2272 AG) биаллел генетик полиморфизмларнинг касаллик ривожланишида прогностик жиҳатдан

аҳамияти йўқлиги аниқланганлиги Сурхондарё вилояти кўп тармоқли тиббий маркази (2024 йил 7 октябрдаги №11-сонли буйруқ) ва Хоразм вилояти юқумли касалликлар шифохонаси (2024 йил 3 октябрдаги №72-сонли буйруқ) амалиётига жорий этилган. Ижтимоий самарадорлиги: сурункали жигар касалликлари билан оғриган беморларни даволаш самарадорлигини ошириш генетик маркерларнинг сурункали гепатит ва жигар циррози ривожланиш хавфидаги ролини асослаш орқали эришилган. Иқтисодий самарадорлиги: полиморф генларнинг сурункали жигар касалликлари пайдо бўлиш хавфи ортиши аниқланиши билан беморларнинг йилига стационар даволаниш харажатлари ҳисобига 17 516 676 сўмни, тавсия этилган диагностик ва прогностик генетик маркерларни қўллаш 82 нафар бемор ҳисобига 432 960 000 сўм маблағни тежаш имконини берган. Хулоса: TGFb1 (Arg25Pro) генетик маркерларининг заифлашган Pro аллели ва Arg/Pro генотипини сурункали жигар касалликларининг ривожланишини аниқлаш орқали ҳар бир бемор учун йилига 17 516 676 сўм бюджет маблағини тежаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан 6 та мақола, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 125 бетни ташкил этган.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва аҳамияти, зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи бобида **“Сурункали жигар касалликлари: шаклланишининг патогенетик асослари, генетик омиллар ва гематологик бузилишларнинг роли (адабиётлар шархи)”** сурункали жигар касалликлари (СЖК) муаммосини ўрганишнинг долзарблигини,

маҳаллий ва хорижий тадқиқотчиларнинг СЖК ривожланишининг тарқалиши, этиопатогенетик асослари тўғрисидаги замонавий натижаларини батафсил таҳлил қилади. СЖК ривожланишида муҳим таркибий қисм сифатида молекуляр-генетик омилларга алоҳида эътибор қаратилган. Бундан ташқари, клиник кечиши ҳақида маълумотлар келтирилган ва СЖКнинг замонавий ташхислаш масалалари ёритилган. Ушбу бобнинг хулосасида диагностика ва башоратлаш усулларнинг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган, СЖК муаммосининг ҳал қилинмаган томонлари кўрсатилган.

**Диссертациянинг иккинчи боби “Материал ва жигарнинг сурункали касалликлари билан оғриган беморларни ўрганиш усуллари”** тадқиқот дизайни ва клиник материаллар тавсифига, шунингдек, клиник, лаборатор, инструментал, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқотларни ўз ичига олган дастур ва методикаларни баён этишга бағишланган.

Тадқиқотда 236 нафар катта ёшдаги, шулардан 156 нафари СЖК билан оғриган беморлар ва 80 нафари шартли равишда соғлом бўлиб, уларда гепатобилиар тизим патологияси аниқланмаган шахслар қатнашган. Тадқиқот иштирокчилари ёши ўртача  $53,0 \pm 5,8$  ёшни ташкил этди. Беморларнинг сараланиши 2019-2023 йиллар давомида Хоразм вилояти қўп тармлоқли тиббиёт марказида (ВКТТМ) амалга оширилган. Шунингдек, беморлар нозологияга қараб, сурункали гепатит ( $n=75$ ) ва жигар сиррози ( $n=81$ ) гуруҳларига ажратилди. Уларга жигар касалликларини ташхислаш бўйича миллий тавсиялар асосида ташхис қўйилган.

**Клиник текширувлар** беморларни сўровнома орқали амнезини таҳлил қилиш ва уларни текширишни ўз ичига олган. Ультратовуш текшируви орқали жигарнинг эхоманзараси «Fujinon VP-3500 HD» (Япония, 2018) ускунасида баҳоланган.

Лаборатор текширувлари қуйидагиларни ўз ичига олган: қоннинг биохимик кўрсаткичларини аниқлаш («Meril, Ҳиндистон» автоматик биохимик анализатори «Erba – Чехия» ва «Human – Германия» компанияларининг реактивлари қўлланилган), умумий қон таҳлилида гематологик кўрсаткичларни баҳолаш («Mindray, Хитой» автоматик гематологик анализатори ва «Mindray, Хитой» компаниясининг реактивлари ёрдамида) ҳамда коагулограмма таҳлилинини ўтказиш («Mindray, Хитой» коагулометр ва «Mindray, Хитой» компаниясининг реактивлари ёрдамида).

IL1 $\beta$  (T-31C), IL6 (C-174G), TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro), TLR4 (-728 GC) ва TLR4 (-2272 AG) генларининг SNPлари ПЦР-SSP усули билан таҳлил қилинди. ДНК фрагментлари 283 п.н. узунликдаги ДНК фрагментлари ўз ичига олган IL1 $\beta$  (T-31C), IL6 (C-174G), TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro), TLR4 (-728 GC) ва TLR4 (-2272 AG) генлар полиморфизмларини аллель-специфик праймерлар ёрдамида амплификацияланди. Бу жараён Австралияда ишлаб чиқилган CG-1-96 «CorbettResearch» ва АҚШда ишлаб чиқилган 2720 «AppliedBiosystems» программалаштирилувчи термоцикларида, ООО «Litech» компаниясининг реагентлар тизими ёрдамида ишлаб чиқарувчининг кўрсатмалари асосида амалга оширилди.

СЖК билан оғриган беморлардан олинган маълумотларнинг статистик таҳлили «Statistika for Excel» ва «OpenEpi 2009, Version 2.3» дастурлари ёрдамида ўтказилди. Аниқланган кўрсаткичларда ўзгарувчанликлар ўртача кийматлар  $\pm$  стандарт оғиш сифатида ифодаланди. IL1 $\beta$  (T-31C), IL6 (C-174G), TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro), TLR4 (-728 GC) ва TLR4 (-2272 AG) генларининг SNPлари ва СЖК (СГ ва ЖС) хавфи ўртасидаги боғлиқлик регрессия модели орқали баҳоланди. Бу жараёнда  $\chi^2$  мезони, имкониятлар нисбати (OR) ва 95% ишончли интерваллар (CI) ҳисобланди. Факторларни баҳолаш жараёнида ҳолатлар ва назорат гуруҳи ўртасидаги фарқлар ўрганилди. Барча статистик натижалар  $P \leq 0.05$  даражасида ишончли деб қабул қилинди.

Диссертациянинг **“Сурункали жигар касаллиги бўлган беморларда клиник, инструментал, биокимёвий ва гематологик маълумотларни таҳлили”** учинчи бобида текширилганлар гуруҳлари клиник ҳолат ва инструментал маълумотларнинг кўрсаткичларини, қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари бўйича жигарнинг функционал ҳолатининг ҳолатини, клиник таҳлилдаги гематологик кўрсаткичларни ва қон ивиш тизимини баҳолаш натижалари ёритилган. Шу билан бирга, ушбу бобда ўрганилган биокимёвий ва гематологик кўрсаткичлар СЖК ўртасидаги боғлиқликни таҳлил қилиш натижаларини кўрсатгани. Асосий гуруҳдаги СЖК билан оғриган беморларнинг ёши ва жинси хусусиятларини таҳлил қилиб, касаллик 45-74 ёшдаги аёллар орасида кўпроқ ривожланганлиги аниқланди. СГ билан оғриган беморлар гуруҳида таҳлил қилинганда, 19 дан 59 ёшгача бўлган гуруҳда оғриқнинг юқори даражаси кузатилган, 19 дан 44 ёшгача ва 60 дан 74 ёшгача бўлган беморлар сони анча юқори бўлган. Шу билан бирга, ЖС билан оғриган беморлар гуруҳида касаллик 45 дан 74 ёшгача кўпроқ намоён бўлди, статистик жиҳатдан эркаклар билан таққослаганда аёллар сони сезиларли даражада ошганлиги аниқланган.

Беморларнинг барча гуруҳларида СЖК ривожланишининг асосий сабабини таҳлил қилиб, беморларнинг 70% дан кўпроғида “С” вирусли гепатит борлиги аниқланди. Беморларнинг асосий гуруҳида ва СГ гуруҳида касалликнинг 20% дан ортиғи “В” вирусли гепатит билан боғлиқ бўлса, ЖС бўлган гуруҳда бу сабаб деярли 15% ни ташкил этди. Бундан ташқари, барча гуруҳларда вирусли гепатит “В”+ “D” борлиги аниқланди, бу кўпинча ЖС билан оғриган беморларда қайд этилган.

СЖКда энг кўп учрайдиган ва хос клиник кўринишлар қуйидагилардан иборат бўлган: 41,7% (65) ҳолатда гепатомегалия, 28,2% (44) ҳолатда спленомегалия, 41,7% (65) ҳолатда астеновегетатив синдром ва 32,7% (51) ҳолатда оғриқ синдроми, шунингдек, 50,0% (78) ҳолатда диспепсия қайд этилган (1 расм).



**1-расм. Жигарнинг сурункали касалликлари (СЖК)да клиник кўринишларнинг учраши (%)**

Шу билан бирга, сурункали гепатит (СГ) ва жигар сиррози (ЖС) бўлган беморларда: эпигастрал соҳада оғриқ ва оғирлик ҳисси СГда 32 (42,7%) ва ЖСда 38 (46,9%) ҳолатда қайд этилган; оғриқ синдроми СГда 26 (34,6%) ва ЖСда 25 (30,8%) беморларда, гепатомегалия СГда 36 (48,0%) ва ЖСда 29 (35,8%) ҳолатларда, астения СГда 23 (30,7%) ва ЖСда 42 (51,8%) ҳолатларда, диспепсия СГда 36 (48,0%) ва ЖСда 42 (51,8%) беморларда кузатилган; холестаэзининг клиник белгиларидан бири бўлган тери қичиши СЖК бўлган беморларнинг 31,7% (26) ҳолатида қайд этилган, шу жумладан ЖС бўлган беморларда 22,3% (18) ва СГда 9,4% (7) ҳолатда, спленомегалия (54,3%/44) ва асцит (39,5%/32) асосан ЖС билан оғриган беморларда кузатилган. Бундан ташқари, ЖС бўлган 11,2% (9) беморларда милклардан қон кетиши ва бурундан қон кетишлари кузатилган.

СГ бўлган беморлар (n=75)да ультратовуш текшируви натижаларига кўра, барча беморларда (100%) жигар эхоструктурасида диффуз ўзгаришлар кузатилган. Жигар паренхимаси ўрта ва майда донодорликда кузатилган. Шу билан бирга, 48,0% (36) ҳолатда жигар ўлчамлари +152 ммдан +482 ммгача катталашгани аниқланган.

ЖС бўлган беморларнинг (n=75) инструментал текширув натижалари натижасида 35,8% (29) беморда жигарнинг ва 54,3% (44) беморда талокнинг катталашини аниқланган. Шунингдек, 100% (81) ҳолатларда жигар тўқимасининг қалинлашгани, чегараси нотекис, юзаси ғадир-будур ва томирлар йўналишининг ўзгариши (томирларнинг сийраклашганлиги ва кийшиқлиги) қайд этилган. Бундан ташқари: 76,5% (62) ҳолатда портал ва талок томирларнинг кенгайиши; 39,5% (32) беморда қорин бўшлиғида эркин суюқлик мавжудлиги аниқланган эди.

СЖК бўлган беморларда қон биохимик кўрсаткичларини таҳлил қилиш жараёнида жигар дисфункциясини акс эттирувчи ўзгаришлар аниқланган эди. СЖК бўлган беморларда боғланган билирубин ва АЛТ концентрациясининг ишончли ошиши қайд этилди. Бироқ, уларнинг максимал даражаси ЖС билан оғриган беморларда кузатилди. Шунингдек,

ЖС бўлган беморларда альбумин миқдорининг ишончли пасайиши ва мочевино миқдорининг ошиши қайд этилди (1 Жадвал).

### 1-Жадвал

СЖКда қон биохимик кўрсаткичларининг тавсифи ( $M \pm m$ ).

Кўрсаткич	Назорат гуруҳи	СЖК (n=156)	СГ (n=75)	ЖС (n=81)
Умумий оқсил, г/л	75,6±4,6	59,7±7,9	64,0±1,02	55,7±0,8
Альбумин, г/л	44,3±5,21	33,3±5,61	39,2±0,7	27,9±0,3*
Умумий билирубин, мкмол/л	23,91±3,72	31,7±4,3**	27,8±2,7**	35,3±3,6***
Боғланган билирубин, мкмоль/л	6,16±1,92	19,6±2,73***	16,1±1,6**	24,0±3,1***
Эркин билирубин, мкмоль/л	18,81±3,2	12,1±3,31	11,7±0,7	11,3±1,2
АЛТ, Ед/л	20,4±4,61	55,3±9,1**	55,8±5,4**	58,3±3,4**
АСТ, Ед/л	17,53±5,34	44,2±7,9**	43,2±4,4**	52,9±2,3***
де Ритис коэффиценти	0,9±0,021	0,8±0,03	0,77±0,01	0,9±0,04
ЛДГ, Ед/л	337,5±6,82	471,9±20,3	456,9±1,6	485,9±3,9
ИФ, Ед/л	188,51±7,43	171,2±11,5	162,6±2,3	179,1±3,2
Мочевина, ммоль/л	4,5±0,91	4,2±1,1	4,9±1,8	2,9±0,9*

**Изоҳ:**\*- назорат гуруҳи билан солиштирганда фарқнинг ишончилиги:

\* - $P < 0.05$ ; \*\* - $P < 0.01$ ; \*\*\* - $P < 0.001$ .

Беморларнинг барча гуруҳларида қоннинг умумий таҳлилида гематологик кўрсаткичларнинг ҳолатини таҳлил қилиб, анемия, лейкопения, тромбоцитопения ва ЭЧТнинг тезлашиши аниқланган. Шу билан бирга, ушбу кўрсаткичларнинг ўзгариши жигар циррозида аниқ ифодаланган (2 Жадвал).

### 2-Жадвал

СЖКда умумий қон таҳлили (ОАК) гематологик кўрсаткичларининг медианаси ( $M \pm m$ )

Кўрсаткич	Назорат гуруҳи	СЖК (n=156)	СГ (n=75)	ЖС (n=81)
Гемоглобин, г/л	132,2±7,62	86,2±10,5	91,5±1,5	81,3±1,03
Эритроцит, ( $\times 10^{12}/л$ )	4,68±1,1	3,33±2,1	3,4±0,05	3,3±0,5

Тромбоцит, ( $\times 10^9/\text{л}$ )	296,4 $\pm$ 8,62	149,2 $\pm$ 24,3*	196,8 $\pm$ 3,5	105,1 $\pm$ 3,05**
Лейкоцит, ( $\times 10^9/\text{л}$ )	7,72 $\pm$ 1,8	5,8 $\pm$ 2,2	6,1 $\pm$ 0,2	5,6 $\pm$ 0,2
ЭЧТ, мм/ч	8,41 $\pm$ 1,8	13,5 $\pm$ 2,2*	10,7 $\pm$ 0,6	16,1 $\pm$ 1,03**

**Изох:**\*- назорат гуруҳи билан солиштирганда фарқнинг ишончилиги:  
\* - $P<0.05$ ; \*\* - $P<0.01$ ; \*\*\* - $P<0.001$ .

СЖК билан оғриган беморларда умумий қон таҳлили кўрсаткичларини баҳолашдан ташқари, анемиянинг келиб чиқишига аниқлик киритиш учун, ферритин, фолат кислотаси ва цианкобаламинларни зардобдаги миқдорни баҳолаш жуда қизиқарли бўлди, бу эса СЖК билан оғриган беморлар умумий гуруҳида ҳам, СГ ва ЖС гуруҳларида ҳам алоҳида ўрганилди.

СЖК (СГ ва ЖС) бўлган беморларда ферритин концентрациясини таҳлил қилиш натижасида унинг миқдори нормал чегараларга тўғри келиши аниқланган. Шу билан бирга, ферритин концентрациясининг медианаси назоратга нисбатан асосий беморлар гуруҳида назорат медианасига нисбатан 1,4 марта юқори бўлган (113,3 $\pm$ 13,6 нм/мл;  $P>0.05$ ), СГ гуруҳида 1,45 марта (118,0 $\pm$ 3,4 нм/мл;  $P>0.05$ ) ва ЖС гуруҳида 1,34 марта (108,9 $\pm$ 2,2 нм/мл;  $P>0.05$ ) юқори бўлган. Эҳтимол, ушбу ҳолатда ферритиннинг нисбий ошиши СЖК билан оғриган беморларда актив хроник яллиғланишнинг маркери сифатида намоён бўлиб, яллиғланиш жараёни фаол бўлмаган ҳолатда унинг ҳақиқий миқдорини акс эттирмаган.

Шу билан бирга, СЖК билан оғриган беморларда зардобдаги фолат кислотаси миқдори нормал кўрсаткичнинг энг паст даражаларига тўғри келиши аниқланди. Ҳисоб-китоблар шуни кўрсатдики, назорат медианасига нисбатан асосий беморлар гуруҳида фолат кислотаси миқдори 3,7 марта ишончли даражада камайган (2,9 $\pm$ 1,9 нмоль/л;  $P<0.001$ ), СГ гуруҳида ҳам 3,7 марта (2,9 $\pm$ 0,03;  $P<0.001$ ), ЖС гуруҳида эса 3,8 марта (2,8 $\pm$ 0,02;  $P<0.001$ ) камайгани қайд этилган.

СЖК билан оғриган беморларда назорат гуруҳига нисбатан зардобдаги цианкобаламин миқдорининг камайиши ҳам аниқланди, яъни норманинг паст чегараларига тўғри келган. Асосий гуруҳда ушбу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан 3,64 марта паст бўлган (174,4 $\pm$ 19,1 пмоль/л;  $P<0.001$ ), СГда 3,45 марта (183,6 $\pm$ 1,7 пмоль/л;  $P<0.001$ ) ва ЖСда 3,8 марта (165,9 $\pm$ 3,2 пмоль/л;  $P<0.001$ ) паст бўлган. Фолат кислотаси ва цианкобаламин кўрсаткичлари бўйича беморлар гуруҳлари ва назорат гуруҳи ўртасидаги фарқлар СЖКда уларнинг миқдори сезиларли даражада камайишини кўрсатди.

Шунингдек, СЖК билан оғриган беморларда, назорат гуруҳига нисбатан, цианкобаламиннинг зардобдаги миқдори ҳам норманинг паст даражасида бўлиб, статистик жиҳатдан ишончли равишда камайган. Асосий гуруҳда бу кўрсаткич назоратдан 3,64 марта пастроқ бўлган (174,4 $\pm$ 19,1 пмоль/л;  $P<0.001$ ), СГ гуруҳида 3,45 марта (183,6 $\pm$ 1,7 пмоль/л;  $P<0.001$ ) ва ЖС гуруҳида 3,8 марта 165,9 $\pm$ 3,2 пмоль/л;  $P<0.001$ ) паст бўлган.



Фолат кислотаси ва цианкобаламин кўрсаткичлари бўйича беморлар гуруҳлари ва назорат гуруҳи ўртасидаги фарқлар СЖКда уларнинг миқдори сезиларли даражада камайганлигини кўрсатади.

Шу тарика, жигарнинг сурункали касалликлари (СЖК) учун умумий қон таҳлилида бир қатор ўзгаришлар хос бўлиб, улар гемоглобин, эритроцитлар, тромбоцитлар ва лейкоцитлар даражасининг камайиши ва эритроцитлар чўкиш тезлигининг (ЭЧТ) тезлашиши билан намоён бўлади. Шу билан бирга, таъкидлаш жоизки, жигар зарарланишининг кучайиши, айниқса, ЖС, умумий қон таҳлилида юқорида санаб ўтилган кўрсаткичлардаги яққол ўзгаришлар билан намоён бўлади. Ушбу ўзгаришлар жуда муҳим лаборатор белгилар бўлиб, уларни ЖС ривожланишининг дастлабки босқичларида вақтида аниқлаш ва коррекциялаш натижасида касалликнинг оғирлашишини олдини олиш мумкин.

СЖК билан оғриган беморларда гемостаз тизимининг коагуляцион бўғинидаги нуқсонлар аниқланди, улар тромбоцитлар миқдорининг камайиши фонида юзага келиб, жигарнинг зарарланиш даражасига боғлиқ бўлган. Айниқса, қон ивиш вақти (ҚИВ), қон оқиш вақти (КОВ), қисман активлашган тромбопластин вақти (ҚАТВ), протромбин вақти (ПВ), халқаро нормалаштирилган муносабат (ХНМ) ва протромбин индекси (ПТИ) кўрсаткичларининг асосий гуруҳда, айниқса, ЖСда ифодаланган ўзгаришлари билан намоён бўлган.

Эҳтимол, ЖС бўлган беморларда кузатилган яққол жигар коагулопатияси К витамини ва унга боғлиқ плазма омилларининг синтезининг камайиши билан боғлиқ бўлган. Бундан ташқари, жигарда унинг кучли истеъмол қилиниши ва синтезнинг бузилиши натижасида фибриноген концентрациясининг пасайиши юзага келган. Шу билан бирга, жигар зарарланишининг оғирлигини акс эттирувчи яллиғланиш маркерларидан бири сифатида D-димер даражасининг ошиши қайд этилган бўлиб, у назорат гуруҳига нисбатан барча беморлар гуруҳларида ошган, энг юқори даража эса ЖСда кузатилган.

Шу билан бирга, сурункали жигар касаллиги билан беморларда биокимёвий ва гематологик бузилишлар орасида, тромбоцитлар миқдорининг пасайиши ПТИ ( $r = 0.82$ ), фибриногенин ( $r = -0.80$ ) пасайиши ва D-димер даражасини ошиши ( $r = -0.84$ ) билан кучли корреляцион ўзаро боғлиқлик, шунингдек тромбоцитларнинг камайиши ҚИВ ( $r = -0.69$ ), ҚОВ ( $r = 0.54$ ) ва альбумин даражасини пасайиши ( $r = 0.68$ ) билан сезиларли боғлиқлик аниқланган.

Диссертациянинг **“Сурункали жигар касалликларида генетик полиморфизмларнинг тарқалиши ва функционал фаоллиги”** тўртинчи бобида сурункали жигар касалликларида полифункционал цитокинлар (IL1 $\beta$  (T-31C), IL6 (C-174G), TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro)), Toll-like рецепторларнинг (TLR4 (-728 GC), TLR4 (-2272 AG)) полиморфизмларини таҳлил қилиш бўйича ўз тадқиқотларидан олинган маълумотларни тақдим этилган.

Икки томонлама тартибда IL1 $\beta$  (T-31C) гени частоталарининг фарқини қиёсий баҳолаш шуни кўрсатдики, СЖК бўлган асосий гуруҳда соғлом

танлов билан таққослаганда С аллели камроқ учраган ва унинг учраш даражаси бирликдан паст бўлган (29,9% га нисбатан 31,9%;  $\chi^2=0.2$ ;  $P=0.7$ ), асосий Т аллели эса, аксинча, 1,1 марта кўпроқ қайд этилган (70,1% га нисбатан 68,1%;  $\chi^2=0.2$ ;  $P=0.7$ ;  $OR=1.1$ ). Шу билан бирга, СЖК бўлган беморлар орасида Т/С (35,4% га нисбатан 36,3%;  $\chi^2<3.84$ ) ва С/С (12,2% га нисбатан 13,8%;  $\chi^2=0.1$ ;  $P=0.8$ ) заиф генотиплари ҳам камроқ учраган, асосий Т/Т генотиби эса, аксинча, 1,1 марта кўпроқ қайд этилган (52,4% га нисбатан 50,0%;  $\chi^2=0.1$ ;  $P=0.8$ ) (3 Жадвал).

СГ гуруҳида асосий аллел Т 1,5 марта кўп учради (76,3% га нисбатан 68,1%;  $\chi^2=1.7$ ;  $P=0.2$ ), заиф С аллел эса камроқ (23.7% га нисбатан 31.9%;  $\chi^2=1.7$ ;  $P=0.2$ ).

Асосий Т/Т генотипининг учраш даражаси беморлар орасида 1,5 баравар кўпроқ аниқланди (60,5% га нисбатан 50,0%;  $\chi^2=1.1$ ;  $P=0.3$ ) ва заифлашган Т/С вариантлари (31.6% га нисбатан 36.3%;  $\chi^2=0.2$ ;  $P=0.7$ ) ва С/С (7.9% га нисбатан 13.8%;  $\chi^2=0.8$ ;  $P=0.4$ ) паст частотада аниқланган.

Бироқ, ЖС гуруҳида заифлашган С аллелининг учраш даражаси 1,2 баравар юқори бўлишига қарамай (35.2% га нисбатан 31.9%;  $\chi^2=0.3$ ;  $P=0.6$ ) ва заиф Т/С вариантларининг частоталари 1.1 да (38.6% га нисбатан 36.3%;  $\chi^2=0.1$ ;  $P=0.8$ ) ва С/С 1.2 марта (15.9% га нисбатан 13.8%;  $\chi^2=0.1$ ;  $P=0.8$ ) соғлом гуруҳдагилар билан таққослаганда ишончли аҳамиятга эга эмаслиги аниқланган.

СГ ва ЖС билан оғриган беморлар гуруҳлари ўртасида IL1  $\beta$  (Т-31С) полиморф гениндаги фарқлар даражасини қиёсий баҳолаш бир хил даражада муҳимдир. Бунга асосланиб, СГ гуруҳида Т асосий аллелининг учраш даражасини 1,8 баравар ошишга мойиллиги аниқланган эди (76.3% га нисбатан 64.8%;  $\chi^2=2.6$ ;  $P=0.2$ ).

Ҳолбуки, заифлашган С аллел учраш даражасида камроқ (23.7% га нисбатан 35.2%;  $\chi^2=2.6$ ;  $P=0.2$ ), Т/С генотипларида (31.6% га нисбатан 38.6%;  $\chi^2=0.4$ ;  $P=0.6$ ) ва С/С (7.9% га нисбатан 15.9%;  $\chi^2=1.2$ ;  $P=0.3$ ), шунингдек асосий Т/Т генотипининг даражасида (60.5% га нисбатан 45.5%;  $\chi^2=1.9$ ;  $P=0.2$ ) фарқлар сезиларли даражага етмаганлиги аниқланган эди.

**3-Жадвал.**

**СЖКда IL1  $\beta$  (Т-31С) полиморф геннинг функционал аҳамияти таҳлили**

Гуруҳлар	Аллел ва генотип лар	Назорат гуруҳга нисбатан фарқ			
		$\chi^2$	P	OR	95% CI:
1-чи асосий СЖК гуруҳи, (n=82)	Т	0.2	0.70	1.1	0.69 - 1.76
	С	0.2	0.70	0.9	0.57 - 1.46
	Т/Т	0.1	0.80	1.1	0.6 - 2.04
	Т/С	0.0	0.95	1.0	0.51 - 1.83
	С/С	0.1	0.80	0.9	0.35 - 2.18
2-чи СГ гуруҳи,	Т	1.7	0.20	1.5	0.81 - 2.81

<b>(n=38)</b>	<b>C</b>	1.7	0.20	0.7	0.36 - 1.24
	<b>T/T</b>	1.1	0.30	1.5	0.7 - 3.35
	<b>T/C</b>	0.2	0.70	0.8	0.36 - 1.85
	<b>C/C</b>	0.8	0.40	0.5	0.14 - 2.02
<b>3-чи ЖС гуруҳи, (n=44)</b>	<b>T</b>	0.3	0.60	0.9	0.5 - 1.49
	<b>C</b>	0.3	0.60	1.2	0.67 - 2.01
	<b>T/T</b>	0.2	0.70	0.8	0.4 - 1.74
	<b>T/C</b>	0.1	0.80	1.1	0.52 - 2.36
	<b>C/C</b>	0.1	0.80	1.2	0.42 - 3.32

СЖК билан оғриган беморларнинг асосий гуруҳида IL6 (C-174G) полиморф генининг тақсимлашдаги назорат гуруҳи билан таққослаганда, мутант аллелнинг C 1.6 баравар кўпайиши тенденцияси кузатилди (33.5% га нисбатан 24.4%;  $\chi^2=3.3$ ; P=0.1) ва асосий қулай G аллел частотасининг пасайишида (66.5% га нисбатан 75.6%;  $\chi^2=3.3$ ; P=0.1; OR=0.6). Шу билан бирга, G/G генотипик частоталари ўрганилган иккала гуруҳ ўртасида (48.8% нисбатан 60.0%;  $\chi^2=2.1$ ; P=0.2), G/C (35.4% га нисбатан 31.2%;  $\chi^2=0.3$ ; P=0.6) ва C/C (15.8% га нисбатан 8.8%;  $\chi^2=1.9$ ; P=0.2; OR=2.0) аниқланган фарқлар муҳим даражага етиб бормади (4-Жадвал)

#### 4-жадвал

**СЖКда IL6 (C-174G) полиморф геннинг функционал аҳамияти таҳлили**

Гуруҳлар	Аллел ва генотип лар	Назорат гуруҳ билан таққослагандаги фарқ			
		$\chi^2$	P	OR	95% CI:
<b>1-чи асосий СЖК гуруҳи, (n=82)</b>	<b>G</b>	<b>3.3</b>	<b>0.1</b>	<b>0.6</b>	<b>0.39 - 1.04</b>
	<b>C</b>	<b>3.3</b>	<b>0.1</b>	<b>1.6</b>	<b>0.97 - 2.54</b>
	<b>G/G</b>	2.1	0.2	0.6	0.34 - 1.18
	<b>G/C</b>	0.3	0.6	1.2	0.63 - 2.32
	<b>C/C</b>	1.9	0.2	2.0	0.75 - 5.15
<b>2-чи СГ гуруҳи, (n=38)</b>	<b>G</b>	0.9	0.4	0.7	0.4 - 1.36
	<b>C</b>	0.9	0.4	1.3	0.73 - 2.47
	<b>G/G</b>	0.6	0.5	0.7	0.34 - 1.61
	<b>G/C</b>	0.1	0.8	1.1	0.5 - 2.6
	<b>C/C</b>	0.5	0.5	1.6	0.47 - 5.31
<b>3-чи ЖС гуруҳи, (n=44)</b>	<b>G*</b>	<b>4.0</b>	<b>0.05</b>	<b>0.6</b>	<b>0.32 - 0.99</b>
	<b>C*</b>	<b>4.0</b>	<b>0.05</b>	<b>1.8</b>	<b>1.01 - 3.11</b>
	<b>G/G</b>	2.4	0.2	0.6	0.27 - 1.16

	<b>G/C</b>	<b>0.3</b>	<b>0.6</b>	<b>1.3</b>	<b>0.58 - 2.73</b>
	<b>C/C</b>	<b>2.4</b>	<b>0.2</b>	<b>2.3</b>	<b>0.8 - 6.75</b>

IL6 (C-174G) полиморф генининг СГ билан оғриган беморлар гуруҳининг назорат гуруҳидаги нисбатан тақсимлашда, салбий С аллел частотаси 1,3 марта ошган бўлса ҳам (30.0% га нисбатан 24.4%;  $\chi^2=0.9$ ;  $P=0.4$ ; OR=1.3), G/ С нинг гетерозигот варианты 1,1 марта марта кўпроқ учраган бўлса ҳам (34,2% га нисбатан 31,2%;  $\chi^2=0.1$ ;  $P=0.8$ ; OR=1.1) ва мутант гомозигот вариант С/С 1,6 марта кўпроқ қайд этилган бўлса ҳам (13,2% га нисбатан 8,8%;  $\chi^2=0.5$ ;  $P=0.5$ ) гуруҳлар ўртасида аҳамиятли фарқлар аниқланмади. Шунингдек, аҳамиятли даражада ишончли фарқлар асосий мақбул G аллели частотасида (69,7% га нисбатан 75,6%;  $\chi^2=0.9$ ;  $P=0.4$ ) ва G/G генотипида (60,0% га нисбатан 52,6%;  $\chi^2=0.6$ ;  $P=0.5$ ) ҳам аниқланмади.

IL6 (C-174G) полиморф гени бўйича ЦП билан оғриган беморлар гуруҳи ва назорат гуруҳи ўртасидаги фарқлар мутант С аллели частотасининг статистик аҳамиятли даражада юқори эканлиги (35,4% га нисбатан 24,4%;  $\chi^2=4.0$ ;  $P=0.05$ ) ва асосий G аллели частотасининг паст эканлиги (63,6% га нисбатан 75,6%;  $\chi^2=4.0$ ;  $P=0.05$ ) билан характерланди. Шу билан бирга, гетерозигот G/C частотасида аҳамиятли фарқлар кузатилмаган ҳолда (36,4% га нисбатан 31,2%;  $\chi^2=0.1$ ;  $P=0.8$ ), мутант С/С генотипи частотасининг ошишига мойиллик (18,2% га нисбатан 8,8%;  $\chi^2=2.4$ ;  $P=0.2$ ) ва асосий мақбул G/G генотипини ташувчилар сонининг камайиши (45,5% га нисбатан 60,0%;  $\chi^2=2.4$ ;  $P=0.2$ ) тенденцияси қайд этилди.

Статистик жиҳатдан соғлом гуруҳ билан солиштирганда IL6 (C-174G)) генетик полиморфизмига кўра, С мутант аллел частотасининг ошиши ва С/С мутант гомозигот генотипининг частотасининг ЖС ривожланиш хавфини 1.8 ( $\chi^2=4.0$ ;  $P=0.05$ ) ва 2.3 марта ( $\chi^2=2.4$ ;  $P=0.2$ ) ошиши тенденцияси аниқланган. Шу билан бирга, IL6 (C-174G) полиморф гени бўйича ХГ ва ЦП гуруҳлари ўртасидаги фарқларнинг аҳамият даражаси қиёсланганда, аллельлар частоталарида (G аллели учун 69,7% га нисбатан 63,6%;  $\chi^2=0.7$ ;  $P=0.5$  ва С аллели учун 30,3% га нисбатан 36,4%;  $\chi^2=0.7$ ;  $P=0.5$ ) ҳамда генотип вариантларида (G/G генотипи учун 52,6% га нисбатан 45,4%;  $\chi^2=0.4$ ;  $P=0.6$ , G/C генотипи учун 34,2% га нисбатан 36,4%;  $\chi^2<3.84$ ;  $P=0.9$  ва С/С генотипи учун 13,2% га нисбатан 18,2%;  $\chi^2=0.4$ ;  $P=0.6$ ) статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмади.

TGFb1 (Arg25Pro) полиморфик генига кўра, соғлом гуруҳга нисбатан СЖК билан оғриган беморларнинг асосий гуруҳи орасида ноқулай мутант Pro аллели частотасининг статистик жиҳатдан ишончли ўсиши 3,4 мартага (11,6% га нисбатан 3,8%;  $\chi^2=7.0$ ;  $P=0.01$ ; OR=3.4; 95%CI: 1.37 - 8.27) ошган. Шу билан бирга, асосий Arg/Arg генотипининг фаоллиги статистик жиҳатдан сезиларли даражада камайди (80.5% га нисбатан 92.5%;  $\chi^2=5.0$ ;  $P=0.05$ ) ва СЖК билан оғриган беморлар орасида гетерозиготли Arg/Pro генотиплари частотасининг 2,3 марта ошиши тенденцияси кузатилган (15.9% га нисбатан 7.5%;  $\chi^2=2.7$ ;  $P=0.1$ ) (5 Жадвал).

**СЖКда TGFb1 (Arg25Pro) полиморф генининг функционал аҳамияти таҳлили**

Гуруҳлар	Алел ва геноти плар	Назорат гуруҳга нисбатан фарк			
		$\chi^2$	P	OR	95% CI:
<b>1-чи СЖК гуруҳи (n=84)</b>	<b>Arg</b>	<b>7.0</b>	<b>0.01</b>	<b>0.3</b>	<b>0.12 - 0.73</b>
	<b>Pro*</b>	<b>7.0</b>	<b>0.01</b>	<b>3.4</b>	<b>1.37 - 8.27</b>
	<b>Arg/Arg</b>	<b>5.0</b>	<b>0.05</b>	<b>0.3</b>	<b>0.13 - 0.88</b>
	<b>Arg/Pro</b>	<b>2.7</b>	<b>0.10</b>	<b>2.3</b>	<b>0.85 - 6.32</b>
<b>2-чи СГ гуруҳи, (n=38)</b>	<b>Arg</b>	<b>3.0</b>	<b>0.1</b>	<b>0.4</b>	<b>0.13 - 1.14</b>
	<b>Pro</b>	<b>3.0</b>	<b>0.1</b>	<b>2.6</b>	<b>0.87 - 7.76</b>
	<b>Arg/Arg</b>	<b>1.9</b>	<b>0.2</b>	<b>0.4</b>	<b>0.13 - 1.41</b>
	<b>Arg/Pro</b>	<b>1.0</b>	<b>0.4</b>	<b>1.9</b>	<b>0.54 - 6.46</b>
<b>3-чи ЖС гуруҳи, (n=44)</b>	<b>Arg</b>	<b>8.2</b>	<b>0.01</b>	<b>0.2</b>	<b>0.09 - 0.64</b>
	<b>Pro*</b>	<b>8.2</b>	<b>0.01</b>	<b>4.1</b>	<b>1.56 - 10.53</b>
	<b>Arg/Arg</b>	<b>5.9</b>	<b>0.03</b>	<b>0.3</b>	<b>0.1 - 0.78</b>
	<b>Arg/Pro</b>	<b>3.2</b>	<b>0.10</b>	<b>2.7</b>	<b>0.91 - 8.22</b>

Сурункали гепатит ва назорат гуруҳларидаги TGFb1 (Arg25Pro) гениндаги фарқларнинг ишончилигини қиёсий жиҳатдан таҳлил қилиб, биз СГ да мутант Pro аллелининг улушини 2,5 баравар ошиши тенденциясини аниқладик (9.2% га нисбатан 3.8%;  $\chi^2=3.0$ ; P=0.1).

Бироқ, гуруҳлар ўртасидаги асосий генотип Arg/Arg частоталаридаги фарқлар (84.2% га нисбатан 92.5%;  $\chi^2=1.9$ ; P=0.2) ва гетерозиготли Arg/Pro варианты статистик жиҳатдан (13.2% га нисбатан 7.5%;  $\chi^2=1.0$ ; P=0.4) ишончилик хусусиятига эга эмаслиги аниқланди.

TGFb1 (Arg25Pro) полиморфик генини соҳлом назорат гуруҳи билан таққослаганда, ЖС билан оғриган беморлар гуруҳида Pro ноқулай мутант аллел частотасининг статистик жиҳатдан ишончли ўсиши 4.1 баравар (13.6% га нисбатан 3.8%;  $\chi^2=8.2$ ; P=0.01), Arg асосий ёввойи аллели протектив фаоллигини камайиши (86.4% га нисбатан 96.3%;  $\chi^2=8.2$ ; P=0.01) кузатилган. Бундан ташқари, ЖС билан оғриган беморлар гуруҳида асосий Arg/Arg генотипининг протектив таъсири ҳам пасайган (77.3% га нисбатан 92.5%;  $\chi^2=5.9$ ; P=0.03) ва бир вақтнинг ўзида салбий гетерозиготли Arg/Pro генотиби частотасининг 2.7 баравар ошириш тенденцияси кузатилган (18.2% га нисбатан 7.5%;  $\chi^2=3.2$ ; P=0.1).

TGFb1 (Arg25Pro) генинидаги фарқларнинг аҳамиятини баҳолашда СГ ва СЖК билан оғриган беморлар гуруҳлари ўртасида СГ да асосий Arg аллелининг частотаси 1,6 баравар (90,8% га нисбатан 86,4%;  $\chi^2=0.8$ ; P=0.4; OR=1.6) ва Arg/Arg генотипининг 1.6 марта (84.2% га нисбатан 77.3%;  $\chi^2$

=0.6; P=0.5). Шу билан бирга, ўрганилган геннинг асосий аллел ва генотиби орасидаги фарқлар статистик жиҳатдан ишончсиз эди.

Шу билан бирга, Pro, Arg/Pro и Pro/Pro ( $\chi^2 < 3.84$ ; P>0.05). ( $\chi^2 < 3.84$ ; P>0.05) заифлашган локуслари ўртасида ҳам нотўғри қийматдаги фарқлар аниқланди.

TLR4 (-728 GC) полиморф генининг функционал баҳолаш жараёнида беморларнинг асосий гуруҳида соғлом бўлганлар билан таққослаганда, заифлашган локуслар частоталарида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар йўқлиги аниқланди, улар орасида СЖК беморлари бўлган гуруҳда С аллели 2,7 барабар тез-тез учрайди (4,9% га нисбатан 1,9%;  $\chi^2 = 2.2$ ; P=0.2) ва генотип G/C 2.8 марта (9.8% га нисбатан 3.8  $\chi^2 = 2.3$ ; P=0.2) ошгани кузатилган.

Полиморф TLR4 (-728 GC) генининг заиф аллели ва генотиплари асосий беморлар гуруҳида соғлом гуруҳга нисбатан 2,7 марта ( $\chi^2 = 2.2$ ; P=0.2) ва 2,8 марта ( $\chi^2 = 2.3$ ; P=0.2) кўпроқ учраган бўлса ҳам, гуруҳлар ўртасидаги фарқлар статистик аҳамиятга эга эмас эди. Ўз навбатида, бу ўрганилган геннинг СЖК ривожланиш хавфига таъсир қилувчи аҳамиятли функционал фаоллиги йўқлигини тасдиқлаш учун асос бўлди.

TLR4 (-728 GC) полиморф гени фаоллигининг ХГ ривожланиш хавфига таъсирини баҳолашда, заиф аллель ва генотипларнинг соғломлар билан таққослаганда аҳамиятсиз ошиши аниқланган. Улар орасида С аллели 2,9 марта кўпроқ учрагани кузатилди (5,3% га нисбатан 1,9%;  $\chi^2 = 2.1$ ; P=0.2; OR=2.9; 95%CI: 0.68 - 12.51), G/C генотиби эса 2,8 марта кўпроқ қайд этилди (10,5% га нисбатан 3,8%;  $\chi^2 = 1.8$ ; P=0.2; OR=2.8; 95%CI: 0.62 - 12.35).

Худди шу тарзда, ХГ бўлган гуруҳда ҳам полиморф TLR4 (-728 GC) гени заиф мутант аллелини ва генотипини ташувчилар частотаси соғлом гуруҳга нисбатан 2,9 марта ( $\chi^2 = 2.1$ ; P=0.2) ва 2,8 марта ( $\chi^2 = 1.8$ ; P=0.2) юқори бўлса ҳам, фарқлар ишончли даражага етмаган. Бу ўрганилган маркер ва ХГ ривожланиш хавфи ўртасида аҳамиятли боғлиқлик йўқлигини тасдиқлади.

ЖС хавфига нисбатан TLR4 (-728 GC) полиморф гени фаоллиги ҳам ишончли даражада аҳамиятли бўлмаган, бу эса С аллелини ташувчилар сонининг 2,5 марта ошиши билан статистик тасдиқланмаган ҳолда қайд этилган (4,5% га нисбатан 1,9%;  $\chi^2 = 1.5$ ; P=0.3; OR=2.5; 95%CI: 0.57 - 10.87). Шунингдек, G/C генотипининг сони ҳам 2,6 марта кўпроқ учраган (9,1% га нисбатан 3,8%;  $\chi^2 = 1.5$ ; P=0.3; OR=2.6; 95%CI: 0.57 - 11.48), лекин соғломлар гуруҳига нисбатан бу фарқлар ишончли даражага етмаган. (4-жадвал).

Юқоридаги қиёсий таҳлиллардан ташқари, TLR4 (-728 GC) полиморф гени функционал аҳамияти СГ ва ЖС бўлган беморлар гуруҳлари ўртасида ҳам баҳоланди. Натижада, СГда С аллелининг частотаси 1,2 марта юқори бўлиши (5,3% га нисбатан 4,5%;  $\chi^2 < 3.84$ ; P=0.9; OR=1.2; 95%CI: 0.28 - 4.83) ва G/C генотипининг частотаси ҳам 1,1 марта ошиши (84,2% га нисбатан 77,3%;  $\chi^2 < 3.84$ ; P=0.95; OR=1.1; 95%CI: 0.25 - 4.64) қайд этилган, бироқ бу ўзгаришлар ишончли даражага етмаган.

TLR4 (-2272 AG) полиморф гени фаоллигини СЖК хавфига нисбатан баҳолаш натижасида асосий беморлар гуруҳи ва соғлом танлов ўртасида заиф G аллелининг учраш частотаси 1,2 марта кўпайгани ( $\chi^2 = 0.5$ ; P=0.5), A/G

генотипининг 1,2 марта ошгани ( $\chi^2=0.2$ ;  $P=0.7$ ) ва G/G генотипининг 1,5 марта кўпроқ учрагани ( $\chi^2=0.2$ ;  $P=0.7$ ) аниқланди. Бироқ, фарқлар катта аҳамиятга эга бўлмаган қийматларга эга бўлиб, уларнинг статистик жиҳатдан ишончсиз эканлиги аён бўлди. Шунга мувофиқ, TLR4 (-2272 AG) полиморф маркерининг аллельлари ва генотиплари СЖК хавфига нисбатан паст даражадаги алоҳида функционал фаолликка эга эканлиги тасдиқланди.

TLR4 (-2272 AG) полиморф гени фаоллиги ХГ хавфига нисбатан ҳам паст даражада бўлиб, СГ хавфи билан мустақил боғлиқликка эга эмас эди. Ушбу маркер ва СГ ўртасидаги боғлиқликнинг йўқлиги заиф G аллели частотасининг ишончсиз даражада камайишига (11,8% га нисбатан 13,1%;  $\chi^2=0.1$ ;  $P=0.8$ ; OR=0.9; 95%CI: 0.39 - 2.05), A/G генотиби (18,4% га нисбатан 21,3%;  $\chi^2=0.1$ ;  $P=0.8$ ; OR=0.8; 95%CI: 0.31 - 2.23) ва G/G генотиби (2,6% га нисбатан 2,5%;  $\chi^2<3.84$ ;  $P=0.98$ ; OR=1.1; 95%CI: 0.09 - 12.0) асосланди. Шу билан бирга, асосий A аллели частотасининг (15,9% га нисбатан 13,1%;  $\chi^2=0.5$ ;  $P=0.5$ ; OR=1.2; 95%CI: 0.49 - 2.59) ва A/A генотиби (15,9% га нисбатан 13,1%;  $\chi^2=0.5$ ;  $P=0.5$ ; OR=1.2; 95%CI: 0.46 - 2.97) частотасининг статистик аҳамиятсиз даражада ошган.

Шу билан бирга, TLR4 (-2272 AG) полиморф гени фаоллиги ЖС хавфига нисбатан аҳамиятли эмас эди, чунки соғлом танлов билан таққослаганда заиф вариантларнинг частоталари G аллели (19,3% га нисбатан 13,1%;  $\chi^2=1.7$ ;  $P=0.2$ ; OR=1.6; 95%CI: 0.79 - 3.18), A/G генотиби (29,5% га нисбатан 21,3%;  $\chi^2=1.1$ ;  $P=0.3$ ; OR=1.6; 95%CI: 0.67 - 3.59) ва G/G генотиби (4,6% га нисбатан 2,5%;  $\chi^2=0.4$ ;  $P=0.6$ ; OR=1.9; 95%CI: 0.26 - 13.28) юқори бўлган ҳолда ҳам, статистик ишончли даражага етмаган.

TLR4 (-2272 AG) полиморф гени бўйича СГ гуруҳи ва ЖС гуруҳи ўртасидаги фарқларни баҳолашда, асосий A аллели частотасининг 1,8 марта (88,2% га нисбатан 80,7%;  $\chi^2=1.7$ ;  $P=0.2$ ; OR=1.8; 95%CI: 0.75 - 4.24) ва A/A генотиби частотасининг 1,9 марта (79,0% га нисбатан 65,9%;  $\chi^2=1.7$ ;  $P=0.2$ ; OR=1.9; 95%CI: 0.72 - 5.22) юқори бўлиши статистик ишончли даражага етмагани қайд этилди. Шунингдек, фарқлар заиф вариантлар частоталари: G аллели ( $\chi^2=1.7$ ;  $P=0.2$ ), A/G генотиби ( $\chi^2=1.4$ ;  $P=0.3$ ) ва G/G генотиби ( $\chi^2=0.2$ ;  $P=0.7$ ) ўртасида ҳам ишончли даражада эмас эди.

Шу тариқа, L1β (T-31C), IL6 (C-174G), TGFβ1 (Arg25Pro), TLR4 (-728 GC) ва TLR4 (-2272 AG) полиморф генларини ўрганиш натижалари таҳлил қилинганда, уларнинг тузилма характеристикаси ва СЖК (СГ ва ЖС) хавфига нисбатан функционал аҳамияти аниқланди. СЖК хавфи ва уларнинг кечишини оғирлаштиришга нисбатан IL6 (C-174G) ва TGFβ1 (Arg25Pro) полиморф генларининг мустақил функционал фаоллиги тасдиқланди. Бироқ, TLR4 (-728 GC) ва TLR4 (-2272 AG) полиморф генларининг функционал фаоллиги СЖК (СГ ва ЖС) хавфига нисбатан соғломларга таққослаганда аҳамиятли боғлиқликка эга эмаслиги аниқланди.

Олинган натижалар, клиник-инструментал, биохимик, гематологик ва молекуляр-генетик таҳлиллар асосида, СЖК шаклланиш механизмларини чуқурроқ тушуниш имконини бериб, СЖК хавфи ва унинг кечишини оғирлаштирувчи янги генетик предикторлар ажратиб олинди.



## ХУЛОСАЛАР

«Жигарнинг сурункали касалликларида клиник-гематологик ва молекуляр-генетик ўзаро боғлиқликлар» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Жигарнинг сурункали касалликларини келтириб чиқарувчи гепатотроп вируслар орасида гепатит С вирусининг таъсири (70%дан ортиқ) юқори эканлиги аниқланди. Шу билан бирга, касалликларнинг клиник хусусиятлари жигар зарарланишининг оғирлигини акс эттиради.

2. Сурункали жигар касаллигида биокимёвий ва гематологик статусда ҳам бузилишлар, тромбоцитлар миқдорининг пасайиши ва ПТИ ( $r = 0.82$ ), фибриноген ( $r = -0.80$ ) пасайиши, D-димер даражасини ошиши ( $r = -0.84$ ) билан кучли корреляцион ўзаро боғлиқлик, шунингдек тромбоцитларнинг пасайиши ва ҚИВ ( $r = -0.69$ ), ҚҚД ( $r = 0.54$ ) ва альбумин даражасини пасайиши ( $r = 0.68$ ) билан сезиларли боғлиқлик белгиланган, бу эса жигар циррози ривожланишини эрта ташхислаш имкониятларини оширади.

3. IL6 (C-174G) ва TGFb1 (Arg25Pro) генларининг иммун тизими регулятор жараёнларидаги роли жигарнинг сурункали касалликлари ривожланиши хавфи билан аҳамиятли боғлиқлиги аниқланган. TGFb1 (Arg25Pro) генининг заиф Pro аллелини ташувчи шахсларда сурункали гепатит ривожланиш хавфи 2,6 марта ошгани ( $\chi^2=3.0$ ;  $P=0.1$ ); ушбу геннинг нохуш Pro ва Arg/Pro локуслари фаоллигининг ошиши жигар циррози ривожланиш хавфининг 4,1 марта ( $\chi^2=8.2$ ;  $P=0.01$ ) ва 2,7 марта ( $\chi^2=3.2$ ;  $P=0.1$ ) ошиши билан аҳамиятли боғлиқлиги тасдиқланган. Шунингдек, IL1b (T-31C), TLR4 (-728 GC) ва TLR4 (-2272 AG) генларининг полиморф локуслари жигарнинг сурункали касалликлари ривожланиш хавфини оширишда мустақил роли аниқланмаган ( $\chi^2<3.84$ ;  $R>0.05$ ).

4. Клиник-инструментал, лаборатор ва молекуляр-генетик тестларни қўллаш асосида жигарнинг сурункали касалликларини эрта аниқлаш, ривожланишини башорат қилиш ва касалликнинг кучайишини олдини олиш учун алгоритм такомиллаштирилди.



**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ УРГЕНЧСКОМ ФИЛИАЛЕ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**УРГЕНЧСКИЙ ФИЛИАЛ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ  
АКАДЕМИИ**

**САДИКОВ САДИКЖОН БАБАЕВИЧ**

**КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ**

**14.00.05 – внутренние болезни  
14.00.29 – гематология и трансфузиология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам**

**УРГЕНЧ-2025**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2024.2.PhD/Tib4506.**

Диссертация выполнена в Ургенчском филиале Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.urgfiltma.uz](http://www.urgfiltma.uz)) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Научные руководители:</b>	<b>Абдуллаев Равшанбек Бабаджанович,</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Маткаримова Дилфуза Сабуровна,</b> доктор медицинских наук, доцент
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Тошкенбаева Елеонора Негматовна,</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Сулейманова Дилора Нагаловна,</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Каракалпакский медицинский институт</b>

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета при Ургенчском филиале Ташкентской медицинской академии. Адрес: 2201100, Хорезмская область, г.Ургенч, улица Аль-Хоразмий, дом 28. Тел./факс: (+99862)224-84-84, э-mail: [ttaurgfil@umail/uze-mail](mailto:ttaurgfil@umail/uze-mail):

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №\_\_\_\_\_). Адрес: 2201100, Хорезмская область, г.Ургенч, улица Аль-Хоразмий, дом 28.Тел./факс: (+99862)224-84-84

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года.  
(протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года).

**Р.Ю. Рузibaев,**  
Председатель Научного совета по  
присуждению ученых степеней,  
доктор медицинских наук

**З.Ф. Джуманиязова,**  
Учёный секретарь Научного совета по  
присуждению ученых степеней,  
кандидат медицинских наук, доцент

**О.О. Жаббаров,**  
Член Научного совета по  
присуждению ученых степеней,  
доктор медицинских наук, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Хронические заболевания печени (ХЗП) представляют наиболее распространённые нозологии среди заболеваний гепатобилиарной системы, которым страдают около 25% населения земного шара<sup>3</sup>. «...ХЗП, отличаясь неуклонным ростом, значительно снижая качество жизни пациентов, представляют серьёзную медико-социальную и экономическую проблему во всем мире»<sup>4</sup>. Патогенез ХЗП многофакторный, в нём принимают участие множество биохимических, молекулярных и генетических компонентов, способствующие не только возникновению заболевания, но и его прогрессированию. Согласно данным ВОЗ (2020), в нашей республике показатель смертности от заболеваний печени среди трудоспособного контингента достигает 5,93% от общей летальности среди населения. В связи с этим, несмотря на достижения в изучении этой патологии в механизмах развития остаётся множество нерешенных вопросов, что отражается трудностями в методах ранней диагностики и в достижении стойкого эффекта при лечении ХЗП.

Проведенные в мировом масштабе исследования, показали, что высокая частота случаев заболеваемости, тяжесть осложнений и летальность при ХЗП, доказывают необходимость поиска наиболее эффективных ранних диагностических и прогностических методов. Более того, во всем мире пристальное внимание направлено на разработки и исследования по повышению качества объективных методов диагностики, профилактики развития осложненного течения ХЗП и лечения, включая предупреждение развития риска хронизации воспалительных заболеваний печени неизбежно ведущие к формированию цирроза и рака печени на ранней стадии поражения органа. В связи с этим, выявление клинических и лабораторных факторов риска ХЗП; определение степени гематологических нарушений, а также структурных и функциональных особенностей генов цитокинов и толл - подобных рецепторов; оценка взаимосвязи между генетическим компонентом и неблагоприятными исходами при ХЗП; выявление ранних предикторов развития ХЗП и утяжеления их течения; разработка диагностического, профилактического и лечебного алгоритма ведения пациентов с ХЗП имеют отдельное значение, и считаются актуальными и перспективными в этой области.

В нашей республике на сегодняшний день кардинальное совершенствование системы здравоохранения направлено на достижение уровня медицинского обслуживания населения в соответствии с требованиями мировых стандартов, предусматривающее снижение заболеваемости неинфекционными хроническими заболеваниями в регионах нашей страны «... повышение эффективности и качества оказания высококвалифицированных услуг для населения со стороны первичной

---

<sup>3</sup> Mezzano G. et al. Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis //Gut. – 2022. – Т. 71. – №. 1. – С. 148-155.

<sup>4</sup> Bajaj J. S. et al. Acute-on-chronic liver failure clinical guidelines //Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. – 2022. – Т. 117. – №. 2. – С. 225-252.

медицинской службы...». С учетом этих задач целесообразно проведение научных исследований по оценке клинико-гематологических и молекулярно-генетических взаимосвязей при ХЗП.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в программе по реализации стратегии «Узбекистан – 2030», Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4310 «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки» от 6 мая 2019 года, № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12 ноября 2020 года, № ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» от 25 мая 2021 года, № ПП-283 «О совершенствовании системы оказания населению скорой медицинской помощи» от 16 июня 2022 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Оценка распространенности заболеваний печени, роль биохимических, гематологических и генетических механизмов в прогрессировании заболеваний печени от гепатита до цирроза, печёночной декомпенсации и критического состояния пациента являющихся основными причинами смертности в группе населения с поражениями печени представлены наиболее перспективными направлениями в современной гепатологии (C.Wang, 2020; A.Sharma, S.Nagalli, 2023).

В настоящее время существует исследования, в которых была оценена распространённость заболеваний печени, которые показывают, что заболеваемость в странах Азии составляет около 52 случаев, а на Западе - 28 случаев на 1000 человеко-лет (E. Makri, A. Goulas, S.A. Polyzos, 2021). Вместе с этим, в отношении изучения механизмов развития ХЗП, недавние исследования показали, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), могут иметь вклад в формировании фиброза и цирроза печени, а также могут повышать вероятность развития печёночной недостаточности и карциномы печени (V. Prysazhnyuk, 2021). Результатами зарубежных исследователей, была подтверждена связь гепатоцеллюлярная гибель с изменением уровней циркулирующего интерферона (IFN) - $\gamma$  (R.M. Talaat, 2022). Однако влияние генетических полиморфизмов на формирование ХЗП все еще изучено не полностью.

В Узбекистане проведены исследования по анализу распространенности цирроза печени среди сельских жителей Андижанской области (А.М. Жураева и соавт., 2024), оценке гемостазиологических нарушений при вирусных гепатитах (Курбанова З.Ч. и соавт., 2021; Д.Т. Садикова, 2021). Роль COVID-19 в индуцировании воспаления в гепатоцитах представлена в исследованиях Р.Р. Набиева (2023) (Р.Р. Набиев, 2023).

Г.Н. Сабировой и соавт. (2020) проанализирована распространенность гена ADIPOQ (rs1501299) при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Между тем, клинико-гематологические и молекулярно-генетические взаимосвязи при ХЗП остаются до конца не изученными.

В нашей республике разработка новых инновационных стратегий, вместе с этим и внедрение высоких технологий позволяют индивидуально подойти к формированию основ доказательной медицины. В частности, предусматривается развитие таких направлений, как раскрытие новых механизмов начала, поиск современных эффективных диагностических и прогностических критериев развития ХЗП, утяжеления их клинического течения и перехода в цирроз печени.

**Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательских работ Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии - 20170928603 «Изучение влияния неблагоприятных условий окружающей среды на здоровье населения, течение и распространение заболеваний в Приаралье, разработка новых методов диагностики и лечения» (2018-2022 годы)».

**Цель исследования:** оценка влияния вариабельности биохимических, гематологических и генетических показателей на тяжесть, развитие и прогноз клинического течения хронических заболеваний печени.

**Задачи исследования:**

оценить клинико-биохимический и гематологический статусы у больных с хроническими заболеваниями печени;

определить степень выраженности биохимических и гематологических нарушений в зависимости от тяжести поражения печени;

выявить частоту полиморфных локусов генов цитокинов (IL1 $\beta$  (T-31C), IL6 (C-174G), TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro)) и Toll-подобных рецепторов (TLR4 (-728 GC) и TLR4 (-2272 AG) у больных с хроническими заболеваниями печени и их взаимосвязь с выраженностью тяжести поражения печени;

на основе оценки и выявления значимости исследованных лабораторных и генетических маркеров усовершенствовать диагностику и предложить новые критерии прогнозирования развития и тяжести течения хронических поражений печени.

**Объектом исследования** были представлены 156 пациента с хроническими заболеваниями печени (основная группа) в возрастной категории от 19 до 79 лет (медиана 53,0 $\pm$ 5,8 лет), обращавшиеся в Хорезмский областной многопрофильный медицинский центр с 2019 по 2023

гг. Пациенты в зависимости от нозологии были разделены на 2 группы с хроническим гепатитом (n=75) и с циррозом печени (n=81). В качестве контрольной группы исследованы 80 здоровых взрослых, равноценные по полу и возрасту основной группе пациентов с ХЗП.

**Предметом исследования** послужили биологические материалы обследованных: венозная периферическая кровь для проведения биохимических анализов, подсчета гемограммы, анализа коагулограммы, генетических маркеров IL1 $\beta$  (T-31C), IL6 (C-174G), TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro), TLR4 (-728 GC) и TLR4 (-2272 AG).

**Методы исследования.** В исследовании применены клинические, биохимические, инструментальные, молекулярно-биологические (SNP-ПЦР) и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

при хронических заболеваниях печени установлена достоверная корреляционная связь между многокомпонентными нарушениями гематологических и гемостазиологических показателей крови, а также выраженностью биохимических показателей цитолитического синдрома;

установлено, что влияние биаллельных генов IL6 (C-174G) и TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro), участвующих в регуляции воспалительного процесса при развитии и тяжелом течении хронических заболеваний печени, а также генов цитокина IL1 $\beta$  (T-31C), Toll-подобных рецепторов врожденной иммунной системы TLR4 (-728 GC) и TLR4 (-2272 AG) незначимо в формировании и клиническом течении заболевания;

доказано, что неблагоприятный аллельный вариант Pro гена TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro) регулятора иммунного процесса – связан с повышенным риском развития хронического гепатита, а также наличие значимой ассоциации между развитием цирроза печени и неблагоприятным аллелем C по гену IL6 (C- 174G) и неблагоприятным аллелем Pro гена TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro);

при хроническом гепатите и циррозе печени установлено, что биаллельные генетические полиморфизмы IL1 $\beta$  (T-31C), TLR4 (-728 GC) и TLR4 (-2272 AG) не имеют прогностического значения в развитии заболевания.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

в клинической практике в комплексе диагностических биохимических и инструментальных анализов проведение гематологических и гемостатических исследований позволят предупредить переход хронического гепатита в цирроз печени;

для ранней диагностики хронических заболеваний печени наряду со стандартными методами предложено определять мутационные изменения биаллельных генов IL6 (C-174G) и TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro);

учитывая связь неблагоприятных локусов генов IL6 (C-174G) и TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro) с риском развития цирроза печени, целесообразно их использовать в качестве ранних прогностических генетических маркеров.

**Достоверность результатов исследований** обосновывается правильностью использованного в работе теоретического подхода,

применением адекватных и высокоспецифичных современных взаимодополняющих клинических, лабораторных и молекулярно-генетических методов исследования клинических, биохимических, гематологических и молекулярно-биологических статусов при ХЗП, достаточным числом пациентов и точностью результатов проведенных анализов, подвергнутых статистической обработке, рациональной оценкой и сопоставлением полученных результатов с международными и отечественными исследованиями, одобрением выводов полученных результатов уполномоченными структурами.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Теоретическая значимость работы заключается в том, что изученный структурно-функциональный профиль генов IL1 $\beta$  (T-31C), IL6 (C-174G), TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro), TLR4 (-728 GC) и TLR4 (-2272 AG) позволил установить новые высокоэффективные диагностические и прогностические маркёры начала ХЗП и формирования цирроза печени.

Практическая значимость исследования заключается в том, что разработаны новые критерии, позволяющие своевременно определять прогноз вероятного риска развития ХЗП и формирования цирроза печени при наличии носительства неблагоприятных аллеля и генотипов генов IL6 (C-174G) и TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro), что позволяет осуществлять персонифицированный подход в проведении лечебных и профилактических мероприятий при ведении пациентов с заболеваниями печени.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по клинико-гематологическим и молекулярно-генетическим прогностическим взаимосвязям формирования и развития тяжелых хронических заболеваний печени (единое заключение Научно-технического совета Минздрава России, утвержденное протоколом заседания № 10 от 10 декабря 2024 г.):

внедрена в практику **первая научная новизна**: результаты исследования по выявлению многокомпонентных нарушений гематологических и гемостатических показателей в крови при хронических заболеваниях печени, достоверно коррелирующие с выраженностью биохимических показателей цитолитического синдрома, внедрены в практику Сурхандарьинского областного многопрофильного медицинского центра (приказ №11 от 7 октября 2024 года) и Хорезмской областной инфекционной больницы (приказ №72 от 3 октября 2024 года). **Социальная эффективность**: за счет выявления прогностических факторов риска хронических заболеваний печени, самостоятельных молекулярно-генетических маркеров формирования цирроза печени, позволило повысить эффективность ранней диагностики и прогнозирования заболевания, улучшить качество жизни пациентов. **Экономическая эффективность**: определение роли молекулярно-генетического компонента в развитии хронических заболеваний печени и утяжелении их течения позволило сократить дни госпитализации пациентов и сэкономить 170684,2 сумов на день госпитализации и 17516676 сумов в год. **Вывод**: выявление ранних генетических предикторов хронических

заболеваний печени и цирроза печени позволило повысить эффективность ранней диагностики заболевания, улучшить качество жизни пациентов, а также сэкономить 17516676 сумов бюджетных средств на каждого пациента;

внедрена в практику **вторая научная новизна**: результаты исследования влияния биаллельных генов IL6 (C-174G) и TGFβ1 (Arg25Pro), участвующих в регуляции воспалительного процесса в развитии и тяжелом течении хронических заболеваний печени, а также незначимого влияния генов цитокина IL1β (T-31C), Toll-подобных рецепторов врожденной иммунной системы TLR4 (-728 GC) и TLR4 (-2272 AG) на развитие и клиническое течение заболеваний внедрены в практику Сурхандарьинского областного многопрофильного медицинского центра (приказ № 11 от 07.10.2024 г.) и Хорезмской областной инфекционной больницы (приказ № 72 от 03.10.2024 г.). *Социальная эффективность*: на основании молекулярно-биологического анализа установлено, что определение распространенности генетических маркеров IL1β (T-31C), IL6 (C-174G), TGFβ1 (Arg25Pro), TLR4 (-728 GC) и TLR4 (-227 GC) позволяет предупредить ухудшение клинического течения хронических заболеваний печени и инвалидизацию пациентов. *Экономическая эффективность*: обоснованием эффективности изучения генетических маркеров является то, что за счет сокращения количества пребывания пациентов в стационаре в сутки и времени госпитализации каждого пациента удалось сэкономить 512 052,6 сумов, а рекомендуемая схема диагностики позволила сэкономить 432 960 000 сумов в год для 82 пациентов. *Вывод*: Обоснование роли неблагоприятных локусов генетических маркеров IL1β (T-31C), IL6 (C-174G), TGFβ1 (Arg25Pro), TLR4 (-728 GC) и TLR4 (-2272 AG) у больных с хроническими заболеваниями печени позволило сэкономить 17 516 676 сумов в год бюджетных средств на каждого пациента;

внедрена в практику **третья научная новизна**: доказанность наличие того, что неблагоприятный вариант аллеля Pro гена регулятора иммунных процессов TGFβ1 (Arg25Pro) ассоциирован с повышенным риском развития хронического гепатита, а достоверная ассоциация развития цирроза печени с неблагоприятным аллелем C гена IL6 (C-174G) и неблагоприятным аллелем Pro гена TGFβ1 (Arg25Pro) внедрена в практику в Сурхандарьинском областном многопрофильном медицинском центре (приказ №11 от 07.10.2024 г.) и Хорезмской областной инфекционной больнице (приказ №72 от 03.10.2024 г.). *Социальная эффективность*: повышение диагностической эффективности достигнуто за счет обоснования функциональной активности ослабленных локусов (Pro и Arg/Pro) TGFβ1 (Arg25Pro) в 3,4 ( $\chi^2=7,0$ ;  $R=0,01$ ) и 2,3 раза ( $\chi^2=2,7$ ;  $R=0,1$ ) риска развития хронических заболеваний печени.



*Экономическая эффективность:* исследование ослабленного аллеля Pro и генотипа Arg/Pro гена TGFβ1 (Arg25Pro) в отношении повышения риска развития хронических заболеваний печени, позволили достичь экономии 170 684,2 сумов на один день госпитализации и 512 052,6 сумов на каждого пациента за счет сокращения срока пребывания в стационаре на 3 дня, а также рекомендуемый метод диагностики для 82 пациентов в год позволил сэкономить 432 960 000 сумов. *Вывод:* исходя из роли ослабленного аллеля Pro и генотипа Arg/Pro генетических маркеров TGFβ1 (Arg25Pro) в ранней диагностике заболевания исследование позволило сэкономить бюджетные средства в размере 17516676 сумов в год на одного пациента;

внедрена в практику **четвертая научная новизна:** данные о том, что биаллельные генетические полиморфизмы IL1β (T-31C), TLR4 (-728 GC) и TLR4 (-2272 AG) при хронических гепатитах и циррозах печени не имеют прогностического значения в развитии заболевания внедрены в практику Сурхандарьинского областного многопрофильного медицинского центра (приказ №11 от 07.10.2024 г.) и Хорезмской областной инфекционной больницы (приказ №72 от 03.10.2024 г.). *Социальная эффективность:* повышение эффективности лечения больных с хроническими заболеваниями печени достигнуто путем обоснования роли генетических маркеров в риске развития хронических гепатитов и циррозов печени. *Экономическая эффективность:* выявление полиморфных генов, ассоциированных с повышенным риском развития хронических заболеваний печени, позволило сэкономить 17516676 сумов годовых затрат на стационарное лечение пациентов, а использование рекомендуемых диагностических и прогностических генетических маркеров позволило сэкономить 432960000 сумов для 82 пациентов. *Вывод:* выявление роли ослабленного аллеля Pro и генотипа Arg/Pro генетических маркеров TGFβ1 (Arg25Pro) в развитии хронических заболеваний печени позволило сэкономить 17516676 сумов годовых бюджетных средств на каждого пациента.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научных конференциях, в том числе 2 зарубежных и 4 республиканских научно-практических конференциях с международным участием.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 6 статей, в том числе 4 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации доктора философских наук (PhD).

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 125 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, приведена характеристика объекта и предмета исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная значимость полученных данных, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Хронические заболевания печени: этиопатогенетические основы формирования, клинического течения и диагностики (обзор литературы)»** приводится актуальность изучения проблемы хронических заболеваний печени (ХЗП), подробно приведён анализ современных результатов отечественных и зарубежных исследователей о распространенности, этиопатогенетических основах развития ХЗП. Особо акцентировано внимание на молекулярно-генетических факторах в качестве важного компонента в развитии ХЗП. Помимо этого, приводятся данные о клиническом течении и освещены вопросы современной диагностики ХЗП. В заключении этой главы проанализированы преимущества и недостатки диагностических и прогностических методов, показаны до конца нерешенные стороны проблемы ХЗП.

Вторая глава диссертации **«Материал и методы исследования пациентов с хроническими заболеваниями печени»** посвящена характеристике дизайна исследования и клинического материала, описанию программы и методик исследования, включавшие проведение клинических, лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических и статистических исследований.

В исследовании приняли участие 236 взрослых, среди которых 156 были пациентами с ХЗП и 80 – условно-здоровые не имевшие в анамнезе патологии гепатобилиарной системы. Медиана возраста обследованных составила  $53,0 \pm 5,8$  лет. Отбор пациентов был осуществлен в Хорезмском областном многопрофильном медицинском центре (ХОММЦ) с 2019 по 2023 гг., далее пациенты в зависимости от нозологии были разделены на 2 группы с хроническим гепатитом ( $n=75$ ) и с циррозом печени ( $n=81$ ), диагноз которых был установлен на основании национальных рекомендаций по диагностике заболеваний печени.

Клинические исследования включали опрос пациентов с анализом анамнестических данных и осмотр. С помощью ультразвукового

исследования оценивалась эхокартина печени – «Fujinon VP-3500 HD» (Япония-2018).

Лабораторные исследования, включавшие определение биохимических показателей крови (автоматический биохимический анализатор «Meril, Индия» с применением реактивов фирмы «Эрба – Чехия» и «Human – Германия»), гематологических показателей в общем анализе крови (автоматический гематологический анализатор «Mindray, Китай» с применением реактивов фирмы «Mindray, Китай») и коагулограмме (коагулометр «Mindray, Китай» с применением реактивов фирмы «Mindray, Китай»).

SNP генов IL1 $\beta$  (T-31C), IL6 (C-174G), TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro), TLR4 (-728 GC) и TLR4 (-2272 AG) анализировались методом ПЦР-SSP. Фрагменты ДНК длиной 283 п.н., содержащие SNP генов IL1 $\beta$  (T-31C), IL6 (C-174G), TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro), TLR4 (-728 GC) и TLR4 (-2272 AG), амплифицировали с использованием аллель-специфических праймеров на программируемых термоциклерах CG-1-96 «CorbettResearch» (Австралия) и 2720 «AppliedBiosystems» (США), с использованием системы реагентов ООО «Litech» согласно инструкции производителя.

Статистические анализы полученных данных у пациентов с ХЗП были выполнены с использованием программы «Statistika for Excel» и программного обеспечения «OpenEpi 2009, Version 2.3». Переменные в изученных показателях были выражены в качестве средних значений  $\pm$  стандартное отклонение. Связь между SNP генов IL1 $\beta$  (T-31C), IL6 (C-174G), TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro), TLR4 (-728 GC) и TLR4 (-2272 AG) и риском ХЗП (ХГ и ЦП) оценивалась на основе расчета регрессионной модели с оценкой критерия « $\chi^2$ », отношения шансов (OR) и 95%(CI) - доверительных интервалов. При этом, факторы риска оценивались между случаями и контролем. Все статистические результаты считались достоверно значимыми при значении  $P \leq 0.05$ .

В третьей главе диссертации **«Анализ клинических, инструментальных и лабораторных данных у больных с хроническими заболеваниями печени»** представлены результаты по оценке показателей клинического статуса и инструментальных данных, состоянию функционального статуса печени по биохимическим показателям крови, гематологических показателей в клиническом анализе и в свёртывающей системе крови в группах обследованных. Наряду с этим, в этой главе показаны результаты анализа взаимосвязи между исследованными биохимическими и гематологическими показателями и при хронических заболеваниях печени.

Анализируя возрастные и гендерные особенности пациентов с ХЗП в основной группе установлено, что заболевание чаще развивалось с преобладанием среди женщин в возрасте 45-74 лет. При анализе в группе больных СГ большая частота болей наблюдалась в возрастной группе от 19

до 59 лет, тогда как число больных в возрастной группе от 19 до 44 лет и от 60 до 74 лет было достоверно выше. В то же время, в группе больных с ЦП заболевание чаще проявлялось в возрасте от 45 до 74 лет, со статистически достоверным превышением числа женщин по сравнению с мужчинами.

Анализируя первичную причину развития СЖК во всех группах больных было выявлено наличие у более 70% больных вирусного гепатита “С”. В основной группе больных и в группе с СГ более 20% заболевания были связаны с вирусным гепатитом “В”, тогда как эта причина в группе с циррозом печени составила почти 15%. Кроме того, во всех группах было выявлено наличие вирусных гепатитов “В”+”D”, который чаще регистрировался среди больных с ЦП.

Наиболее частыми и характерными клиническими проявлениями при ХЗП были гепатомегалия у 41,7% (65), спленомегалия у 28,2% (44), астеновегетативный и болевой синдромы у 41,7% (65) и 32,7% (51), диспепсия у 50,0% (78) обследуемых (Рисунок 1).



**Рисунок 1. Частота клинических проявлений (%) при ХЗП.**

Между тем у больных с ХГ и ЦП тяжесть и болевой синдром в эпигастральной области были зарегистрированы у 32 (42,7%) и 38 (46,9%), а также у 26 (34,6%) и 25 (30,8%) пациентов; гепатомегалия – у 36 (48,0%) и 29 (35,8%) исследуемых, астенический синдром у 23 (30,7%) и 42 (51,8%), диспепсический синдром у 36 (48,0%) и 42 (51,8%) обследованных пациентов.

Зуд кожи, как клиническое проявление холестаза, отмечался у 31,7% (26) пациентов с ХЗП, из них у 22,3% (18) при ЦП и у 9,4% (7) при ХГ.

Спленомегалия (54,3%/44) и асцит (39,5%/32) была характерна для пациентов с ЦП. Кроме того, у 11,2% (9) пациентов с ЦП наблюдалась кровоточивость десен и носовые кровотечения.

При ультразвуковом исследовании больных с ХГ (n=75) практически у всех (100%) выявлялась эхокартина характеризовавшаяся диффузными изменениями в, с визуализацией средне- и мелкозернистостью паренхимы печени. Наряду с этим, в 48,0% (36) случаях было выявлено увеличение размеров печени от +152 мм до +482 мм.

При инструментальном обследовании больных с ЦП (n=75) было обнаружено отмечено увеличение размеров печени у 35,8%/29 и селезенки у 54,3%/44 пациентов, утолщение печеночной ткани, неровные контуры печени с узловой поверхностью и изменения сосудистого рисунка в виде извитости сосудов у 100%/81, расширение портальных и селезеночных сосудов у 76,5%/62 и наличием свободной жидкости в брюшной полости у 39,5%/32 больных.

При ультразвуковом исследовании эхоструктура паренхимы печени характеризовалась диффузными изменениями, со средне- и мелкозернистостью и увеличением размеров печени при ХГ. При ЦП отмечено увеличение размеров печени у 30 и селезенки у 44 пациентов, утолщение печеночной ткани, расширение портальных и селезеночных сосудов, неровные контуры печени с узловой поверхностью и наличием свободной жидкости в брюшной полости.

В ходе оценки биохимических показателей крови при ХЗП обнаружены изменения, характеризующие наличие дисфункции печени. У пациентов с ХЗП это проявлялось достоверным увеличением концентрации связанного билирубина, АЛТ. Однако максимума их концентрация достигала среди больных с циррозом печени. Более того при циррозе печени также было выявлено достоверное снижение количества альбумина и увеличение содержания мочевины.

**Таблица 1.**

**Характеристика биохимических показателей крови при ХЗП**

<b>Показатель</b>	<b>Контрольная группа</b>	<b>ОГ с ХЗП, n=156</b>	<b>ХГ, n=75</b>	<b>ЦП, n=81</b>
Общий белок г/л	75,6±4,6	59,7±7,9	64,0±1,02	55,7±0,8
Альбумины, г/л	44,3±5,21	33,3±5,61	39,2±0,7	27,9±0,3*
Общий билирубин, мкмоль/л	23,91±3,72	31,7±4,3**	27,8±2,7**	35,3±3,6***
Связанный билирубин, мкмоль/л	6,16±1,92	19,6±2,73***	16,1±1,6**	24,0±3,1***
Свободный билирубин, мкмоль/л	18,81±3,2	12,1±3,31	11,7±0,7	11,3±1,2
АЛТ, ЕД/л	20,4±4,61	55,3±9,1**	55,8±5,4**	58,3±3,4**
АСТ, ЕД/л	17,53±5,34	44,2±7,9**	43,2±4,4**	52,9±2,3***
де Ритис коэффициент,	0,9±0,021	0,8±0,03	0,77±0,01	0,9±0,04
ЛДГ, ЕД/л	337,5±6,82	471,9±20,3	456,9±1,6	485,9±3,9

ЩФ, ЕД/л	188,51±7,43	171,2±11,5	162,6±2,3	179,1±3,2
Мочевина, ммоль/л	4,45±0,91	4,2±1,1	4,9±1,8	2,9±0,9*

*Примечание: \* достоверно в сравнении с медианой нормы при  $P \leq 0.05$ ;  
\*\* при  $P \leq 0.01$  и \*\*\* при  $P \leq 0.001$ .*

Анализируя состояние гематологических показателей в общем анализе крови во всех группах больных, было выявлено наличие анемии, лейкопении, тромбоцитопении и ускорение СОЭ. Между тем, особая выраженность этих показателей наблюдалась при циррозе печени (Таблица 2).

**Таблица 2**

**Медиана гематологических показателей ОАК при ХЗП, (М±m)**

Показатель	Контрольная группа	Основная группа с ХЗП, n=156	ХГ, n=75	ЦП, n=81
Гемоглобин, г/л	132,2±7,62	86,2±10,5	91,5±1,5	81,3±1,03
Эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ )	4,68±1,1	3,33±2,1	3,4±0,05	3,3±0,5
Тромбоциты ( $\times 10^9/л$ )	296,4±8,62	149,2±24,3*	196,8±3,5	105,1±3,05**
Лейкоциты ( $\times 10^9/л$ )	7,72±1,8	5,8±2,2	6,1±0,2	5,6±0,2
СОЭ, мм/ч	8,41±1,8	13,5±2,2*	10,7±0,6	16,1±1,03**

*Примечание: \*- достоверность различий по сравнению с медианой нормы: \* - $P < 0.05$ ; \*\* - $P < 0.01$ ; \*\*\* - $P < 0.001$ .*

Кроме оценки показателей общего анализа крови у больных с ХЗП, для уточнения характера анемии нам представилось интересным оценить и сывороточное содержание ферритина, фолиевой кислоты и цианкобаламина как в общей группе больных с ХЗП, так и при ХГ и ЦП в отдельности.

Анализируя концентрацию ферритина у больных с ХЗП (ХГ и ЦП), было обнаружено их содержание в пределах нормы. Между тем, медиана концентрации ферритина оказалась выше медианы его контрольного уровня в основной группе больных в 1,4 (113,3±13,6 нм/мл;  $P > 0.05$ ), в группах с ХГ в 1,45 (118,0±3,4 нм/мл;  $P > 0.05$ ) и ЦП в 1,34 (108,9±2,2 нм/мл;  $P > 0.05$ ) раза. Скорее всего относительное повышение ферритина в данном случае служило индикатором активного хронического воспаления у больных с ХЗП и не отражало истинного его содержания вне активности воспалительного процесса.

Одновременно, оценивая сывороточное содержание фолиевой кислоты у больных с ХЗП было выявлено ее количество на очень низком нормальном уровне, при этом расчёты показали, что от контрольной медианы в основной

группе больных количество фолиевой кислоты статистически достоверно было снижено в 3,7 раза ( $2,9 \pm 1,9$  нмоль/л;  $P < 0.001$ ), при ХГ также в 3,7 ( $2,9 \pm 0,03$ ;  $P < 0.001$ ), а при ЦП в 3,8 ( $2,8 \pm 0,02$ ;  $P < 0.001$ ) раза.

У больных с ХЗП по сравнению с контролем аналогичное снижение наблюдалось и в отношении сывороточного количества цианкоболамина при его нормальном низком уровне. В основной группе показатель был статистически достоверно ниже, чем в контроле в 3,64 ( $174,4 \pm 19,1$  пмоль/л;  $P < 0.001$ ), при ХГ в 3,45 ( $183,6 \pm 1,7$  пмоль/л;  $P < 0.001$ ) и при ЦП в 3,8 ( $165,9 \pm 3,2$  пмоль/л;  $P < 0.001$ ) раза. Различия в показателях фолиевой кислоты и цианкоболамина между группами больных и контроля показывает наличие при ХЗП их значимое снижение.

Таким образом, в гематологических показателях общего анализа крови для хронических заболеваний печени характерен целый ряд изменений проявлявшийся снижением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов при ускорении показателя СОЭ. Наряду с этим, важно подчеркнуть, что признаками усугубления поражения печени, в частности при ЦП в общем анализе крови служат более выраженные изменения со стороны представленных показателей, что является очень важными лабораторными признаками, позволяющими на ранних этапах развития ЦП за счет своевременной их коррекции предупредить усугубление течения заболевания.

у больных с ХЗП были выявлены гемостатические дефекты, которые затрагивали коагуляционное звено системы гемостаза на фоне снижения тромбоцитов, выраженность которых зависела от тяжести повреждения печени. В частности, нарушения проявлялись удлинением ВСК и ДК, АЧТВ, ПВ, МНО и ПТИ среди основной группы больных с ХЗП за счет их выраженности при ЦП. Скорее всего, наблюдавшаяся очевидная печеночная коагулопатия среди пациентов с ЦП была связана со сниженным синтезом витамина К- и зависимых от него плазменных факторов. Более того, наблюдалось снижение концентраций фибриногена за счет усиленного их потребления и нарушения синтеза в печени. Наряду с этим, одним из воспалительных маркеров, отражающих тяжесть поражения печени являлось повышение уровня D-димер, который по сравнению с контролем увеличивался во всех группах больных, достигая своего максимума при ЦП.

Наряду с этим, при хронических заболеваниях печени были установлены нарушения в биохимическом и гематологическом статусах, находившиеся в сильной корреляционной взаимосвязи между снижением количества тромбоцитов и снижением ПТИ ( $r = 0.82$ ), фибриногена ( $r = -0.80$ ), увеличением уровня D-димер ( $r = -0.84$ ), а также в заметной связи между снижением числа тромбоцитов с удлинением ВСК ( $r = -0.69$ ), ДК ( $r = 0.54$ ) и снижением уровня альбумина ( $r = 0.68$ ).

В четвертой главе диссертации **«Распространенность и функциональная активность генетических полиморфизмов при хронических заболеваниях печени»** представлены данные собственных

исследований по анализу полиморфизмов генов полифункциональных цитокинов (IL1 $\beta$  (T-31C), IL6 (C-174G), TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro)), Toll-like рецепторов (TLR4 (-728 GC), TLR4 (-2272 AG)) и их значимости при хронических заболеваниях печени.

В двухстороннем порядке сравнительная оценка разницы между частотами гена IL1  $\beta$  (T-31C) показала, что в основной группе с ХЗП, при сравнении со здоровой выборкой ослабленный аллель С встречался реже менее чем в единицу (29.9% против 31.9%;  $\chi^2=0.2$ ; P=0.7), а основной аллель Т регистрировался чаще в 1.1 раза (70.1% против 68.1%;  $\chi^2=0.2$ ; P=0.7; OR=1.1). При всем этом, ослабленные генотипы Т/С (35.4% против 36.3%;  $\chi^2<3.84$ ) и С/С (12.2% против 13.8%;  $\chi^2=0.1$ ; P=0.8) среди пациентов с ХЗП также встречались реже, а основной Т/Т генотип, наоборот, чаще в 1.1 раза (52.4% против 50.0%;  $\chi^2=0.1$ ; P=0.8) (Таблица 3).

**Таблица 3.**

**Анализ функционального значения полиморфного гена IL1  $\beta$  (T-31C) при ХЗП**

Группы	Аллели и генотипы	Различие по сравнению с контрольной группой			
		$\chi^2$	P	OR	95% CI:
<b>1-я основная группа ХЗП (n=82)</b>	<b>Т</b>	0.2	0.70	1.1	0.69 - 1.76
	<b>С</b>	0.2	0.70	0.9	0.57 - 1.46
	<b>Т/Т</b>	0.1	0.80	1.1	0.6 - 2.04
	<b>Т/С</b>	0.0	0.95	1.0	0.51 - 1.83
	<b>С/С</b>	0.1	0.80	0.9	0.35 - 2.18
<b>2-я группа, ХГ (n=38)</b>	<b>Т</b>	1.7	0.20	1.5	0.81 - 2.81
	<b>С</b>	1.7	0.20	0.7	0.36 - 1.24
	<b>Т/Т</b>	1.1	0.30	1.5	0.7 - 3.35
	<b>Т/С</b>	0.2	0.70	0.8	0.36 - 1.85
	<b>С/С</b>	0.8	0.40	0.5	0.14 - 2.02
<b>3-я группа, ЦП (n=44)</b>	<b>Т</b>	0.3	0.60	0.9	0.5 - 1.49
	<b>С</b>	0.3	0.60	1.2	0.67 - 2.01
	<b>Т/Т</b>	0.2	0.70	0.8	0.4 - 1.74
	<b>Т/С</b>	0.1	0.80	1.1	0.52 - 2.36
	<b>С/С</b>	0.1	0.80	1.2	0.42 - 3.32

В группе с ХГ основной аллель Т встречался чаще в 1.5 раза (76.3% против 68.1%;  $\chi^2=1.7$ ; P=0.2), а ослабленный аллель С реже (23.7% против 31.9%;  $\chi^2=1.7$ ; P=0.2).



Частота основного Т/Т генотипа также определялась чаще среди пациентов в 1.5 раза (60.5% против 50.0%;  $\chi^2=1.1$ ; P=0.3), а ослабленные варианты Т/С (31.6% против 36.3%;  $\chi^2=0.2$ ; P=0.7) и С/С (7.9% против 13.8%;  $\chi^2=0.8$ ) были определены с меньшей частотой.

Однако при том, что в группе с ЦП частота ослабленного аллеля С была выше в 1.2 раза (35.2% против 31.9%;  $\chi^2=0.3$ ; P=0.6), а частоты ослабленных вариантов Т/С в 1.1 (38.6% против 36.3%;  $\chi^2=0.1$ ; P=0.8) и С/С в 1.2 раза (15.9% против 13.8%;  $\chi^2=0.1$ ; P=0.8), различия по сравнению со здоровыми не имели достоверной значимости.

Не менее важным представилось проведение сравнительной оценки степени различий в полиморфном гене IL1  $\beta$  (Т-31С) между группами пациентов с ХГ и ЦП. На основе которой было установлено в группе с ХГ наличие невыраженной тенденции к повышению частоты основного аллеля Т в 1.8 раза (76.3% против 64.8%;  $\chi^2=2.6$ ; P=0.2; OR=1.8; 95% CI: 0.89 - 3.47).

Тогда как, в частотах ослабленных аллеля С реже (23.7% против 35.2%;  $\chi^2=2.6$ ; P=0.2), генотипов Т/С (31.6% против 38.6%;  $\chi^2=0.4$ ; P=0.6) и С/С (7.9% против 15.9%;  $\chi^2=1.2$ ; P=0.3), а также и в частоте основного Т/Т генотипа, (60.5% против 45.5%;  $\chi^2=1.9$ ; P=0.2) различия не достигали значимого уровня.

Сравнивая с контрольной группой в распределении полиморфного гена IL6 (С-174G) в основной группе пациентов с ХЗП прослежены тенденция в увеличении мутантного аллеля С в 1.6 раза (33.5% против 24.4%;  $\chi^2=3.3$ ; P=0.1) и в снижении частоты основного благоприятного аллеля G (66.5% против 75.6%;  $\chi^2=3.3$ ; P=0.1). Вместе с тем, между обеими изученными группами в частотах генотипических частот G/G (48.8% против 60.0%;  $\chi^2=2.1$ ; P=0.2), G/C (35.4% против 31.2%;  $\chi^2=0.3$ ; P=0.6) и С/С (15.8% против 8.8%;  $\chi^2=1.9$ ; P=0.2), обнаруженные различия не достигали значимого уровня (см. Таблицу 4).

**Таблица 4**

**Анализ функционального значения полиморфного гена IL6 (С-174G) при ХЗП**

Группы	Аллели и генотипы	Различие по сравнению с контрольной группой			
		$\chi^2$	P	OR	95% CI:
<b>1-я основная группа ХЗП (n=82)</b>	<b>G</b>	<b>3.3</b>	<b>0.1</b>	<b>0.6</b>	<b>0.39 - 1.04</b>
	<b>C</b>	<b>3.3</b>	<b>0.1</b>	<b>1.6</b>	<b>0.97 - 2.54</b>
	<b>G/G</b>	2.1	0.2	0.6	0.34 - 1.18
	<b>G/C</b>	0.3	0.6	1.2	0.63 - 2.32
	<b>C/C</b>	1.9	0.2	2.0	0.75 - 5.15
<b>2-я группа, ХГ (n=38)</b>	<b>G</b>	0.9	0.4	0.7	0.4 - 1.36
	<b>C</b>	0.9	0.4	1.3	0.73 - 2.47
	<b>G/G</b>	0.6	0.5	0.7	0.34 - 1.61

	<b>G/C</b>	0.1	0.8	1.1	0.5 - 2.6
	<b>C/C</b>	0.5	0.5	1.6	0.47 - 5.31
<b>3-я группа, ЦП (n=44)</b>	<b>G*</b>	<b>4.0</b>	<b>0.05</b>	<b>0.6</b>	<b>0.32 - 0.99</b>
	<b>C*</b>	<b>4.0</b>	<b>0.05</b>	<b>1.8</b>	<b>1.01 - 3.11</b>
	<b>G/G</b>	2.4	0.2	0.6	0.27 - 1.16
	<b>G/C</b>	0.3	0.6	1.3	0.58 - 2.73
	<b>C/C</b>	<b>2.4</b>	<b>0.2</b>	<b>2.3</b>	<b>0.8 - 6.75</b>

В распределении полиморфного гена IL6 (C-174G) в группе пациентов с ХГ по отношению к аналогичным в контрольной группе, несмотря на повышение частот неблагоприятных аллеля С в 1.3 раз (30.0% против 24.4%;  $\chi^2=0.9$ ; P=0.4), гетерозиготного варианта G/C в 1.1 раза (34.2% против 31.2%;  $\chi^2=0.1$ ; P=0.8) и мутантного гомозиготного варианта C/C в 1.6 раза (13.2% против 8.8%;  $\chi^2=0.5$ ; P=0.5), значимых различий между группами не обнаружено. Аналогичное отсутствие достоверно значимых отличий не установлено и в частотах основных благоприятных аллеля G (69.7% против 75.6%;  $\chi^2=0.9$ ; P=0.4) и генотипа G/G (60.0% против 52.6%;  $\chi^2=0.6$ ; P=0.5).

Различия между полиморфным геном IL6 (C-174G) между группами пациентов с ЦП и контрольной группой характеризовались наличием статистически достоверных значений в частотах мутантного аллеля С (35.4% против 24.4%;  $\chi^2=4.0$ ; P=0.05) и основного аллеля G (63.6% против 75.6%;  $\chi^2=4.0$ ; P=0.05). В то же время, при наличии незначимых различий в частоте гетерозиготы G/C (36.4% против 31.2%;  $\chi^2=0.1$ ; P=0.8) была обнаружена тенденция в повышении частоты мутантного генотипа C/C (18.2% против 8.8%;  $\chi^2=2.4$ ; P=0.2) и в снижении носительства основного благоприятного генотипа G/G (45.5% против 60.0%;  $\chi^2=2.4$ ; P=0.2).

Наличие статистически значимого увеличение частоты мутантного аллеля С и тенденция к повышению частота мутантного гомозиготного генотипа C/C по генетическому полиморфизму IL6 (C-174G) подтверждают их роль в повышении риска развития ЦП в 1.8 ( $\chi^2=4.0$ ; P=0.05) и 2.3 раза ( $\chi^2=2.4$ ; P=0.2) по сравнению со здоровыми.

Между тем, сравнивая уровень значимости различий в полиморфного гена IL6 (C-174G) между группами пациентов с ХГ и ЦП, статистически достоверный их характер в частотах аллельных (для аллеля G – 69.7% против 63.6%;  $\chi^2=0.7$ ; P=0.5 и аллеля С – 30.3% против 36.4%;  $\chi^2=0.7$ ; P=0.5) и генотипических вариантов не установлено (для генотипа G/G - 52.6% против 45.4%;  $\chi^2=0.4$ ; P=0.6 генотипа G/C – 34.2% против 36.4%;  $\chi^2<3.84$ ; P=0.9 и генотипа C/C – 13.2% против 18.2%;  $\chi^2=0.4$ ; P=0.6).

По полиморфному гену TGFb1 (Arg25Pro) среди основной группы пациентов с ХЗП по сравнению со здоровыми установлено статистически достоверное увеличение частоты неблагоприятного мутантного аллеля Pro в 3.4 раза (11.6% против 3.8%;  $\chi^2=7.0$ ; P=0.01). Одновременно, активность

основного генотипа Arg/Arg статистически значимо снижалась (80.5% против 92.5%;  $\chi^2=5.0$ ; P=0.05), а в отношении частоты гетерозиготного генотипов Arg/Pro среди пациентов с ХЗП зарегистрирована тенденцией к его увеличению в 2.3 раза (15.9% против 7.5%;  $\chi^2=2.7$ ; P=0.1) (см. Таблицу 4).

**Таблица 4**

**Анализ функционального значения полиморфного гена TGFb1 (Arg25Pro) при ХЗП**

Группы	Аллели и генотипы	Различие по сравнению с контрольной группой			
		$\chi^2$	P	OR	95% CI:
<b>1-я основная группа ХЗП (n=82)</b>	<b>Arg</b>	<b>7.0</b>	<b>0.01</b>	<b>0.3</b>	<b>0.12 - 0.73</b>
	<b>Pro*</b>	<b>7.0</b>	<b>0.01</b>	<b>3.4</b>	<b>1.37 - 8.27</b>
	<b>Arg/Arg</b>	<b>5.0</b>	<b>0.05</b>	<b>0.3</b>	<b>0.13 - 0.88</b>
	<b>Arg/Pro</b>	<b>2.7</b>	<b>0.10</b>	<b>2.3</b>	<b>0.85 - 6.32</b>
<b>2-я группа, ХГ (n=38)</b>	<b>Arg</b>	<b>3.0</b>	<b>0.1</b>	<b>0.4</b>	<b>0.13 - 1.14</b>
	<b>Pro</b>	<b>3.0</b>	<b>0.1</b>	<b>2.6</b>	<b>0.87 - 7.76</b>
	<b>Arg/Arg</b>	<b>1.9</b>	<b>0.2</b>	<b>0.4</b>	<b>0.13 - 1.41</b>
	<b>Arg/Pro</b>	<b>1.0</b>	<b>0.4</b>	<b>1.9</b>	<b>0.54 - 6.46</b>
<b>3-я группа, ЦП (n=44)</b>	<b>Arg</b>	<b>8.2</b>	<b>0.01</b>	<b>0.2</b>	<b>0.09 - 0.64</b>
	<b>Pro*</b>	<b>8.2</b>	<b>0.01</b>	<b>4.1</b>	<b>1.56 - 10.53</b>
	<b>Arg/Arg</b>	<b>5.9</b>	<b>0.03</b>	<b>0.3</b>	<b>0.1 - 0.78</b>
	<b>Arg/Pro</b>	<b>3.2</b>	<b>0.10</b>	<b>2.7</b>	<b>0.91 - 8.22</b>

Анализируя в сравнительном аспекте достоверность различий в полиморфном гене TGFb1 (Arg25Pro) в группах пациентов с хроническим гепатитом и здоровых нами обнаружена выраженная тенденция к увеличению доли мутантного аллеля Pro при ХГ в 2.5 раза (9.2% против 3.8%;  $\chi^2=3.0$ ; P=0.1).

Однако, различия между группами в частотах основного генотипа Arg/Arg (84.2% против 92.5%;  $\chi^2=1.9$ ; P=0.2) и гетерозиготного варианта Arg/Pro не имели статистически достоверного характера (13.2% против 7.5%;  $\chi^2=1.0$ ; P=0.4).

По сравнению со здоровыми по полиморфному гену TGFb1 (Arg25Pro) в группе больных с ЦП установлено статистически достоверное увеличение частоты неблагоприятного мутантного аллеля Pro в 4.1 раза (13.6% против 3.8%;  $\chi^2=8.2$ ; P=0.01) за счет снижения протективной активности основного дикого аллеля Arg (86.4% против 96.3%;  $\chi^2=8.2$ ; P=0.01). Помимо этого, в группе пациентов с ЦП наблюдалось также снижение протективного влияния основного генотипа Arg/Arg (77.3% против 92.5%;  $\chi^2=5.9$ ; P=0.03) при одновременной явной тенденции к увеличению частоты неблагоприятного

гетерозиготного генотипа Arg/Pro в 2.7 раза (18.2% против 7.5%;  $\chi^2=3.2$ ;  $P=0.1$ ).

Оценивая значимость различий в полиморфного гена TGFb1 (Arg25Pro) между группами пациентов с ХГ и ЦП было установлено при ХГ повышение частоты основных аллеля Arg в 1.6 раза (90.8% против 86.4%;  $\chi^2=0.8$ ;  $P=0.4$ ) и генотипа Arg/Arg также в 1.6 раза (84.2% против 77.3%;  $\chi^2=0.6$ ;  $P=0.5$ ). Наряду с этим, различия, обнаруженные между основными аллелем и генотипом изученного гена, были статистически недостоверные.

Одновременно, различия недостоверного значения были выявлены и между ослабленными вариантами Pro, Arg/Pro и Pro/Pro ( $\chi^2<3.84$ ;  $P>0.05$ ).

В ходе функциональной оценки полиморфного гена TLR4 (-728 GC) в отношении риска ХЗП (ХГ и ЦП) в основной группе пациентов при сравнении со здоровыми установлено отсутствие статистически значимых различий в частотах ослабленных вариантов, среди которых в группе с ХЗП аллель С встречался недостоверно чаще в 2.7 раза (4.9% против 1.9%;  $\chi^2=2.2$ ;  $P=0.2$ ; OR=2.7), а генотип G/C в 2.8 раза (9.8% против 3.8%;  $\chi^2=2.3$ ;  $P=0.2$ ).

При наличии более частой встречаемости ослабленных аллеля и генотипов полиморфного гена TLR4 (-728 GC) в основной группе пациентов в сравнении с их частотами в здоровой группе в 2.7 ( $\chi^2=2.2$ ;  $P=0.2$ ) и 2.8 раза ( $\chi^2=2.3$ ;  $P=0.2$ ) различия между группами не имели достоверную значимость. В свою очередь, это было основой для подтверждения отсутствия значимой функциональной активности изученного гена в риске ХЗП.

Оценивая степень функциональной активности полиморфного гена TLR4 (-728 GC) в отношении риска ХГ также было обнаружено незначимое повышение встречаемости ослабленных аллеля и генотипов в сравнении со здоровыми, среди которых аллель С обнаруживалась недостоверно чаще в 2.9 раза (5.3% против 1.9%;  $\chi^2=2.1$ ;  $P=0.2$ ; OR=2.9; 95%CI: 0.68 - 12.51), а генотип G/C в 2.8 раза (10.5% против 3.8%;  $\chi^2=1.8$ ;  $P=0.2$ ; OR=2.8; 95%CI: 0.62 - 12.35).

Аналогично как в основной группе при большей частоте носительства ослабленными мутантным аллелем и генотипом полиморфного гена TLR4 (-728 GC) при ХГ в сравнении со здоровой группой в 2.9 ( $\chi^2=2.1$ ;  $P=0.2$ ) и 2.8 раза ( $\chi^2=1.8$ ;  $P=0.2$ ) различия также не достигали достоверного уровня, что подтверждало отсутствие значимой ассоциации между изученным маркером и риском ХГ.

Функциональная активности полиморфного гена TLR4 (-728 GC) в отношении риска ЦП также не отличалась достоверной значимостью, что подтверждалось статистически недостоверным увеличением носителей ослабленными аллелем С в 2.5 раза (4.5% против 1.9%;  $\chi^2=1.5$ ;  $P=0.3$ ; OR=2.5; 95%CI: 0.57 - 10.87) генотипом G/C в 2.6 раза (9.1% против 3.8%;  $\chi^2=1.5$ ;  $P=0.3$ ; OR=2.6; 95%CI: 0.57 - 11.48) в отношении к аналогичным показателям среди здоровых (см. Таблицу 4).

Помимо выше проведенных сравнительных анализов, функциональная значимость полиморфного гена TLR4 (-728 GC) была оценена также между группами пациентов с ХГ и ЦП. В результате которого было выявлено, что

при ХГ повышение частот ослабленных аллеля С в 1.2 раза (5.3% против 4.5%;  $\chi^2 < 3.84$ ;  $P = 0.9$ ;  $OR = 1.2$ ; 95%CI: 0.28 - 4.83) и генотипа G/C также в 1.1 раза (84.2% против 77.3%;  $\chi^2 < 3.84$ ;  $P = 0.95$ ;  $OR = 1.1$ ; 95%CI: 0.25 - 4.64) сопровождалось отсутствием достоверного уровня.

В результате функциональной оценки полиморфного гена TLR4 (-2272 AG) в отношении риска ХЗП в основной группе пациентов по отношению к выборке здоровых была выявлена картина учащения встречаемости ослабленных аллеля G в 1.2 ( $\chi^2 = 0.5$ ;  $P = 0.5$ ) и генотипов A/G в 1.2 ( $\chi^2 = 0.2$ ;  $P = 0.7$ ) и G/G в 1.5 раза ( $3\chi^2 = 0.2$ ;  $P = 0.7$ ; O). Но уже по не высоким значениям в различиях очевидно, что они имели статистически недостоверный характер, и, соответственно с этим аллели и генотипы полиморфного маркера TLR4 (-2272 AG) обладают низкой отдельной функциональной активностью в риске ХЗП.

Функциональная активность полиморфного гена TLR4 (-2272 AG) в отношении риска ХГ также была низкой и не могла самостоятельно ассоциироваться с риском ХГ. Отсутствие связи между изученным маркером и ХГ было определено на основании недостоверного снижения частот ослабленных аллеля G (11.8% против 13.1%;  $\chi^2 = 0.1$ ;  $P = 0.8$ ;  $OR = 0.9$ ; 95%CI: 0.39 - 2.05) и генотипов A/G (18.4% против 21.3%;  $\chi^2 = 0.1$ ;  $P = 0.8$ ;  $OR = 0.8$ ; 95%CI: 0.31 - 2.23) и G/G (2.6% против 2.5%;  $\chi^2 < 3.84$ ;  $P = 0.98$ ;  $OR = 1.1$ ; 95%CI: 0.09 - 12.0). Одновременно с которым статистически незначимо повышались частоты основных аллеля А (15.9% против 13.1%;  $\chi^2 = 0.5$ ;  $P = 0.5$ ;  $OR = 1.2$ ; 95%CI: 0.49 - 2.59) и генотипа А/А (15.9% против 13.1%;  $\chi^2 = 0.5$ ;  $P = 0.5$ ;  $OR = 1.2$ ; 95%CI: 0.46 - 2.97).

В тоже время функциональная активность полиморфного гена TLR4 (-2272 AG) в отношении риска ЦП также не отличалась своей значимостью, т.к. по сравнению с выборкой здоровых частоты ослабленных вариантов G (19.3% против 13.1%;  $\chi^2 = 1.7$ ;  $P = 0.2$ ;  $OR = 1.6$ ; 95%CI: 0.79 - 3.18), A/G (29.5% против 21.3%;  $\chi^2 = 1.1$ ;  $P = 0.3$ ;  $OR = 1.6$ ; 95%CI: 0.67 - 3.59) и G/G (4.6% против 2.5%;  $\chi^2 = 0.4$ ;  $P = 0.6$ ;  $OR = 1.9$ ; 95%CI: 0.26 - 13.28), хотя и были выше, но при этом не достигали уровня статистической достоверности.

При оценке степени различий в полиморфного гена TLR4 (-2272 AG) в группе пациентов с ХГ в отношении к ЦП было обнаружено статистически недостоверное повышение частот основных аллеля А в 1.8 раза (88.2% против 80.7%;  $\chi^2 = 1.7$ ;  $P = 0.2$ ;  $OR = 1.8$ ; 95%CI: 0.75 - 4.24) и генотипа А/А в 1.9 раза (79.0% против 65.9%;  $\chi^2 = 1.7$ ;  $P = 0.2$ ;  $OR = 1.9$ ; 95%CI: 0.72 - 5.22) сопровождалось отсутствием достоверного уровня. Более того, различия не имели достоверный характер и между частотами ослабленных вариантов G ( $\chi^2 = 1.7$ ;  $P = 0.2$ ), A/G ( $\chi^2 = 1.4$ ;  $P = 0.3$ ) и G/G ( $\chi^2 = 0.2$ ;  $P = 0.7$ ).

Таким образом, анализируя результаты исследования полиморфных генов IL1 $\beta$  (T-31C), IL6 (C-174G), TGF $\beta$ 1 (Arg25Pro), TLR4 (-728 GC) и TLR4 (-2272 AG) была определена их структурная характеристика и функциональная значимость в риске ХЗП (ХГ и ЦП). Самостоятельная функциональная активность в отношении риска ХЗП и утяжеления их течения была установлена для полиморфных генов IL6 (C-174G) и TGF $\beta$ 1

(Arg25Pro). Однако в отношении функциональной активности полиморфного гена TLR4 (-728 GC) и TLR4 (-2272 AG) значимой связи с риском ХЗП (ХГ и ЦП) в сравнении со здоровыми обнаружено не было.

На основе полученных результатов, клинико-инструментальных, биохимических, гематологических и молекулярно-генетических анализов, позволяющих глубже понять механизмы формирования ХЗП, выделены новые генетические предикторы риска и усугубления течения ХЗП.

## ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: **«Клинико-гематологические и молекулярно-генетические взаимосвязи при хронических заболеваниях печени»** сформулированы следующие выводы:

1. Среди гепатотропных вирусов, вызывающих развитие хронических заболеваний печени, выявлено значительное влияние вируса гепатита «С» (>70%), при этом клинические особенности заболеваний отражают тяжесть поражения печени.

2. При хронических заболеваниях печени установлены нарушения в биохимическом и гематологическом статусах, повышающие возможности ранней диагностики развития цирроза печени, находившиеся в сильной корреляционной взаимосвязи между снижением количества тромбоцитов и снижением ПТИ ( $r = 0.82$ ), фибриногена ( $r = -0.80$ ), увеличением уровня D-димер ( $r = -0.84$ ), а также в заметной связи между снижением числа тромбоцитов с удлинением ВСК ( $r = -0.69$ ), ДК ( $r = 0.54$ ) и снижением уровня альбумина ( $r = 0.68$ ).

3. Установлена значимая связь генов регулятор иммунных процессов IL6 (C-174G) и TGFb1 (Arg25Pro) с высоким риском развития хронических заболеваний печени. Тенденция к повышению риска формирования хронического гепатита в 2.6 ( $\chi^2=3.0$ ;  $P=0.1$ ) раза связана с носительством ослабленного аллеля Pro генетического маркера TGFb1 (Arg25Pro), тогда как повышение активности неблагоприятных локусов Pro и Arg/Pro по этому гену значимо ассоциируются с увеличением риска формирования цирроза печени в 4.1 ( $\chi^2=8.2$ ;  $P=0.01$ ) и 2.7 раза ( $\chi^2=3.2$ ;  $P=0.1$ ). Наряду с этим, не выявлено самостоятельное участие полиморфных локусов генов IL1b (T-31C), TLR4 (-728 GC) и TLR4 (-2272 AG) в повышении вероятности развития хронических заболеваний печени ( $\chi^2<3.84$ ;  $R>0.05$ ).

4. С учетом использования клинико-инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических тестов усовершенствован алгоритм раннего выявления и прогнозирования развития хронических заболеваний печени.

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY GIVING SCIENTIFIC DEGREES AT  
URGENCH BRANCH PhD.04 /30.09.2020.Tib.123.01 NUMBER  
SCIENTIFIC COUNCIL**

---

**URGENCH BRANCH OF TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**SADIKOV SADIKJON BABAYEVICH**

**CLINICAL-HAEMATOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC  
RELATIONSHIPS IN CHRONIC LIVER DISEASES**

**14.00.05 – internal diseases**

**14.00.29 – hematology and transfusiology**

**Doctor of Philosophy (PhD) dissertations in medical sciences**

**Urganch-2025**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2024.2.PhD/Tib4506.**

The dissertation was completed in the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy.

Dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council ([www.urgfiltma.uz](http://www.urgfiltma.uz)) and the information and educational portal "ZiyoNet" ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Scientific supervisors:**

**Abdullaev Ravshanbek Babajanovich**

Doctor of Medical Sciences, Professor

**Matkarimova Dilduza Saburovna**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**Official opponents:**

**Toshkenbaeva Eleonora Negmatovna**

Doctor of Medical Sciences, Professor

**Suleymanova Diloru Nagalovna**

Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization**

**Karakalpakstan Medical Institute**

The defense of the dissertation will take place "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2025 at \_\_\_\_ hours at a meeting of the Scientific Council at the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy.

Address: 2201100, Khorezm region, Urgench, Al-Khorazmiy street, building 28. Tel./fax: (+99862)224-84-84, e-mail: [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz)

The dissertation can be found at the Information and Resource Center of the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy (registered under No. \_\_\_\_). Address: 2201100, Khorezm region, Urgench, Al-Khorazmi street, building 28. Tel./fax: (+99862)224-84-84

The abstract of the dissertation was sent out "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2025.  
(mailing protocol No. \_\_\_\_ dated "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2025).

**R.Y. Ruzibaev,**

Chairman of the Scientific Council,  
awarding scientific degrees, Doctor of  
Medical Sciences

**Z.F. Djumaniyazova,**

Scientific Secretary of the Scientific  
Council, awarding scientific degrees,  
Candidate of Medical Sciences, docent

**O.O. Jabborov,**

Member of the scientific council in the  
presence of the scientific council for  
awarding scientific degrees, doctor of  
medical sciences, professor.



## **INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)**

**The purpose of the study:** consists of assessing the impact of variability in biochemical, hematological and genetic parameters on the severity, development and prognosis of the clinical course of chronic liver diseases.

**The object of the study** The Khorezm regional multidisciplinary medical center included 156 patients with chronic liver disease aged 19 to 79 years (average  $53.0 \pm 5.8$  years). From 2019 to 2023, patients were divided into 2 groups according to their nosology: chronic hepatitis (n=75) and cirrhosis of the liver (n=81). 80 healthy individuals were examined as a control group, and healthy individuals matched by age and sex were examined as a main group.

**The scientific novelty of the study** is as follows:

It has been established that in chronic liver diseases, multicomponent disturbances of hematological and hemostatic parameters in the blood are significantly associated with the severity of biochemical indicators of the cytolytic syndrome;

the influence of the biallelic genes IL6 (C-174G) and TGFb1 (Arg25Pro), which participate in the regulation of the inflammatory process, has been revealed in the development and severe course of chronic liver diseases, whereas the genes IL1 $\beta$  (T-31C), and Toll-like receptor genes of the innate immune system TLR4 (-728 GC) and TLR4 (-2272 AG) have been found to have no significant role in the formation and clinical progression of the disease;

it has been proven that the unfavorable Pro allele variant of the regulatory gene TGFb1 (Arg25Pro) tends to increase the risk of developing chronic hepatitis, and that the development of liver cirrhosis is significantly associated with the unfavorable S allele of the IL6 (C-174G) gene and the unfavorable Pro allele of the TGFb1 (Arg25Pro) gene;

in cases of chronic hepatitis and liver cirrhosis, the biallelic genetic polymorphisms IL1 $\beta$  (T-31C), TLR4 (-728 GC) and TLR4 (-2272 AG) have been shown to have no prognostic significance in the development of the disease.

**The implementation of research results.** Based on the results of clinical and hematological and molecular genetic relationships in the formation and development of the severe course of chronic liver diseases:

The first scientific novelty It has been determined that in chronic liver diseases, multicomponent disorders of hematological and hemostatic parameters in the blood are significantly associated with the severity of biochemical indicators of the cytolytic syndrome. These results have been implemented in the practice of the Surkhandarya Regional Multidisciplinary Medical Center (Order No. 11 dated October 7, 2024) and the Khorezm Regional Infectious Diseases Hospital (Order No. 72 dated October 3, 2024). Social Efficiency: Identification of prognostic factors for the risk of chronic liver diseases and independent molecular-genetic markers for liver cirrhosis formation has made it possible to improve the

effectiveness of early diagnosis and prognosis of the disease, thereby enhancing the patients' quality of life. Economic Efficiency: Determining the role of molecular-genetic components in the development and progression of chronic liver diseases has led to a reduction in hospitalization days, saving 170,684.2 UZS per hospital day and 17,516,676 UZS per patient annually. Conclusion: The identification of early genetic predictors of chronic liver diseases and liver cirrhosis has improved early diagnostic efficiency, enhanced the patients' quality of life, and allowed saving 17,516,676 UZS of budget funds per patient per year;

the second scientific novelty It has been revealed that in the development and severe course of chronic liver diseases, the biallelic genes IL6 (C-174G) and TGFb1 (Arg25Pro) involved in the regulation of inflammatory processes have a significant impact, while IL1 $\beta$  (T-31C) and the innate immune system's Toll-like receptor genes TLR4 (-728 GC) and TLR4 (-2272 AG) are insignificant in the disease formation and clinical course. These results have been introduced into the practice of the Surkhandarya Regional Multidisciplinary Medical Center (Order No. 11 dated October 7, 2024) and the Khorezm Regional Infectious Diseases Hospital (Order No. 72 dated October 3, 2024). Social Efficiency: Determining the distribution levels of the genetic markers IL1 $\beta$  (T-31C), IL6 (C-174G), TGFb1 (Arg25Pro), TLR4 (-728 GC), and TLR4 (-2272 AG) through molecular-biological analysis enables the prevention of clinical aggravation and disability among patients with chronic liver diseases. Economic Efficiency: The rationale for studying genetic characteristics has made it possible to shorten hospitalization time, saving 512,052.6 UZS per patient and 432,960,000 UZS annually for 82 patients, through the implementation of the proposed diagnostic scheme. Conclusion: Justifying the role of unfavorable loci of IL1 $\beta$  (T-31C), IL6 (C-174G), TGFb1 (Arg25Pro), TLR4 (-728 GC), and TLR4 (-2272 AG) genetic markers in chronic liver diseases has enabled saving 17,516,676 UZS of budget funds per patient per year;

the third scientific novelty It has been proven that the unfavorable Pro allele variant of the TGFb1 (Arg25Pro) gene, which regulates immune processes, increases the risk of chronic hepatitis development, and that the development of liver cirrhosis is significantly associated with the unfavorable S allele of the IL6 (C-174G) gene and the Pro allele of the TGFb1 (Arg25Pro) gene. These results have been introduced into the practice of the Surkhandarya Regional Multidisciplinary Medical Center (Order No. 11 dated October 7, 2024) and the Khorezm Regional Infectious Diseases Hospital (Order No. 72 dated October 3, 2024). Social Efficiency: The diagnostic efficiency has been improved by substantiating that weakened loci (Pro and Arg/Pro) of the TGFb1 (Arg25Pro) gene increase the risk of chronic liver disease development by 3.4 times ( $\chi^2=7.0$ ;

p=0.01) and 2.3 times ( $\chi^2=2.7$ ; p=0.1), respectively. Economic Efficiency: Testing for the weakened Pro allele and Arg/Pro genotype of the TGFb1 (Arg25Pro) gene, which increase the risk of chronic liver disease development, has enabled reducing hospital stays by 3 days, saving 170,684.2 UZS per hospital day, or 512,052.6 UZS per patient, and 432,960,000 UZS annually for 82 patients. Conclusion: Substantiating the role of the weakened Pro allele and Arg/Pro genotype of TGFb1 (Arg25Pro) genetic markers enables early disease diagnosis and allows saving 17,516,676 UZS of budget funds per patient per year;

the fourth scientific novelty It has been determined that in cases of chronic hepatitis and liver cirrhosis, the biallelic genetic polymorphisms IL1 $\beta$  (T-31C), TLR4 (-728 GC), and TLR4 (-2272 AG) have no prognostic significance in disease development. These results have been introduced into the practice of the Surkhandarya Regional Multidisciplinary Medical Center (Order No. 11 dated October 7, 2024) and the Khorezm Regional Infectious Diseases Hospital (Order No. 72 dated October 3, 2024). Social Efficiency: Improving the treatment effectiveness of patients with chronic liver diseases has been achieved by justifying the role of genetic markers in the risk of chronic hepatitis and liver cirrhosis development. Economic Efficiency: Identification of the increased risk of chronic liver disease associated with polymorphic genes has allowed saving 17,516,676 UZS annually per patient in inpatient treatment costs, and the use of the proposed diagnostic and prognostic genetic markers has enabled saving 432,960,000 UZS annually for 82 patients. Conclusion: Substantiating the role of the weakened Pro allele and Arg/Pro genotype of the TGFb1 (Arg25Pro) genetic marker in the detection of chronic liver disease development has allowed saving 17,516,676 UZS of budget funds per patient per year.

**Structure and scope of the thesis.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, and a list of references. The total volume of the dissertation is 125 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I қисм (I часть; I part)**

1. Садилов С.Б., Ахмедов Г.О., Мадримов З.Х. Orol bo'yi hududida yashovchi aholida surunkali virusli hepatitlarning klinik kechish xususiyatlari // *Biologiya va tibbiyot muammolari*. 2023, №3 (145) 5. С. 37-41. (14.00.00. №19)
2. Садилов С.Б., Абдуллаев Р.Б., Маткаримова Д.С. Вклад молекулярно-генетических факторов в механизмы формирования хронических заболеваний печени // «O'zbekiston Harbiy Tibbiyoti» илмий-амалий журнали, 2024/4. С. 61-64. (14.00.00)
3. Садилов С.Б., Абдуллаев Р.Б., Маткаримова Д.С., Бобоев К.Т. Анализ роли полиморфизма C-174G гена интерлейкина IL6 при хронических заболеваниях печени // *Биология ва тиббиёт муаммолари*. 2024, №4 (155) 5. С. 211-214. (14.00.00. №19)
4. Садилов С.Б., Абдуллаев Р.Б., Маткаримова Д.С., Бобоев К.Т. Evaluation of the Influence of Toll-Like Receptor Gene Polymorphisms (TLR4 (-728 GC) and TLR4 (-2272 AG)) // *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2025, 15(2): 330-333 DOI: 10.5923/j.ajmms.20251502.14 P-330-333. (14.00.00. №2)
5. Садилов С.Б., Абдуллаев Р.Б., Маткаримова Д.С. Assessment of the Significance of a Number of Cytokine Gene SNP in Chronic Liver Diseases // *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2025, 15(3): 535-538 DOI: 10.5923/j.ajmms.20251503.09 P-535-538. (14.00.00. №2)
6. Садилов С.Б., Абдуллаев Р.Б., Маткаримова Д.С. Analysis of biochemical and hematological indicators in chronic Liver diseases // *Tibbiyotda yangi kun*. 3 (77) 2025. ISSN 2181-712X. EISSN 2181-2187. P-159-163. (14.00.00. №22)

**II қисм (II часть; II part)**

7. Садилов С.Б., Абдуллаев Р.Б., Маткаримова Д.С. Structural and functional features of Polymorphic cytokine genes in chronic liver diseases // *Наука и инновации – современные концепции* DOI 0.34660/INF.2024.71.32.050 С. 183-189.
8. Садилов С.Б., Абдуллаев Р.Б., Маткаримова Д.С. Особенности биохимических показателей крови у больных с хроническими заболеваниями печени // *Инновационные технологии в здравоохранении: Новые возможности для внутренней медицины* Материалы 2 международной научно-практической конференции Самарканд, 7-8 апреля 2023 г. С.217-218.
9. Садилов С.Б., Абдуллаев Р.Б., Маткаримова Д.С. Состояние свертывающей системы крови у больных с хроническими заболеваниями печени // *Инновационные технологии в здравоохранении: Новые*

возможности для внутренней медицины. Материалы 2 международной научно-практической конференции Самарканд, 7-8 апреля 2023 г. С.219-220.

10. Садилов С.Б., Абдуллаев Р.Б., Маткаримова Д.С. Изменения в системе гемостаза при хронических заболеваниях печени // Сборник тезисов международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития инфектологии, медицинской паразитологии, эпидемиологии и микробиологии» 4-5 апреля 2023 г. Ургенч. С. 189.

11. Садилов С.Б., Абдуллаев Р.Б., Маткаримова Д.С. Биохимические изменения в крови при хронических заболеваниях печени // Сборник тезисов международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития инфектологии, медицинской паразитологии, эпидемиологии и микробиологии» 4-5 апреля 2023 г. Ургенч. С. 190-191.

12. Садилов С.Б., Ахмедов Г.О., Мадримов З.Х. Xorazm viloyati o'ziga xos ekologik sharoitida yashovchi aholida surunkali virusli hepatitlarning klinik kechish xususiyatlari // Barqaror taraqqiyot va rivojlanish tamoyillari. 26 сентябрь 2023 йил. Volume 1/ ISSUE 3 С.20-22.

13. Садилов С.Б., Абдуллаев Р.Б., Маткаримова Д.С. Ассоциация полиморфных локусов гена IL6 (C-174G) с риском формирования хронических заболеваний печени // International scientific and Practical conference on The topic the use of high innovative Technologies in preventive Medicine. Andijon 30 aprel 2024 y. С. 490-491.

14. Садилов С.Б., Абдуллаев Р.Б., Маткаримова Д.С. Анализ особенностей полиморфного гена TGFb1 (arg25pro) у больных с хроническими заболеваниями печени // Инновационные технологии в Здравоохранении: Новые возможности для внутренней медицины Материалы III международной научно-практической конференции. Самарканд, 5-6 апреля 2024 г. С. 177.

15. Садилов С.Б., Абдуллаев Р.Б., Бахтиёрова А.М. Analysis of TGFB1 (Arg25Pro) gene in chronic liver diseases // Кыргызская государственная медицинская академия имени и. К. Ахунбаева. 62-я международная научно-практическая конференция «Дни науки КГМА – 2025» посвященная 117-летию доктора наук, проф.. Зыфара Игембердиева. 17-18 апреля 2025 год.

16. Садилов С.Б., Абдуллаев Р.Б., Маткаримова Д.С. Способ ранней диагностики, прогноза развития и утяжеления течения хронических заболеваний печени // Uslubiy tavsiyanoma O'z.RSSV TTAUF kengashi №7 21.05.2024. С. 35