

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

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ШОДИЕВА ГУЛЗОДА РАБИМКУЛОВНА

**ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИНИНГ
ЖАДАЛЛАШУВИДА ИРСИЙ ОМИЛЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ ВА
ВИРУСГА ҚАРШИ ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

Самарканд – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Шодиева Гулзода Рабимкуловна

Вирус этиологияли жигар циррозининг жадаллашувида ирсий
омилларнинг аҳамияти ва вирусга қарши даволаш самарадорлиги.... 3

Шодиева Гулзода Рабимкуловна

Вклад генетических факторов в прогрессировании цирроза печени
вирусной этиологии и прогноз эффективности противовирусной
терапии..... 25

Shodiyeva Gulzoda Rabimkulovna

The contribution of genetic factors to the progression of liver cirrhosis of
viral etiology and the prognosis of the effectiveness of antiviral therapy.. 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 51

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

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ШОДИЕВА ГУЛЗОДА РАБИМКУЛОВНА

**ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИНИНГ
ЖАДАЛЛАШУВИДА ИРСИЙ ОМИЛЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ ВА
ВИРУСГА ҚАРШИ ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

Самарканд – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.1.PhD/Tib1823 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.urgfiltma.uz) ва «Ziyonet» ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Нурбаев Фармон Эргашович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Рустамова Мамлакат Тулабаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали ҳузуридаги илмий даража берувчи PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 рақамли илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____соат ____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 220100, Хоразм вилояти, Урганч ш., Ал-Хоразмий кўчаси, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84), e-mail: ttaurgfil@umail.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 220100, Хоразм вилояти, Урганч ш., Ал-Хоразмий кўчаси, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84), e-mail: ttaurgfil@umail.uz.

Диссертация автореферати 2025 йил «___» ____куни тарқатилди.
(2025 йил «___» _____даги _____рақамли реестр баённомаси).

Р.Ю. Рузibaев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори

З.Ф. Джуманиязова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Р.Б. Абдуллаев

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда сўнгги йилларда В, С вирусли гепатит ва уларнинг оқибатлари муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. Касаллик оғир кечиши, беморлар ҳаёт сифатининг пасайиши ва ўлим ҳолатининг ортиши билан фарқланади. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти маълумотига кўра, 2019 йили «...58 млн инсонлар сурункали гепатит С ва 296 млн инсонлар сурункали В гепатит билан касалланган. Касалликнинг тарқалиши Осиё-Тинч океани ҳудудида яшовчи аҳоли ҳиссасига тўғри келмоқда. Сурункали вирусли гепатит С (СВГ) инфекцияси натижасида ривожланадиган жигар циррози (ЖЦ) ва саратони оқибатидан йилига 700 мингга яқин инсонлар вафот этмоқда»¹. «...15–30% беморларда касаллик беморнинг соғайиши билан яқунланади, 70–85% беморларда эса, жигарнинг ўртача гистологик ўзгаришига олиб келувчи сурункали инфекция ривожланади»². Сурункали вирусли гепатит В ва С шаклларида жигар циррози ривожланиши ва беморлар ўлимининг юқорилиги ўз навбатида, жигардаги морфологик ўзгаришларини эрта аниқлаш, молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказиш ва даволаш чора-тадбирларни ишлаб чиқишни тақозо этмоқда. Жаҳон миқёсида вирус этиологияли жигар циррозини эрта даврларда ташхислаш, касаллик оқибатида вужудга келадиган асоратларни олдини олиш, даво усуллари оптималлаштириш ва профилактикасига йўналтирилган илмий изланишларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада HBV, HCV вирус этиологияли жигар циррозининг вужудга келиши ва ривожланиш хавфи омиллари, беморларда иммун тизим цитокинлари миқдори, турли цитокин генларининг молекуляр-генетик полиморфизми, жигар фиброзини эрта ташхислаш, ҳамда фармакогенетик даволаш тадбирларини амалга ошириш мутахассисларнинг олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда сурункали вирусли гепатитлар оқибатида вужудга келган жигар циррози ва уларнинг асоратларини олдини олишга йўналтирилган ва эрта ташхислашга қаратилган бир қатор тадбирлар олиб борилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш»³ каби вазифалар белгиланган. Ҳозирги даврда аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса, вирусли касалликларнинг тарқалиш даражаси, ривожланишига таъсир қилувчи омилларнинг янги жиҳатларини аниқлаш ва даволашнинг юқори самарали замонавий усуллари ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

¹World Health Organization website, 2019., <http://www.who.int/healthinfostatistics>

²Fumio Imazeki et. al., 2022

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 16 майдаги ПҚ 243-сон «2022 - 2025 йилларда айрим долзарб вирусли инфекциялар тарқалишига қарши курашиш чора-тадбирларини такомиллаштириш бўйича» ва 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Ҳозирги даврда жаҳон миқёсида вирус этиологияли ЖЦ ривожланишини башоратлашнинг иммуногенетик мезонлари ва вирусга қарши даволашнинг қуйидаги устувор йўналишларида жумладан, сурункали гепатитларни эрта ташхислаш, клиник кечиши ва касалликнинг оқибатини аниқлаш, жигар фибрози келиб чиқиши хавф омилларини аниқлаш, сурункали вирусли жигар касалликларини ташхислашда биокимёвий ва иммунологик маркерларини аниқлаш, ЖЦда даволаш тактикасини танлаш ва замонавий иммунотерапия усулини клиник амалиётга жорий этиш, фармакогенетик терапия амалиётини тадбиқ қилиш ва шу билан беморларни ҳаёт сифатини яхшилаш, молекуляр-генетик ташхислаш ва даволаш усуллари танлашга бўлган ёндашувларни такомиллаштириш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.

Организмда иммун омиллар HBV ва HCV инфекциясининг кечишида муҳим аҳамиятга эга бўлиб, цитокинлар яллиғланиш жараёнида асосий ўрин тутadi. Сурункали вирусли гепатитларда цитокин иммун тизими бошқарилишининг бузилиши кузатилиб, яллиғланиш олди цитокинларининг ортиши ва жигар тўқимасининг персистик яллиғланиши кузатилади. Сурункали HBV инфекциясининг мавжудлиги, вирусларнинг доимий репликациясига сабаб бўлади ва жигар тўқимасининг зарарланиши ҳамда ЖЦ авж олишига олиб келади.

Хитой олимларидан Li X. ва ҳаммуаллифларнинг илмий ишларида (2016) сурункали гепатит В инфекциясида ва ЖЦда цитокинларнинг ўзгариши чуқур ўрганилган. Хитой олимларидан Jian Ge ва ҳаммуаллифлар томонидан (2015) хитой аҳолиси орасида IL-17A G197A гени ҳамда IL-17F A7488G гени полиморфизмининг HBV этиологияли ЖЦ ривожланишида аҳамияти ўрганилган. Ушбу илмий тадқиқотда IL-17A G197A (rs2275913) генининг AA генотиби GG генотипига нисбатан ЖЦ ривожланишининг хавфини оширувчи эканлиги аниқланди. Шунингдек, ушбу генотипнинг А аллели ташувчиларда, G аллелини ташувчиларга нисбатан ЖЦ ривожланиш хавфи юқори эканлиги аниқланган. Хитойлик олим Jin ва ҳаммуаллифлар (2014) ўз илмий

тадқиқотларида IL-10-592 A/C гени полиморфизми жигар циррози ривожланиш хавфини ошириши мумкинлигини аниқлаган. Бир қатор илмий тадқиқотларда HBV ва HCV этиологияли жигар циррозининг авж олишида IL 17 А цитокининг аҳамияти ўрганилган (Раquissi F.C. 2017 ва ҳаммуаллифлар). Олимларнинг илмий изланишларида HBV этиологияли ЖЦ билан хасталанганлар қон зардобиди IL-17 миқдори сурункали гепатит В беморларга нисбатан сезиларли ортганлиги аниқланган ва IL-17 цитокинининг ЖЦ ривожланишида муҳим аҳамиятга эга эканлиги ўрганилган (Du W.J. ва ҳаммуаллифлар 2013).

Илмий адабиётларда яллиғланишга қарши цитокинларнинг ортиши кўрсатилган бўлса, баъзи илмий изланишларда уларнинг камайиши аниқланган (Масалова О.В. ҳаммуаллифлар, 2010; Yu G.U. et al., 2012; Пермакова К.Ю. ҳаммуаллифлар, 2015).

Республикамизда жигар циррозига оид муаммоларга бағишланган кўпгина илмий тадқиқотлар ўтказилган. Жумладан, Эгамова И.Н. (2019) жигар циррозини ташхислаш, клиник кечиши хусусиятларини таҳлил қилиб, касаллик белгиларини эрта аниқлаш мезонлари ва дифференциал даволаш тизимини такомиллаштириш масалаларини ёритган. Нурбоев Ф.Э. (2018) сурункали жигар касалликларида фармакотерапия ва гепатопротекторлар фармакоэпидемиологияси тўғрисида илмий тадқиқот олиб борган.

Цитокинларнинг гепатоцитлар апоптозидаги ўрни бир қатор илмий изланишларда ўрганилган, бироқ жигар фибрози ва циррози ривожланишида ирсий омиллар билан боғлиқлиги тўлиқ ўрганилмаган (PashaHetal., 2013; Левданский О.Д. ва ҳаммуаллифлар, 2016). Кўплаб илмий тадқиқотларда сурункали вирусли гепатитларда организмда иммун жавобнинг шаклланишида ген тизими ва вирусларга қарши даволаш самарадорлиги ўрганилишига қарамай, жуда кам сонли генлар полиморфизми тўғрисида ишончли маълумот олинган.

Илмий изланишларда турлича натижалар келтирилган бўлиб, улар бир қатор омилларга, яъни беморларнинг таққослаш гуруҳига, даволаш схемасига ва беморларнинг этник келиб чиқишига боғлиқ ҳисобланади. Таъкидлаш лозимки, сурункали вирусли гепатит билан хасталанганларда нуклеотид тизимига боғлиқ ҳолда шахсга йўналтирилган ёндашув ва вирусларга қарши даволаш самарадорлиги тўғрисида илмий изланиш жуда кам.

Ҳозирги вақтда геном бўйича ассоциация тадқиқотларида (GWAS) патофизиологик механизмларни тушунтириш билан бирга, сурункали гепатит В ва С ни даволашда муҳим аҳамиятга эга булган генетик вариантларни ўрганмоқда. 2009-2010 йилларда геном бўйича ассоциация GWAS тадқиқотларида IL-28B (rs12979860) генининг нуклеотид полиморфизми ва вирусларга қарши даволаш ўртасида боғлиқлик ҳақида илмий тадқиқот ўтказилган (Thomas D.L. ва б., 2009; Rauch A. ва б., 2010; Новицкий В.В. ва б., 2011; Худайберганова Д.М. ва б., 2014). Ушбу диссертация тадқиқоти организмда сурункали вирусли гепатитларнинг ЖЦга ўтишида яллиғланиш жараёнини иммунопатогенези қонуниятлари ва ирсий механизмларнинг иммун жавобда аҳамияти, ҳамда беморларнинг ирсий хусусиятларига боғлиқ бўлган

вирусларга қарши даволаш самарадорлигини ўрганишга йўналтирилган.

Илмий тадқиқотнинг долзарблиги, ушбу соҳада мақсадга йўналтирилган чуқур тадқиқот ўтказишни белгилайди, ҳамда касаллик патогенезининг иммунологик ва генетик механизмларининг фундаментал моҳиятини тушунишга ёрдам беради. Шунга асосланиб, беморларни даволаш ва профилактик чораларини ишлаб чиқиш, башорат қилиш, оптималлаштириш ва даволаш самарадорлигини ошириш лозим.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № 012000260-сонли «Юқумли ва ижтимоий аҳамиятга эга юқумли бўлмаган касалликларнинг олдини олиш, диагностика қилиш ва даволашнинг илғор технологияларини ишлаб чиқиш» (2021-2025 й.) лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади вирусга қарши даволаш самарадорлигини ошириш мақсадида вирус этиологияли жигар циррозининг молекуляр-генетик диагностикасини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

Самарқанд вилояти ҳудудида яшовчиларда вирус этиологияли жигар циррозининг кечиш хусусиятларини ўрганиш;

гепатит В ва С вируслари келтириб чиқараган жигар циррозида IL-17A ва IL-10 цитокинларини ишлаб чиқарилишини баҳолаш;

ўзбек популяциясида HBV, HCV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда IL-17A гени полиморф локуси генотиплари ва аллеллари частоталарининг тақсимланишини ўрганиш;

вирусга қарши дори воситаларига фармакологик жавобнинг ўзгарувчанлиги билан боғлиқ фармакогенетик белгиларни аниқлаш ва шахснинг генетик хусусиятларидан келиб чиқиб, вирус этиологияли жигар циррозини ташхислаш ва даволашнинг янги схемаларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти сифатида 2021-2024 йилларда Самарқанд Давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси терапия бўлими, Самарқанд вилоят юқумли касалликлар шифохонаси Гепатология бўлимида даволанган сурункали вирусли гепатит В ва С оқибатида юзага келган жигар циррози билан назоратда бўлган 100 нафар беморлар ва 95 нафар амалий соғлом шахслар олинди.

Тадқиқот предмети сифатида беморлар веноз қони ва зардобини гематологик, биокимёвий ва иммуногенетик тадқиқотлар учун олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий, инструментал, иммуногенетик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги:

Самарқанд вилоятида вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда касалликнинг жадаллашувига ва вирусга қарши даволаш самарадорлигига таъсир этувчи касаллик кечишининг ҳудудий хусусиятлари (беморлар орасида аёлларнинг устунлиги, ЖЦнинг ўрта оғир даражаси) аниқланган;

илк бор сурункали гепатит В ва С вируслари келтириб чиқарган жигар циррозида уларнинг патогенетик ўрнини баҳолаш ва касалликнинг кечишини тахмин қилиш имконини берувчи IL-17A ва IL-10 цитокинлари ҳосил бўлишининг миқдорий ва сифат хусусиятлари ўрганилган;

илк бор вирус этиологияли жигар циррози билан хасталанганларда касаллик оғирлигининг генетик предикторлари исботланган. IL-17 A G197A (rs2275913) гени полиморф локуси генотиплари ва аллеллари частотаси тақсимотининг таҳлили ўтказилган;

вирус этиологияли жигар циррозини даволашда индивидуал ёндашув зарурлигини тасдиқловчи, замонавий вирусларга қарши дори воситаларининг самарадорлигига таъсир қилувчи фармакогенетик кўрсаткичлар аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Илк бор HBV ва HCV этиологияли жигар циррозини башоратлаш ва фиброз босқичларини аниқлашнинг янги ёндашувлари ишлаб чиқилган;

илк бор HBV ва HCV этиологияли жигар циррози билан хасталанганларда жигар циррозлари ривожланишида иммунитетнинг яллиғланишга хос IL-17A ва IL-10 цитокинлари ҳосил бўлишининг миқдорий ва сифат хусусиятлари аниқланган, бу уларнинг патогенетик ўрнини баҳолаш ва касалликнинг кечишини тахмин қилиш имконини берган;

илк бор HBV ва HCV этиологияли жигар циррози билан беморларда жигар циррозлари ривожланишида IL-17 A (G-197A) генларининг (rs 2275913) полиморф вариантлари аллел ва генотиплари учраши даражасини аниқлаш асосланган;

илк бор HBV ва HCV этиологияли жигар циррози билан хасталанганларни вирусга қарши дифференциал даволаш фармакогенетикага асосланган тактикаси ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, умумклиник, инструментал, биокимёвий, иммуногенетик ва статистик тадқиқот усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотнинг илмий аҳамияти илк бор вирус этиологияли жигар циррозининг кечишига таъсир этувчи молекуляр-генетик омилларнинг комплекс таҳлили ўтказилганлиги, касалликнинг патогенезини чуқурроқ тушуниш имконини бериши, IL-17A ва IL-10 цитокинларининг ишлаб чиқарилиш хусусиятларини аниқланганлиги, уларнинг яллиғланиш ва фибротик жараёнлардаги ўрни очиб берилганлиги, ЖЦ билан беморларда IL-17A генининг полиморф локуси генотипи ва аллелларининг тақсимланиши ўрганилганлиги, касалликнинг оғирлиги даражасида ва даволанишга жавоб беришда генетик предикторларни аниқлашга ёрдам бериши, замонавий

вирусларга қарши дори воситаларига индивидуал сезгирлик билан боғлиқ фармакогенетик белгилар аниқланганлиги, натижада индивидуаллаштирилган даволаш учун янги имкониятларни очиб бериши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти вирус этиологияли жигар циррози ташхисоти учун молекуляр-генетик мезонларни ишлаб чиқилганлиги, беморларни касалликнинг салбий кечиши хавфи бўйича гуруҳлаш ва даволаш услубини индивидуаллаштириш имконини берганлиги, муҳим цитокинларнинг миқдори ва генетик белгиларини таҳлил қилиш асосида вирусларга қарши даво самарадорлигини таъминловчи даволаш схемалари таклиф этилганлиги орқали даво сифатини ошириши, асоратларнинг ривожланиш эҳтимолини камайтириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Вирус этиологияли жигар циррозининг жадаллашувида ирсий омилларнинг аҳамияти ва вирусга қарши даволаш самарадорлиги ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: Самарқанд вилоятида вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда касалликнинг жадаллашувига ва вирусга қарши даволаш самарадорлигига таъсир этувчи касаллик кечишининг ҳудудий хусусиятлари (беморлар орасида аёлларнинг устунлиги, ЖЦнинг ўрта оғир даражаси) аниқланганлиги соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Жиззах вилояти Юқумли касалликлар шифохонасининг Гепатология бўлими (2024 йил 23 июлдаги 20-сонли буйруқ) ва Сирдарё вилояти Юқумли касалликлар шифохонасининг Гепатология бўлими (2024 йил 23 августдаги 53-сонли буйруқ) амалиётига жорий этилган. Ижтимоий самарадорлиги: жигар циррози кечиши ташхисотининг яхшиланиши туфайли аҳоли ўртасида ногиронлик ва ўлим даражасини пасайтириш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшиланиши ҳамда вирусли гепатитлар тарқалишини камайтириш имконини берди. Иқтисодий самарадорлик: эрта ташхис қўйиш ва асоратларини олдини олиш туфайли беморларнинг шифохонага ётқизиши сони камайди, ҳамда интенсив даволаш учун ҳаражатларнинг камайиши орқали соғлиқни сақлаш тизимига молиявий харажатлар пасайди. Хулоса: жигар циррози кечишининг ҳудудий хусусиятларини аниқлаш, беморларнинг касалхонага ётқизишлар сонини йилига 10% га камайтирди. Ҳар бир бемор учун касалхонага ётқизиш сонини қисқартириш ҳисобига потенциал тежамкорлик 750 000 сўмни ташкил қилди.

иккинчи илмий янгилик: илк бор сурункали гепатит В ва С вируслари келтириб чиқарган жигар циррозида уларнинг патогенетик ўрнини баҳолаш ва касалликнинг кечишини тахмин қилиш имконини берувчи IL-17A ва IL-10 цитокинлари ҳосил бўлишининг миқдорий ва сифат хусусиятлари ўрганилганлиги Жиззах вилояти Юқумли касалликлар шифохонаси Гепатология бўлими бўйича 23.07.2024 йилдаги 20-сонли ва Сирдарё вилояти Юқумли касалликлар шифохонаси Гепатология бўлими бўйича 23.08.2024 йилдаги 53-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2025 йил 8

апрелдаги 000078-сон маълумотномаси). Ижтимоий самарадорлиги: цитокин профилини ҳисобга олган ҳолда даволаш жараёнини оптималлаштириш туфайли вирусга қарши даволаш самарадорлиги ошди, шунингдек асоратлар сони камайди ва беморларнинг ҳаёт сифати яхшиланди. Иқтисодий самарадорлик: Узоқ муддатли симптоматик даволанишга бўлган эҳтиёжнинг камайиши, меҳнатга лаёқатсиз кунлар сонининг қисқариши ва беморларни реабилитация қилишга сарфланган харажатларни камайтириш орқали умумий тиббий ва ижтимоий харажатларнинг камайишига эришилган. IL-17A ва IL-10 цитокинларини ўрганиш туфайли оғир ҳолатларнинг учраши 5% га камайди ва касалликнинг оқибати яхшиланди. Жигар циррозининг оғир ҳолатлари камайиши ҳисобига ҳар бир бемор учун потенциал тежамкорлик йилига 750 000 сўмни ташкил этди. Хулоса: IL-17A ва IL-10 цитокинларни ўрганиш натижасида гепатит В ва С вируслари келтириб чиқарган жигар циррозида уларнинг миқдори сезиларли даражада ўзгарганлиги аниқланди, бу уларнинг касаллик патогенезида асосий ўрин тутишини кўрсатди.

учинчи илмий янгилик: илк бор вирус этиологияли жигар циррози билан хасталанганларда касаллик оғирлигининг генетик предикторлари исботланганлиги, IL-17 A G197A (rs2275913) гени полиморф локуси генотиплари ва аллеллари частотаси тақсимотининг таҳлили ўтказилганлиги асосида «Вирус этиологияли жигар циррозининг жадаллашувида ирсий омилларнинг аҳамияти ва вирусга қарши даволаш самарадорлиги» мавзусидаги услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (СамДТУ экстртперт кенгаши 21.02.2024 йил 28- сонли баённомаси) ва тасдиқланган. Мазкур услубий тавсиянома Жиззах вилояти Юқумли касалликлар шифохонаси Гепатология бўлими бўйича 23.07.2024 йилдаги 20-сонли ва Сирдарё вилояти Юқумли касалликлар шифохонаси Гепатология бўлими бўйича 23.08.2024 йилдаги 53-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (ССВ ҳузуридаги ИТКнинг 2025 йил 8 апрелдаги 000078-сон маълумотномаси). Ижтимоий самарадорлиги: генетик тестлаш жигар циррозининг салбий кечиш хавфи юқори бўлган беморларни аниқлашга ҳамда эрта тиббий аралашув ва даволашга индивидуал ёндашувни амалга ошириш имконини берди. Иқтисодий самарадорлик: самарасиз даволашга сарфланган харажатларни камайтириш ва асоратларни (жигар етишмовчилиги ва гепатоцеллюляр карцинома каби) олдини олиш туфайли соғлиқни сақлаш тизими ва ижтимоий соҳада молиявий харажатларнинг камайишига эришилди. IL-17A полиморфизмининг генетик таҳлили – беморларнинг 15%да даволашнинг самарасизлигини олдини олади. Касалликнинг ривожланишини эрта прогнозлаш ҳисобига ҳар бир бемор учун потенциал тежамкорлик йилига 1 200 000 сўмни ташкил этади. Хулоса: IL-17A гени полиморф локусининг генотипи ва аллеллари частоталари бўйича ўтказилган таҳлиллар натижасида маълум генетик вариантлар ва цирроз жараёнининг оғирлиги ўртасидаги боғлиқлик мавжудлигини, ҳамда касалликнинг салбий кечишига мойиллигини аниқлаш имконини берди.

тўртинчи илмий янгилик: вирус этиологияли жигар циррозини даволашда индивидуал ёндашув зарурлигини тасдиқловчи, замонавий

вирусларга қарши дори воситаларининг самарадорлигига таъсир қилувчи фармакогенетик кўрсаткичлар аниқланганлиги Жиззах вилояти Юқумли касалликлар шифохонаси Гепатология бўлими бўйича 23.07.2024 йилдаги 20-сонли ва Сирдарё вилояти Юқумли касалликлар шифохонаси Гепатология бўлими бўйича 23.08.2024 йилдаги 53-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. Ижтимоий самарадорлиги: медикаментоз даволашнинг индивидуаллаштирилган танлови туфайли дори воситасининг ножўя таъсири камайишига эришилади, беморнинг даволанишга тўлиқ жалб қилинганлиги ва даволаш муваффақиятини оширади, касалликнинг прогнозини яхшилайти. Иқтисодий самарадорлик: вирусга қарши даволанишни оптималлаштириш туфайли самарасиз дори воситаларига сарфланадиган харажатлардан воз кечиш, ҳамда асоратларни даволаш учун сарфланган харажатларни камайтиришга ва беморларнинг вақтинча меҳнатга лаёқатсизлиги билан боғлиқ иқтисодий йўқотишларни қисқартиришга ёрдам берди. Индивидуаллаштирилган даволаш учун фармакогенетик белгиларни аниқлаш харажатларни 20% га камайтирди ва даво чораларини оптималлаштирди. Шахсийлаштирилган даволаниш туфайли ҳар бир бемор учун потенциал тежамкорлик йилига 1 600 000 сўмни ташкил қилади. Хулоса: замонавий вирусларга қарши дори воситаларининг самарадорлигига таъсир қилувчи фармакогенетик кўрсаткичлар аниқланди, бу вирус этиологияли жигар циррозини даволашда индивидуал ёндашув зарурлигини тасдиқлайди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та илмий-амалий конференцияларда, жумладан 1 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертациянинг мавзуси бўйича 21 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан тасдиқланган, фалсафа доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, 8 таси Республика ва 2 таси хорижий журналида чоп этилган, 4 та тезис чоп этилган, 2 та услубий тавсияномалар нашр этирилган, 5 та ЭҲМ дастур яратилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 100 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объект ва предметлари ифодаланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «HBV ва HCV вирус этиологияли жигар циррозининг эпидемиологияси, диагностикаси ва муаммолар ечимидаги замонавий қарашлар (адабиётлар шарҳи)» деб номланган биринчи бобида замонавий илмий адабиёт манбаларининг таҳлилий шарҳи келтирилган, унда ўрганилаётган муаммо бўйича масаланинг ҳозирги ҳолати ҳақидаги фикрлар таҳлил қилинган. Муаммоларнинг замонавий тасвири таҳлил қилинган ҳолда, вирусли жигар циррозлари ривожланишини, иммуногенетик мезонлари ва вирусга қарши даволашнинг клиник, лаборатория ва иммунологик асосларига замонавий қарашлар келтирилган, шунингдек, ушбу муаммонинг ечилмаган жиҳатлари аниқланган.

Диссертациянинг «Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва фойдаланилган тадқиқот усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари тавсифланган. Ушбу боб диссертациянинг асосини ташкил этган, тадқиқотлар келтирилган ва дастлабки тадқиқотлардан мантиқан давомийлиги сифатида олинган.

Ушбу тадқиқот 2021-2024 йилларда Самарқанд Давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси терапия бўлими, Самарқанд вилоят юқумли касалликлар клиник шифохонаси гепатология бўлимида бажарилган. HBV ва HCV вирус этиологияли жигар циррози (ЖЦ) билан хасталанган 100 нафар беморлар кузатув остида бўлди. Илмий тадқиқотга киритилган текширилган беморларнинг ёши 31 ёшдан 66 ёшгача бўлди ва ўртача $47,68 \pm 1,15$ ёшни ташкил этди. ЖЦ мавжуд беморларнинг аксарияти аёллар бўлиб, улар 71 нафар (71%), эркаклар эса 29 нафар (29 %) кишини ташкил этди. Асосий гуруҳдаги жами беморлар ЖЦ клиник ташхиси бўйича 2 гуруҳга бўлинди. 1 гуруҳга HBV этиологияли ЖЦ билан хасталанган 58 та (58 %) бемор, иккинчи гуруҳга 42 та беморни (42 %) ташкил этди.

Беморларнинг барчаси Чайлд-Пью синфлари бўйича баҳоланиб, HBV этиологияли ЖЦ 58 нафар ва HCV этиологияли ЖЦ 42 нафар беморни қамраб олди. HBV этиологияли ЖЦ билан беморларнинг 5 (8,6%) нафари – Чайлд-Пью бўйича А синф, беморларнинг 47 (81%) нафари В синф, 6 (10,4%) нафари С синф аниқланди. HCV этиологияли ЖЦ билан хасталанганларнинг 9 (21,4%) нафарида Чайлд-Пью бўйича А синф, 28 (66,7%) беморда В синф аниқланди, 5 (11,9%) нафар беморда ЖЦ Чайлд-Пью бўйича С синф аниқланди. HBV ва HCV этиологияли ЖЦ беморлар аксарият қисми, яъни 47 (81 %) ва 28 (66,7 %) нафари Чайлд-Пью бўйича В синфга тўғри келди (1-жадвал).

1-жадвал

Беморларнинг жигар циррози Чайльд-Пью бўйича синфларга тақсимланиши:

Чайлд-Пью бўйича синфи	ЖЦ этиологик таснифи	
	HBV ЖЦ	HCV ЖЦ
А	5 (8,6%)	9 (21,4%)

В	47 (81%)	28 (66,7%)
С	6 (10,4%)	5 (11,9%)

ЖЦ билан касалланган беморларни комплекс текшириш умумий қабул қилинган лаборатор ва инструментал ташхисот усуллари ўз ичига олган: беморлар органлари ва тизимларини клиник текшириш, умумий клиник қон ва сийдик таҳлиллари, биокимёвий қон таҳлили, вирусли гепатитлар маркерларига қонни ИФТ усулида текшириш, HBV, HCV вируслари генетик материални сифатий ва миқдорий баҳолаш учун ПЗР ёрдамида қонни текшириш, HCVни генотиплаш, цитокин ҳолатини ўрганиш (IL17 A, IL10), ЖЦ билан касалланган беморларда IL17 A G179 A (rs2275913) генларнинг ягона нуклеотид полиморфизмларини (ЯНП) молекуляр-генетик аниқлаш, портал тизим томирларининг доплерографияси билан қорин бўшлиғи органларининг ультратовуш текшируви ўтказилди.

Олинган маълумотларга Pentium-IV шахсий компютерида статистик қайта ишлаш учун амалий дастурлар пакетига эга «Microsoft Excel» 2013 дастурий пакети ёрдамида “Маълумотлар таҳлили”, “Тавсифий статистика” бўлими билан қайта ишланди. Олинган маълумотларни статистик қайта ишлаш қуйидаги параметрларни ҳисоблаш орқали олиб борилди: Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қийматини (М), стандарт оғиш (G), ўртача стандарт хато (m), нисбий қийматларни (частота%) ҳисоблашда вариатцион параметрик ва параметрик бўлмаган статистика усуллари қўлланилди. ўртача қийматларни таққослашда олинган ўлчовларнинг статистик аҳамияти тақсимотнинг нормаллигини текширишда хатолик эҳтимолини (P) ҳисоблаш билан Студент мезони (t) билан аниқланди. Муҳимлик даражаси $P < 0,05$ статистик аҳамиятга эга узгаришлар сифатида қабул қилинди.

Диссертациянинг «**HBV ва HCV вирус этиологияли жигар циррози билан хасталанганларда тадқиқот натижалари**» деб номланган учинчи бобида жигар циррози билан касалланган беморларнинг комплекс клиник, лаборатор, инструментал текшириш натижалари келтирилган.

Тадқиқотда вирус этиологияли ЖЦ ташхиси қўйилган 100 нафар бемор қамраб олинди, уларнинг 71 (71%) нафари аёл жинсида ва 29 (29 %) нафари эркак жинсига мансуб. Беморларнинг кўп қисми аёл жинсига тўғри келди. Беморларни ЖССТ нинг ёш бўйича таснифига кўра таҳлил қилинганда: эркакларнинг аксарият қисми 11 нафари 30-39 ёш гуруҳида, аёлларнинг 23 нафари 40-49 ёш гуруҳида эди. Эркакларнинг ўртача ёши $40,7 \pm 1,59$ ёш, аёлларнинг ўртача ёши $48,4 \pm 2,16$ тўғри келади.

Илмий тадқиқотимизда қатнашган беморларда асосан қуйидаги шикоятлар кўп учради, яъни ўнг қовурға ёйи остида оғрик, терининг қичиши, умумий дармонсизлик, иштаханнинг пасайиши, кўнгил айниши кузатилди (2-жадвал).

**Жигар циррози этиологик таснифи бўйича беморларнинг
шикоятлари:**

Шикоятлари	HBV ЖЦ	HCV ЖЦ	P
Умумий дармонсизлик	47 (81 %)	34 (80,9%)	P>0,05
Бош оғриғи	33 (56,9%)	15 (35,7%) ^{**}	P<0,01
Кўнгил айланиши	35 (60,3%)	31 (73,8%)	P>0,05
Иштаҳанинг пасайиши	48 (82,7%)	35 (83,3%)	P>0,05
Ўнг қовурға ёйи остида оғриқ	56 (96,5%)	36 (85,7%)	P>0,05
Таъсирчанлик	21 (36,2 %)	17 (40,5%)	P>0,05
Хотира пасайиши	16 (27,6%)	8 (19%)	P>0,05
Милк қонаши ва бурундан қон кетиши	17 (29,3 %)	9 (21,4%)	P>0,05
Тери қичиши	56 (96,5%)	36 (85,7%)	P>0,05

*Изоҳ: * - Гуруҳлар орасида статистик ишончли фарклар даражаси (*-P<0,05; **-P<0,01; ***- P<0,001).*

HBV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларнинг асосий шикоятларидан: 56 (96,5%) беморда ўнг қовурға ёйи остида оғриқ, 56 (96,5%) ҳолатда терининг қичиши, 48 (82,7%) иштаҳанинг пасайиши, 47 (81 %) умумий дармонсизлик, 35 (60,3 %) кўнгил айланиши, 33 (56,9%) ҳолатда бош оғриғи кузатилди. Ушбу беморларда юқоридаги шикоятлардан ташқари 21 (36,2 %) нафар беморда таъсирчанлик, 16 (27,6%) ҳолатда хотиранинг пасайиши ва 17 (29,3 %) нафар беморда милкнинг қонаши ва бурундан қон кетиши шикоятлари кузатилди. HCV вирус этиологияли ЖЦ билан беморларда 36 (85,7%) ўнг қовурға ёйи остида оғриқ, 36 (85,7%) тери қичиши, 35 (83,3%) иштаҳанинг пасайиши, 34 (80,9%) умумий дармонсизлик, 31 (73,8%) кўнгил айланиши, 17 (40,5%) ҳолатда таъсирчанлик, 15 (35,7%) бош оғриғи кузатилди. Бундан ташқари беморларда 9 (21,4%) милк қонаши ва

бурундан қон кетиши, 8 (19%) хотиранинг пасайиши кузатилди. Ушбу шикоятларнинг мавжудлиги касалликнинг оғирлик даражаси ва клиник лаборатор, инструментал диагностик кўрсаткичларнинг ўзгаришига узвий боғлиқдир.

HBV ЖЦ билан хасталанганларда даволанишгача цитокинлар ҳолати хусусиятлари таҳлил этилганда вирусли гепатит В (HBV) сурункали инфекцияни чакирувчи инфекцион омил бўлиб, беморларни турли даражада зарарланишига олиб келади. Бемор организмнинг вирусларга қарши иммун жавоб реакцияси иммун тизимда ўзгаришлар бўлишига олиб келади ва жигар дисфункцияси ва тўқималарнинг шикастланиши билан кечади. Яллиғланиш олди цитокинлари вирусли инфекция ривожланишининг эрта босқичларида муҳим аҳамиятга эга бўлиб, специфик иммун жавоб реакциясининг эффектор босқичида иштирок этади ва шунинг учун иммунологик тадқиқотнинг биринчи босқичида HBV ЖЦ беморларда қон зардобиди IL-17A миқдори аниқланди (3-жадвал).

3-жадвал

HBV этиологияли жигар циррози билан беморларда IL-17 A нинг қон зардобидаги миқдори

Кўрсаткич	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Назорат гуруҳи, n=28				
IL-17A	17,59±1,35	17,45 [12,12; 23,60]	5,9	31,4
HBV этиологияли ЖЦ, n=40				
IL-17A	114,56±6,10***	106,50 [80,92; 152,85]	56,9	183,2

*Изоҳ: * - назорат гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда ишончли фарқ (* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$). Me – медиана, Q1 (процентил) – 25%, Q3 (процентил) – 75%.*

Тадқиқотда олинган натижаларга кўра, IL-17A нинг қон зардобидаги миқдори текширилган беморларда ишончли даражада ошган. Олинган маълумотларни таҳлил қилганимизда IL-17A яллиғланиш олди цитокининг иммунологик ўзгариши 6,5 баробар ошган бўлиб, ўртача 114,56±6,10 пг/мл миқдорда натижа аниқланди. Индивидуал ўзгариши 56,9 дан 183,2 пг/млни ташкил этиб, назорат гуруҳида бу кўрсаткич 17,59±1,35 пг/мл ($p<0,001$) ни ташкил этди.

IL-10 турли иммун функцияларни, яъни антиген презентациясини, цитокин ишлаб чиқариш, макрофаглар фаоллашуви ва антиген специфик Т-хужайралар пролиферациясини ингибирлайди. IL-10 антиген

презентацияловчи хужайраларнинг функцияларига қаршилиқ қилади, яъни антигенспецифик Т-хужайралар пролиферациясини пасайтиради.

HBV этиологияли ЖЦ билан беморларнинг қон зардобиди ИЛ-10 миқдори кўрсаткичлари 4- жадвалда келтирилган.

4-жадвал

HBV этиологияли ЖЦ билан беморларнинг қон зардобиди ИЛ-10 миқдори кўрсаткичлари

Кўрсаткич	$M \pm m$, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Назорат гуруҳи, n=28				
IL-10	11,28±0,46	10,70 [9,47; 13,12]	7,7	17,1
HBV ЖЦ, n=40				
IL-10	43,74±1,54***	41,9 [35,85; 51,55]	28,7	59,9

Изоҳ: * - назорат гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда ишончли фарқ (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$). Me – медиана, Q1 (процентил) – 25%, Q3 (процентил) – 75%.

Илмий тадқиқотимизда олинган натижаларга кўра, IL-10 миқдорининг 3,8 марта сезиларли даражада ошган қийматни аниқланиб, ўртача кўрсаткич $43,74 \pm 1,54$ пг/мл, индивидуал ўзгариш диапазони 28,70 дан 59,90 пг / мл гача, назорат гуруҳида бу кўрсаткич $11,28 \pm 0,46$ пг / мл ни ташкил этди ($p < 0,001$).

HCV этиологияли жигар циррози билан хасталанганларда даволашга қадар цитокин статусининг ўзгариши хусусиятлари ўрганилганда беморларда ва соғлом кишиларда аниқланган таҳлил натижаларига кўра IL-17A миқдорида сезиларли фарқлар аниқланди (5- жадвал).

5-жадвал

HCV ЖЦ билан хасталанганларда қон зардобиди интерлейкин -17 A миқдори кўрсаткичлари

Кўрсаткич	$M \pm m$, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Назорат гуруҳи, n=28				
IL-17A	17,59±1,35	17,45 [12,12; 23,60]	5,9	31,4
HCV этиологияли ЖЦ, n=32				
IL-17A	96,61±3,53***	96,75 [82,52; 110,35]	59,8	137,3

Изоҳ: * - назорат гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда ишончли фарқ. (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$). Me – медиана, Q1(процентил) – 25%, Q3 (процентил) – 75%.

Олинган натижаларнинг 5-жадвалдаги таҳлилига асосан, деярли 5,5 баробар сезиларли даражада ошган қийматлар аниқланди. HCV этиологияли ЖЦ беморларда IL-17 Анинг зардобдаги миқдори ўртача $96,61 \pm 3,53$ пг/мл ни ташкил этди, индивидуал диапазон 59,8 дан 137,8 пг / мл гача бўлиб, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич $17,59 \pm 1,35$ пг / мл ни ташкил этди ($p < 0,001$).

6-жадвал

HCV этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда Интерлейкин-10 миқдори

Кўрсаткич	$M \pm m$, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, Пг/мл
Назорат гуруҳи, n=28				
IL-10	$11,28 \pm 0,46$	10,70 [9,47; 13,12]	7,7	17,1
HCV ЖЦ, n=32				
IL-10	$37,05 \pm 1,34^{***}$	37,25 [31,15; 42,0]	21,9	49,1

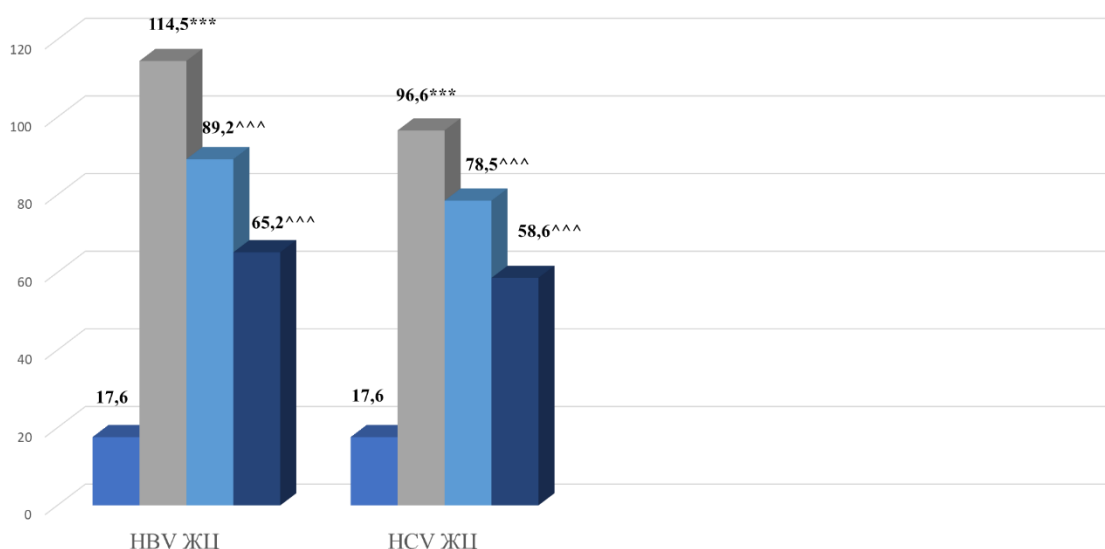
Изоҳ: * - назорат гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда ишончли фарқ.
(* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$). Me – медиана, Q1(процентил) – 25%, Q3 (процентил) – 75%.

6-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра HCV этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда яллиғланишга қарши цитокини IL-10 нинг қон зардобдаги миқдори назорат гуруҳидагиларга нисбатан 3,3 баробар юқори миқдори аниқланди. IL-10 цитокинининг беморларда қон зардобдаги миқдори ўртача $37,05 \pm 1,34$ пг/мл ни ташкил этди, индивидуал диапазон 21,9 дан 49,1 пг / мл гача бўлиб, назорат гуруҳида бу кўрсаткич қарама-қарши равишда $11,28 \pm 0,46$ пг / мл ни ташкил этди ($p < 0,001$).

Бизнинг илмий тадқиқотимиздаги олинган маълумотларга асосан, яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорининг ўзгаришида вируслар организмнинг иммун жавоб реакциясини кучайтиришга қодир. Бу ўз навбатида иммунологик функцияларнинг номутаносиблиги, яъни IL-17A ва IL-10 гиперсекрецияси билан намоён бўладиган иккиламчи иммунитет танқислигининг ривожланишига олиб келади.

HBV ва HCV этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда ВКДдан кейин цитокинлар миқдорининг қиёсий ўзгариши таҳлил этилганда касалликнинг турли даврларида даволаш самарадорлигини инобатга олиб, цитокинлар ҳолатини ўрганиш - диагностика сифатини оширишда, касалликнинг кечиши ва оқибатларини баҳолашда, ҳамда даволашнинг патогенетик ёндашувларини ишлаб чиқиш ва иммун жавоб реакциясини коррекциялашда янги дори воситаларини ишлаб чиқишда долзарб ҳисобланади. Беморлар гуруҳидан

HBV ЖЦ да – стандарт бўйича вирусларга қарши даво воситалари - Тенофовир 300 мг ва Энтекавир 0,5 мг 1 маҳал суткада ва HCV ЖЦда - Софосбувир 400 мг ва Даклатасвир 60 мг суткада ичишга тавсия этилди. Вирусларга қарши даволашдан кейинг таҳлил натижаларига кўра HBV этиологияли ЖЦ ва HCV этиологияли ЖЦ билан ҳасталанганларнинг баъзиларида даволанишнинг 12 ҳафтасида мусбат динамика кузатилди.



■ НАЗОРАТ ГУРУҲ ■ Даволашгача ■ 12 ҳафталик ВҚД кейин ■ 24 ҳафталик ВҚД кейин

Изоҳ: * - назорат гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда ишончли фарқ.

(* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$); ^ - даволашга қадар мос гуруҳ

маълумотларини таққослаганда ишончли (^ - $P < 0,05$, ^^ - $P < 0,01$, ^^^ - $P < 0,001$).

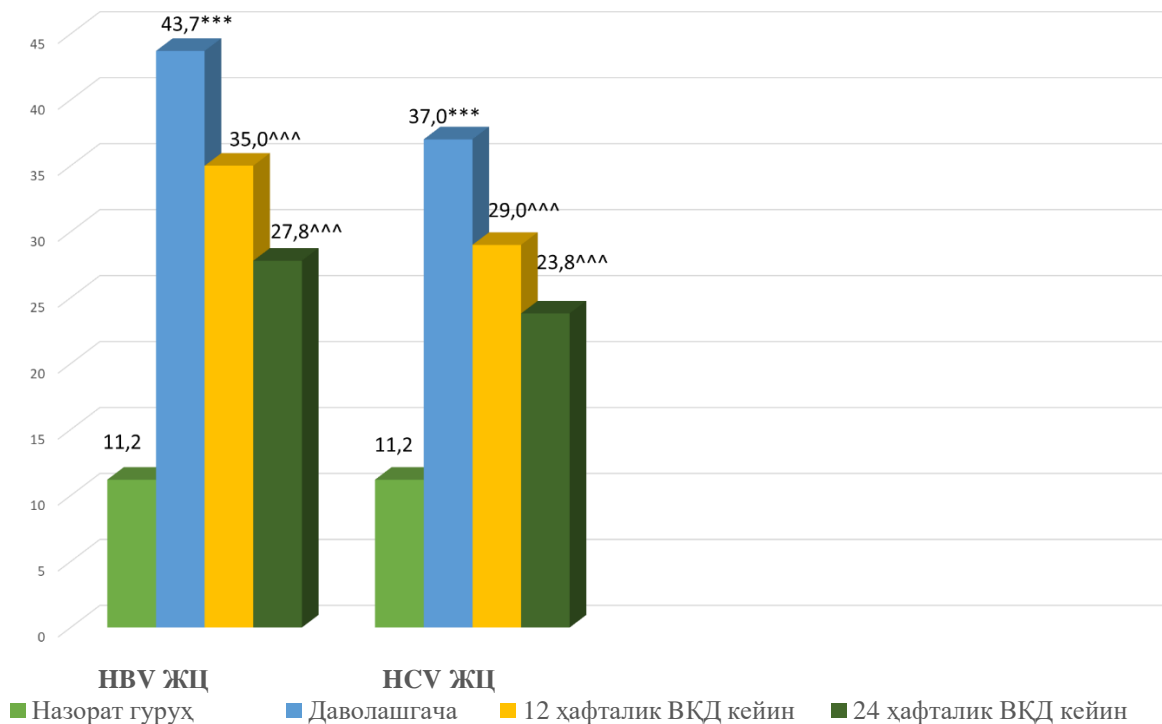
1- расм. Қон зардобидаги IL-17A миқдорининг беморларда вирусларга қарши давогача ва даволашдан сўнг турли даврларда ўзгариши.

Беморларда қон зардобида IL-17A миқдорининг 12 ҳафталик ВҚДдан кейин ўзгаришида HBV этиологияли ЖЦ билан ҳасталанганларда 57,5% (23) беморда, HCV этиологияли ЖЦ билан ҳасталанганларда 53,1% (17) беморда мусбат динамика кузатилди. Олинган натижаларга кўра даволашнинг 12 ҳафтасида HBV этиологияли ЖЦ билан ҳасталанганларда IL-17A ҳосил бўлиши 29,1% га пасайди ва ўртача $89,25 \pm 2,69$ пг/мл ($p < 0,001$) ни ташкил этди. HCV этиологияли ЖЦ билан ҳасталанганларда 43 %га пасайди, ўртача $78,54 \pm 2,36$ пг/мл ($p < 0,001$) ни ташкил этди ва бу кўрсаткич вирусларга қарши даволашга қадар олинган кўрсаткичларга нисбатан юқори ишончли ҳисобланади (HBV- $114,56 \pm 6,10$ пг/мл, HCV- $96,61 \pm 3,53$ пг/мл).

Бирок, HBV этиологияли ЖЦ беморларнинг 15 тасида (37,5%) ва HCV ЖЦ беморларнинг 13 тасида (40,6%) ўрганилаётган яллиғланиш олди цитокинининг миқдори динамикада 12 ҳафтадан кўпроқ вақт ўтгач сезиларли пасайди, лекин эрта вирусологик жавоб шубҳали эди.

HBV ЖЦ беморлар гуруҳида IL-10 миқдори 43,05% га пасайди, ўртача

қиймати $65,25 \pm 2,26$ пг/мл ($P < 0,001$) ташкил этди. HCV этиологияли ЖЦ беморларда 39,2% га пасайди, ўртача қиймати $58,67 \pm 2,60$ пг/млни ($p < 0,001$) ташкил этди ва бу кўрсаткичлар вирусларга қарши даволашгача кўрсаткичларни таққослаганда HBV ЖЦ да $114,56 \pm 6,10$ пг/мл, HCV этиологияли ЖЦ да $96,61 \pm 3,53$ пг/млни ташкил этди.



Изоҳ: * - назорат гуруҳ маълумотлари билан таққослаганда ишончли фарқ.
 (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$); ^ - даволашга қадар мос гуруҳ маълумотларини таққослаганда ишончли (^ - $P < 0,05$, ^^ - $P < 0,01$, ^^ - $P < 0,001$).

2-расм. Беморлар гуруҳида қон зардобида IL-10 миқдорининг вирусларга қарши давогача ва даволашдан кейин турли даврларда ўзгаришининг таҳлили.

Беморларда 12 ҳафталик вирусларга қарши даволашдан сўнг қон зардобида IL-10 миқдорини таҳлилини ўрганишда HBV этиологияли ЖЦ да яллиғланиш олди цитокинининг ҳосил бўлиши 19,9% га пасайди, ўртача $35,03 \pm 1,8$ пг/млни ташкил этди ($p < 0,001$). HCV этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда IL-10 миқдори 21,7% пасайди, ўртача $29,02 \pm 1,12$ пг/млни ташкил қилди ($p < 0,001$). Олинган натижалар ВҚДга қадар олинган кўрсаткичларга нисбатан HBV- $43,74 \pm 1,54$ пг/мл, HCV- $37,05 \pm 1,34$ пг/мл ишончли ҳисобланади. (2-расм).

HBV этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда IL-10 миқдори 12 ҳафтадан ортиқ ВҚД қабул қилган беморлар гуруҳида 31,8%га пасайди, ўртача қиймати $27,82 \pm 0,94$ пг/млни ($p < 0,001$) ташкил этди. HCV этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда 35,8 % га пасайди, ўртача кўрсаткич $23,79 \pm 1,03$ пг/млни ($p < 0,001$) ташкил этди. Бу кўрсаткичлар ВҚД бошланишидан олдинги кўрсаткичлар билан таққослаганда HBV ЖЦда $43,74 \pm 1,54$ пг/мл, HCV ЖЦда $37,05 \pm 1,34$ пг/млни ташкил этди. Ўтказилган илмий тадқиқотда

олинган натижалар шуни кўрсатадики, ВКД муолажаларига ижобий жавоб билан IL-17A ва IL-10 миқдори даволанишнинг 12 ҳафтасида ижобий динамикани кўрсатди.

Диссертациянинг « **HBV ва HCV вирус этиологияли жигар циррози билан хасталанганларда IL-17A G-197A гени полиморфизмининг вирусларга қарши даволашда ўрни**» деб номланган тўртинчи бобида ўзбек аҳолисида IL-17A гени rs2275913 полиморфизми ва сурункали HBV инфекцияси билан ЖЦ орасидаги боғлиқлик ўрганилди. Диссертациянинг ушбу бобида биз IL-17A генининг турли хил аллел вариантлари бўлган беморларда бевосита таъсир қилувчи вирусга қарши восита софосбувир/даклатасвир билан сурункали HCV инфекцияси учун вирусларга қарши даволаш самарадорлигини ўргандик.

7-жадвал

HBV жигар циррози билан беморларда IL-17A G-197A гени генотиплари частотасининг тақсимланиши

Генотип	Беморлар, n=40, (%)	Назорат гуруҳи, n=95, (%)	χ^2	OR (95% CI)
GG	22 (55,00)	70 (73,68)	4,527 (p<0,05)	0,202 >0,437> 0,945
GA	16 (40,00)	22 (23,16)	3,948 (p>0,05)	1,002 >2,212> 4.884
AA	2 (5,00)	3 (3,16)	0,268 (p>0,05)	1,583>0,275> 9,118

Изоҳ: χ^2 – Пирсон бўйича ишончлилик кўрсаткичи; OR – нисбий хавф.

Илмий тадқиқотда олинган маълумотларга кўра гетерозигота генотипи GA (40,00% беморлар гуруҳида ва 23,16% назорат гуруҳида аниқланди; OR = 1,019; 95%CI: 1,727 >1,019>2,927; $\chi^2=3,948$. Ўз ўрнида генотип GG муҳим ижобий маркер сифатида қайд этилди. GG генотипинг беморлар билан назорат гуруҳи орасида қиёсий таҳлил ўтказилганда, сезиларли даражада фарқ аниқланди (7-жадвал). (55,0% беморларда ва 73,7% назорат гуруҳида; OR = 0,550; 95%CI: 0,746 >0,550> 1,013; $\chi^2=4,527$ (p=0,034)).

Тадқиқодимизда ўзбек популяциясида rs2275913 полиморфизми ва цирроз билан сурункали HCV инфекцияси ўртасидаги боғлиқликни ўргандик (8-жадвал).

8-жадвал

HCV жигар циррози билан беморларда IL-17A G-197A гени генотиплари частотасининг тақсимланиши

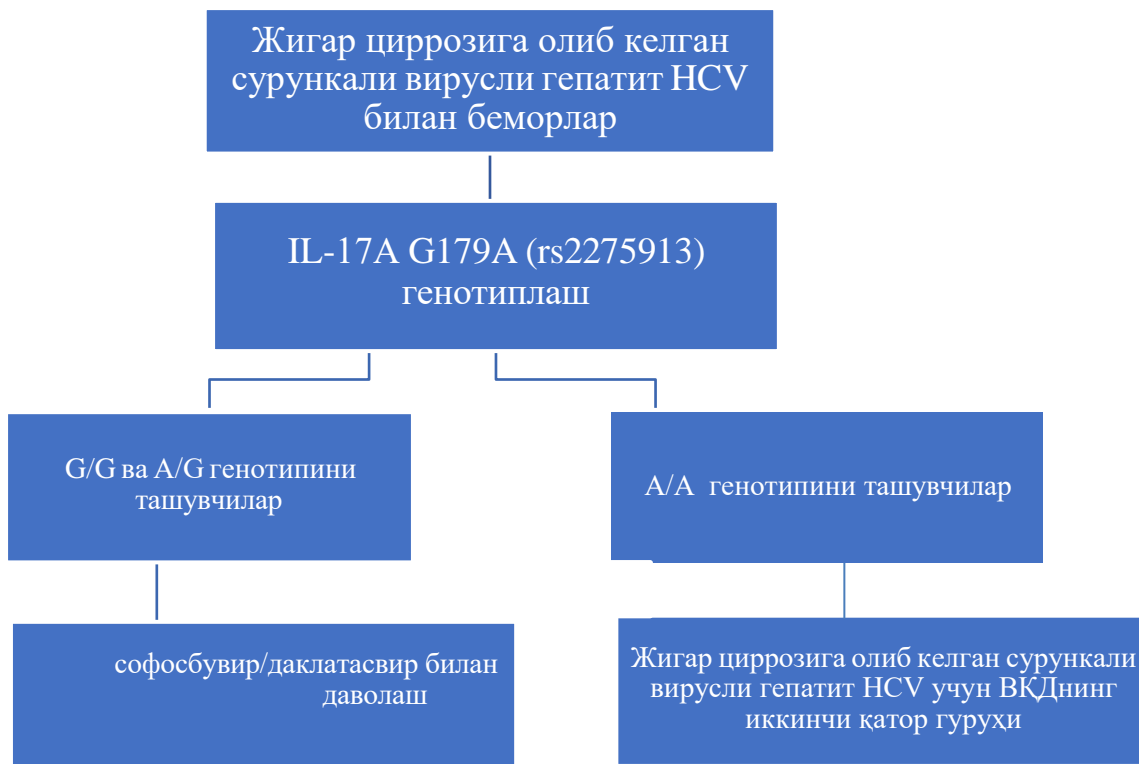
Генотип	Беморлар, n=32, (%)	Назорат гурух, n =95,(%)	χ^2	OR (95% CI)
GG	19 (59,38)	70 (73,68)	2.337 (p=0.126299)	0.225 >0.522> 1.21
GA	12 (37,50)	22 (23,16)	2.512 (p=0.113015)	0.843 >1.991> 4.704
AA	1 (3,13)	3 (3,16)	0 (p=1)	0.099 >0.989> 9.862

Изоҳ: χ^2 – Пирсон бўйича ишончлилик кўрсаткичи; OR – нисбий ҳавф.

Илмий ишда олинган маълумотларнинг 8-жадвалда келтирилган натижаларига кўра: HCV вирус этиологияли ЖЦ билан хасталанганларда IL-17A G-197A (rs2275913) гени полиморфизмининг генотипик вариантларининг учраш частотасида сезиларли фарқ аниқланмади.

Илмий тадқиқотда олинган маълумотларга кўра гетерозигота генотипи GA (37,50% беморлар гуруҳида ва 23,16% назорат гуруҳида аниқланди; OR = 1,991; 95%CI:0,843>1,991> 4,704; χ^2 =2,512. Ўз ўрнида генотип GG муҳим ижобий маркер сифатида қайд этилди. GG геноти 59,38 % беморларда ва 73,68 % назорат гуруҳида; OR = 0,522; 95%CI: 0,225 >0,522> 1,21; χ^2 =2,337.

Жигар циррозига олиб келадиган сурункали вирусли гепатит С (HCV) диагностикаси ва даволаш учун биз ишлаб чиққан схема бўйича, аниқ ташхис қўйиш, касалликнинг босқичини аниқлаш ва энг самарали терапияни танлашга қаратилган бир неча босқичларни ўз ичига олган жараёндир. Даволашнинг асосий мақсади вируснинг репликациясини пасайтириш, циррознинг авж олишини олдини олиш ва асоратларни минималлаштиришга қаратилган. Ҳозирги вақтда даволаш стандартида вирусга қарши бевосита таъсир қилувчи дори воситалар (DAA), софосбувир ва даклатасвир бўлиб, улар сурункали HCV билан оғриган беморларнинг аксариятига, ҳамда жигар циррози билан беморларга тавсия қилинади.



2-расм. HCV вирус этиологияли жигар циррози диагностикаси ва даволаш схемаси.

Даволашнинг муҳим қисми терапия самарадорлигини мониторингидир. Беморлар инфекциянинг қанчалик яхши пасайганлигини аниқлаш учун мунтазам равишда вирусли юклама тестини аниқланади. Барқарор вирусологик жавобни (Sustained Virologic Response — SVR) тасдиқлаш учун HCV РНКни 12 ҳафталик даволаш тугаганидан кейин аниқланади.

Маълум генларнинг генотипланиши ўрганиш, хусусан, IL-17A G179A гени (rs2275913) муҳим ҳисобланади. Ушбу генетик полиморфизм ВҚДга таъсир қилиши мумкин. G/G ва A/G генотипларини ташиш: ушбу генотипларга эга бўлган HCV биринчи генотиби билан касалланган беморларда барқарор вирусологик жавоб кузатилади. A/A генотипини ташиш HCV этиологияли цирроз билан оғриган беморларда ВҚД натижаларининг салбий оқибатларнинг башоратчиси ҳисобланади. A/A генотипини ташувчиларда, гразопревир, пибрентасвир, ледипасвир каби бевосита вирусларга қарши препаратларини ёки даволашнинг иккинчи линиядаги бошқа препаратларини қўллаш тавсия этилади.

ХУЛОСА

1. Тадқиқотда Самарқанд вилоятида яшовчи, вирусли этиологияли жигар циррози билан хасталанган беморлар гуруҳида аёлларнинг устунлиги 71% ни, эркеклар эса 29% ни ташкил этди. Вирус HBV этиологияли жигар циррози билан оғриган беморларнинг 81 % Чайлд-Пью шкаласи В синфига, шу жумладан вирус HCV этиологияли жигар циррози билан оғриган беморларнинг 66,7 % В синфига киритилди.

2. HBV этиологияли ЖЦ билан беморлар гуруҳида IL-17A даражаси назорат гуруҳига нисбатан гуруҳида 6,5 марта ва HCV гуруҳида 5,5 баравар ошган бўлиб ($p < 0,001$), бу иммун жавобнинг гиперфаоллигини кўрсатади ва цирроз авж олишининг белгиси бўлиши мумкин. HBV этиологияли ЖЦ беморлар гуруҳида IL-10 даражаси 3,8 марта ошган бўлиб ($p < 0,001$), бу ҳам вирусли жигар циррозида иммунологик бузилишларни тасдиқлайди.

3. IL-17A генининг G179A (rs2275913) полиморф локуси аллеллари ва генотипларининг частоталари таҳлили шуни кўрсатдики, А аллели ва гетерозигота GA генотиби HBV этиологияли ЖЦ нинг салбий кечиши билан боғлиқ ҳисобланади ($p = 0,044$ ва $p = 0,046933$ мос равишда). Аксинча, G аллели ва GG генотиби касалликнинг протектив белгиси ҳисобланади.

4. Вирус HCV этиологияли жигар циррози билан беморларда IL-17A G179A (rs2275913) генини генотиплаш шуни кўрсатдики, G/G ва A/G генотипларини ташиш даволашга барқарор вирусологик жавоб беришнинг юқори эҳтимоли билан боғлиқ бўлиб, A/A генотипини ташувчиларда эса Софосбувир/Даклатасвир каби бевосита вирусларга қарши дори воситалари билан даволашга салбий натижани башорат қилади. G/G ва A/G генотипларининг ташувчилари ушбу даволашга барқарор вирусологик жавоб эҳтимоли юқори, A/A генотипини ташувчиларда эса иккинчи қатор дори воситаларидан фойдаланишни талаб қилади.

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

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ШОДИЕВА ГУЛЗОДА РАБИМКУЛОВНА

**ВКЛАД ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ
ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ И ПРОГНОЗ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**

14.00.05 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО
МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Самарканд – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2021.1.PhD/Tib1823.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском Университете.

Аннотация диссертации размещен на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) на веб-странице Научного совета (www.urgfiltma.uz) и информационно-образовательном портале «Ziynet».

Научный руководитель:

Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Нурбаев Фармон Эргашович
доктор медицинских наук, доцент

Рустамова Мамлакат Тулабаевна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Андижанский медицинский институт

Защита диссертации состоится на заседании ученого совета за номером Ph.D.04/30.09.2020.Тиб.123.01 в Ургенчском филиале Ташкентской медицинской академии “___” _____ 2025 года в _____. (Адрес: 220100, Хорезмская область, Ургенчский район, улица Аль-Хорезми, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84, e-mail: ttaurgfil@umail.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован под номером ____). Адрес: 220100, Хорезмская область, Ургенчский район, улица Аль-Хорезми, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84), e-mail: ttaurgfil@umail.uz.

Аннотация диссертации распространен “___” _____ 2025 года. (протокол реестра за № _____ от “___” _____ 2025 года).

Р.Ю. Рузубаев

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

З.Ф. Джуманиязова

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, кандидат медицинских наук, доцент

Р.Б. Абдуллаев

Председатель научного семинара при учёном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация к диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации.

В последние годы вирусные гепатиты В и С и их последствия стали важной медицинской и социальной проблемой во всем мире. Заболевание отличается тяжелым течением, снижением качества жизни больных и увеличением смертности. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в 2019 году «...58 млн человек имели хронический гепатит С и 296 млн человек хронический гепатит В. Распространение заболевания приходится на населения, проживающего в Азиатско-Тихоокеанском регионе. Ежегодно около 700 000 человек умирают от цирроза печени (ЦП) и рака в исходе хронического вирусного гепатита С (ВГС)»¹. «...у 15-30% больных исход болезни заканчивается выздоровлением больного, а у 70-85% больных развивается хроническая инфекция, приводящая к умеренным гистологическим изменениям печени»². Развитие цирроза печени и высокая смертность больных хроническими вирусными гепатитами В, С формами, в свою очередь, требуют раннего выявления морфологических изменений в печени, проведения молекулярно-генетических исследований и разработки лечебных мероприятий. Во всем мире особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на раннюю диагностику цирроза печени вирусной этиологии, профилактику осложнений заболевания, оптимизацию методов лечения и профилактики. В связи с этим факторы риска возникновения и развития цирроза печени вирусной HBV, HCV-этиологии, уровень цитокинов иммунной системы у больных, молекулярно-генетический полиморфизм различных генов цитокинов, ранняя диагностика фиброза печени, реализация фармакогенетических лечебных мер являются одними из актуальных проблем, стоящих перед специалистами.

В нашей стране реализуется комплекс мероприятий, направленных на профилактику и раннюю диагностику цирроза печени и его осложнений, вызванных хроническими вирусными гепатитами. В связи с этим в соответствии с семью приоритетами стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы определены такие задачи, как «...повышение качества квалифицированного обслуживания населения в сфере первичной медико-санитарной помощи»³ медицинского обслуживания населения на новый уровень. В настоящее время актуальным является укрепление здоровья населения, прежде всего выявление новых аспектов факторов, влияющих на распространенность и развитие вирусных заболеваний, разработка высокоэффективных современных методов лечения.

¹ WorldHealthOrganizationwebsite, 2019., <http://www.who.int/healthinfostatistics>

² Fumio Imazeki et. al., 2022

³ Указ Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы»

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в указах Президента Республики Узбекистан от 16 мая 2022 года № УП-243 «О совершенствовании мер по борьбе с распространением отдельных острых вирусных инфекций в 2022-2025 годах», и в указах Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», УП-6610 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» а также в других нормативно-правовых документах, принятых в сфере медицины.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики V. «Медицина и фармакология».

В настоящее время в мире ведутся исследования по следующим приоритетным направлениям иммуногенетических критериев прогнозирования развития гепатита С вирусной этиологии и противовирусной терапии, включающим раннюю диагностику хронического гепатита, определение клинического течения и исхода заболевания, выявление факторов риска развития фиброза печени, выявление биохимических и иммунологических маркеров в диагностике хронических вирусных заболеваний печени, выбор тактики лечения гепатита С и внедрение в клиническую практику современных методов иммунотерапии, реализацию фармакогенетической терапии и тем самым улучшение качества жизни пациентов, совершенствование подходов к молекулярно-генетической диагностике и выбору методов лечения.

Степень изученности проблемы. Иммунные факторы организма играют важную роль в течении инфекции HBV и HCV, а цитокины играют ключевую роль в воспалительном процессе. При хронических вирусных гепатитах наблюдается нарушение контроля цитокинового звена иммунной системы, повышение уровня провоспалительных цитокинов и стойкое воспаление печеночной ткани. Наличие хронической инфекции HBV вызывает постоянную репликацию вируса, что приводит к повреждению тканей печени и прогрессированию цирроза. В научной работе китайских ученых Li X. и соавторов (2016) подробно изучены изменения цитокинов при хроническом гепатите В и ЦП. Китайские ученые Jian Ge и соавторы (2015) изучили значение полиморфизма гена IL-17A G197A и гена IL-17F A7488G в развитии ЦП с HBV этиологией среди китайского населения. Это научное исследование показало, что генотип AA гена IL-17A G197A (rs2275913) увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с генотипом GG. Также установлено, что носители аллеля А этого генотипа имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем носители аллеля G.

Китайские ученые Jin и др. (2014) в ходе своих научных исследований обнаружили, что полиморфизм гена IL-10-592 A/C может повышать риск развития цирроза печени. В ряде научных исследований изучено значение цитокина IL 17 A в развитии цирроза печени, с HBV и HCV этиологией (Paquissi F.C. и соавторы 2017). В ходе научных исследований ученых установлено, что количество IL-17 в сыворотке крови больных ЦП HBV-этиологии значительно увеличено по сравнению с больными хроническим гепатитом В, а также изучено важное значение цитокина IL-17 в развитии ЦП (Du W.J. и соавторы 2013).

В одних исследованиях было показано увеличение противовоспалительных цитокинов, а в других, наоборот, снижение (Масалова О.В. с соавт., 2010; Yu G.U. et al., 2012; Пермакова К.Ю. с соавторами., 2015).

В нашей республике проведено много научных исследований посвященных проблемам цирроза печени. В частности, Эгамова И.Н. (2019) осветила особенности диагностики цирроза печени, его клинического течения, а также осветили вопросы совершенствования критериев раннего выявления симптомов заболевания и дифференцированной системы лечения. Нурбоев Ф.Э. (2018) провел научное исследование по фармакотерапии хронических заболеваний печени и фармакоэпидемиологии гепатопротекторов.

Хотя роль цитокинов в апоптозе гепатоцитов изучена во многих исследованиях, взаимосвязь с генетическими факторами в формировании фиброза и цирроза печени недостаточно выяснена (PashaHetal., 2013; Левданский О.Д. с соавт., 2016). Несмотря на множество исследований, посвященных поиску связи генов-кандидатов SNP с формированием иммунного ответа организма при хронических вирусных гепатитах, а также эффективности противовирусной терапии, достоверная информация получена для небольшого числа генов.

Различные исследования показали разные результаты в зависимости от ряда факторов, таких как группа сравнения больных, схема лечения и этническое происхождение больных. Следует отметить, что исследований эффективности персонализированных подходов и противовирусной терапии на основе нуклеотидной последовательности у пациентов с хроническими вирусными гепатитами крайне мало.

В настоящее время исследования ассоциаций по геному (GWAS) наряду с патофизиологическими механизмами изучают генетические варианты, которые важны для лечения хронического гепатита В и С. В 2009–2010 гг. было проведено исследование ассоциаций по геному GWAS с целью изучения связи между полиморфизмом нуклеотида гена IL-28B (rs12979860) и противовирусной терапией (Thomas D.L. и др., 2009; Rauch A. и др., 2010; Новицкий В.В. и др., 2011; Худайберганова Д.М. и др., 2014). Исследование данной диссертации направлено на изучение закономерностей иммунопатогенеза воспалительного процесса в организме при переходе хронических вирусных гепатитов в цирроз печени и значения генетических

механизмов в иммунном ответе, а также эффективности противовирусного лечения в зависимости от генетических особенностей больных.

Актуальность научных исследований обуславливает целенаправленность проведения углубленных исследований в данной области, способствует пониманию фундаментальной природы иммунологических и генетических механизмов патогенеза заболеваний. Исходя из этого, необходимо разрабатывать, прогнозировать, оптимизировать и повышать эффективность лечебно-профилактических мероприятий для больных.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского университета № 012000260 «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения инфекционных и социально значимых неинфекционных заболеваний» (2021-2025 гг.).

Целью исследования совершенствование молекулярно-генетической диагностики циррозов печени вирусной этиологии с целью повышения эффективности противовирусной терапии.

Задачи исследования:

изучить особенности течения циррозов печени вирусной этиологии у проживающих в Самаркандской области;

оценить продукцию цитокинов IL-17A и IL-10 при циррозе печени, вызванном вирусами гепатита В и гепатита С;

изучить распределение генотипов и частот аллелей полиморфного локуса гена IL-17A у больных циррозом печени HBV и HCV этиологией в узбекской популяции;

выявить фармакогенетические маркеры, связанные с изменчивостью фармакологического ответа на противовирусные препараты и разработать новые схемы диагностики и лечения цирроза печени вирусной этиологии с учетом генетических особенностей индивидуума.

Объектом исследования явились 100 больных циррозом печени, обусловленным хроническими вирусными гепатитами В и С, находившихся на лечении в терапевтическом отделении многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета и гепатологическом отделении Самаркандской областной инфекционной больницы в 2021-2024 годах, и 95 практически здоровых лиц.

Предметом исследования явились венозная кровь и сыворотка крови пациентов для гематологических, биохимических, иммуногенетических исследований.

Методы исследования: В исследовании использовались общеклинические, биохимические, инструментальные, иммуногенетические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Определены региональные особенности течения заболевания (преобладание женщин среди пациентов, средняя степень тяжести цирроза

печени), влияющие на прогрессирование заболевания и эффективность противовирусной терапии у пациентов циррозом печени вирусной этиологии в Самаркандской области;

впервые изучены количественные и качественные характеристики продукции цитокинов IL-17A и IL-10 при циррозе печени, вызванном вирусами хронического гепатита В и С, что дало возможность оценить их патогенетическую роль и прогнозировать течение заболевания;

впервые доказаны генетические предикторы тяжести заболевания у пациентов циррозом печени вирусной этиологии. Проведён анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса гена IL-17 A (G-197A) (rs 2275913) у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии, что позволило выявить генетические предикторы тяжести заболевания;

выявлены фармакогенетические показатели, влияющие на эффективность современных противовирусных средств, что подтверждает необходимость индивидуального подхода к терапии цирроза печени вирусной этиологии.

Практические результаты исследования:

Впервые разработаны новые подходы к прогнозированию цирроза печени HBV- и HCV- этиологии и определению стадий фиброза;

впервые определены количественные и качественные характеристики продукции иммуновоспалительных цитокинов IL-17A и IL -10 при развитии цирроза печени у пациентов циррозом печени HBV- и HCV-этиологии, что позволило оценить их патогенетическую роль и прогнозировать течение заболевания;

впервые установлен уровень встречаемости полиморфных вариантов аллелей и генотипов гена IL-17 A (G-197A) (rs 2275913) при развитии цирроза печени у пациентов циррозом печени HBV- и HCV- этиологии;

впервые разработана на основе фармакогенетики тактика дифференциального противовирусного лечения пациентов циррозом печени HBV- и HCV- этиологии.

Достоверность результатов исследования подтверждена подходами и методами, использованными в работе, соответствием теоретических данных полученным результатам, методологической корректностью проведенных исследований, достаточным количеством пациентов, обработкой с использованием общеклинических, инструментальных, биохимических, иммуногенетических и статистических методов исследования, а также утверждением полученных выводов и результатов уполномоченными структурами, сравнением результатов исследований с международными и отечественными данными.

Научная и практическая значимость исследования. Научная значимость исследования заключается в том, что впервые проведён комплексный анализ молекулярно-генетических факторов, влияющих на течение циррозов печени вирусной этиологии, что позволяет глубже понять патогенез заболевания, определить особенности продукции цитокинов IL -17A и IL -10, выявить их роль в воспалительных и фиброзных процессах, изучить

генотип и аллельное распределение полиморфного локуса гена IL -17A у пациентов циррозом печени, с помощью генетических предикторов определить тяжесть заболевания и ответ на лечение, выявить фармакогенетические признаки, связанные с индивидуальной чувствительностью к современным противовирусным препаратам, и, как следствие, открыть новые возможности для индивидуализированного лечения.

Практическая значимость исследования объясняется тем, что разработаны молекулярно-генетические критерии диагностики цирроза печени вирусной этиологии, что позволило группировать пациентов по риску неблагоприятных исходов и индивидуализировать методы лечения, а также предложить схемы лечения, обеспечивающие эффективность противовирусной терапии на основе анализа количества значимых цитокинов и генетических маркеров, что повышает качество лечения и снижает вероятность осложнений.

Внедрение результатов исследования.

На основании полученных научных результатов по изучению значения наследственных факторов в прогрессировании цирроза печени вирусной этиологии и эффективности противовирусной терапии:

первая научная новизна: определенные региональные особенности течения заболевания (преобладание женщин среди больных, средняя степень тяжести цирроза печени), влияющие на прогрессирование заболевания и эффективность противовирусной терапии у пациентов циррозом печени вирусной этиологии Самаркандской области, внедрены в практику здравоохранения, в том числе в гепатологическое отделение Джизакской областной инфекционной больницы (приказ № 20 от 23 июля 2024 года) и гепатологическое отделение Сырдарьинской областной инфекционной больницы (приказ № 53 от 23 августа 2024 года). Социальная эффективность: улучшение диагностики цирроза печени позволило снизить уровень инвалидизации и смертности среди населения, улучшить качество жизни пациентов и уменьшить распространение вирусных гепатитов. Экономическая эффективность: снижение количества госпитализаций больных за счет ранней диагностики и профилактики осложнений, а также уменьшение финансовых затрат системы здравоохранения за счет сокращения расходов на интенсивную терапию. Заключение: определение региональных особенностей цирроза печени, позволило снизить количество госпитализаций на 10% в год. Потенциальная экономия за счет снижения количества госпитализаций на каждого больного составила 750 000 сум.

вторая научная новизна: впервые изученные количественные и качественные характеристики продукции цитокинов IL -17A и IL -10 при циррозе печени, вызванном вирусами хронического гепатита В и С, позволяющие оценить их патогенетическую роль и прогнозировать течение заболевания внедрены в практику гепатологического отделения Джизакской областной инфекционной больницы приказом №20 от 23.07.2024 г. и гепатологического отделения Сырдарьинской областной инфекционной больницы приказом №53 от 23.08.2024 г. (справка №000078 от 8 апреля 2025

года научно-технического совета при Министерстве здравоохранения). Социальная эффективность: за счет оптимизации лечебного процесса с учетом цитокинового профиля повысилась эффективность противовирусной терапии, снизилось количество осложнений и улучшилось качество жизни пациентов. Экономическая эффективность: достигнуто снижение общих медицинских и социальных затрат за счет снижения потребности в длительном симптоматическом лечении, сокращения количества дней нетрудоспособности, снижения расходов на реабилитацию пациентов. За счет изучения цитокинов IL -17A и IL -10 на 5% снизилась частота тяжелых случаев и улучшились исходы заболевания. Потенциальная экономия на одного пациента за счет снижения тяжелых случаев цирроза печени составила 750 000 сум в год. Заключение: В результате изучения цитокинов IL -17A и IL -10 установлено, что их уровни существенно изменялись при циррозе печени, вызванном вирусами гепатита В и С, что свидетельствовало об их ключевой роли в патогенезе заболевания.

третья научная новизна: впервые на основании данных о генетических предикторе тяжести заболевания у больных циррозом печени вирусной этиологии, анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса гена IL-17 A G197A (rs2275913) разработаны и утверждены методические рекомендации по теме «Значение наследственных факторов в прогрессировании течения цирроза печени вирусной этиологии и эффективности противовирусного лечения» (протокол № 28 от 21.02.2024 г. экспертного совета СамГМУ). Данные методические рекомендации внедрены в практику гепатологического отделения Джизакской областной инфекционной больницы приказом №20 от 23.07.2024 г. и гепатологического отделения Сырдарьинской областной инфекционной больницы приказом №53 от 23.08.2024 г. (справка №000078 от 8 апреля 2025 года научно-технического совета при Министерстве здравоохранения). Социальная эффективность: генетическое тестирование позволило выявить пациентов с высоким риском развития цирроза печени и реализовать индивидуальный подход к раннему медицинскому вмешательству и лечению. Экономическая эффективность: сокращены финансовые затраты в системе здравоохранения и социальной сфере за счет сокращения расходов на неэффективное лечение и профилактики осложнений (таких как печеночная недостаточность и гепатоцеллюлярная карцинома). Генетический анализ полиморфизма гена IL-17A предотвращает неэффективность лечения у 15% пациентов. Потенциальная экономия для каждого пациента за счет раннего прогнозирования прогрессирования заболевания составляет 1 200 000 сум в год. Заключение: В результате анализа частот аллелей и генотипов локуса полиморфизма гена IL-17A удалось определить наличие взаимосвязи между определенными генетическими вариантами и тяжестью течения цирротического процесса, а также предрасположенностью к негативному течению заболевания.

четвертая научная новизна: выявленные фармакогенетические показатели, влияющие на эффективность современных противовирусных

препаратов, подтверждающие необходимость индивидуального подхода в лечении цирроза печени вирусной этиологии, внедрены в практику отделения гепатологии Джизакской областной инфекционной больницы приказом №20 от 23.07.2024 г. и отделения гепатологии Сырдарьинской областной инфекционной больницы приказом №53 от 23.08.2024 г. Социальная эффективность: за счет индивидуализированного подбора лекарственной терапии снижаются побочные эффекты препарата, повышается полная вовлеченность пациента в лечение и успешность лечения, улучшается прогноз заболевания. Экономическая эффективность: за счет оптимизации противовирусной терапии удалось избежать трат на неэффективные препараты, а также сократить расходы на лечение осложнений и снизить экономические потери, связанные с временной нетрудоспособностью пациентов. Выявление фармакогенетических маркеров для индивидуализированного лечения позволило сократить расходы на 20% и оптимизировать лечебные мероприятия. Потенциальная экономия для каждого пациента за счет персонализированного лечения составляет 1 600 000 сум в год. Заключение: выявлены фармакогенетические показатели, влияющие на эффективность современных противовирусных препаратов, что подтверждает необходимость индивидуального подхода в лечении цирроза печени вирусной этиологии.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены на 3 научно-практических конференциях, в том числе, 1 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 21 научных работ, из которых 10 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 8 в республиканских и 2 в зарубежных изданиях, опубликовано 4 тезиса, опубликовано 2 методические рекомендации, создано 5 ЭВМ программы.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 100 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе «Современные подходы к эпидемиологии, диагностике и решению проблем цирроза печени HBV и HCV этиологии (обзор литературы)» диссертации приводится обзор литературы, в котором проанализированы представления о современном состоянии вопроса по изучаемой проблеме. Проанализирована современная картина проблем, касающихся клинико-лабораторных и иммуногенетических исследований, а также проанализированы нерешенные аспекты этой проблемы.

Во второй главе «Общая характеристика обследованных больных и использованных методов исследования» диссертации описаны клинические, молекулярно-генетические, иммунологические методы исследования, которые были использованы в работе. Описан и охарактеризован материал исследования, представлена статистическая обработка результатов.

Данное исследование проводилось в 2021-2024 годах на базе кафедры терапии многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета и отделения гепатологии Самаркандской областной клинической инфекционной больницы. Под наблюдением находились 100 пациентов с циррозом печени HBV и HCV вирусной этиологией. Возраст обследованных больных, вошедших в исследование колебался от 31 до 66 лет и в среднем составил $47,68 \pm 1,15$ года. Подавляющее большинство больных ЦП вирусной этиологии, являлись лицами женского пола 71 человек (71%), мужчины составили 29 человек (29%). Все пациенты основной группы были разделены на 2 группы в зависимости от клинического диагноза ЦП. В 1-ю группу вошли 58 (58%) пациенты с ЦП HBV этиологии, во 2-ю группу 42 (42%) пациенты с ЦП HCV этиологии.

Все пациенты были оценены в соответствии с классификацией Чайлда-Пью, включая 58 пациентов ЦП с HBV этиологией и 42 пациента с HCV этиологией. У 5 (8,6%) пациентов с циррозом печени HBV этиологии, был класс А по Чайлд-Пью, у 47 (81%) больных класс В, у 6 (10,4%) класс С. Из пациентов ЦП HCV этиологии у 9 (21,4%) был класс А по Чайлд-Пью, у 28 (66,7%) класс В по Чайлд-Пью и у 5 (11,9%) класс С по Чайлд-Пью (табл.1).

Таблица 1

Распределение больных по классам цирроза печени по Чайлд-Пью

Классы по Чайлд-Пью	Этиология ЦП	
	HBV ЦП	HCV ЦП
А	5 (8,6%)	9 (21,4%)
В	47 (81%)	28 (66,7%)
С	6 (10,4%)	5 (11,9%)

Комплексное обследование больных ЦП включало общепринятые лабораторные и инструментальные методы диагностики: клинический осмотр больного по органам и системам, общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование крови на специфические маркеры вирусных гепатитов в ИФА, исследования крови с использованием ПЦР для оценки качественного и количественного содержания генетического материала вирусов HBV, HCV, генотипирование HCV, исследования цитокинового статуса (IL17A, IL10), молекулярно-генетическое исследование больных ЦП по однонуклеотидным полиморфизмам генов, кодирующих IL17 A G179 A (rs2275913), УЗИ органов брюшной полости с доплерографией сосудов портальной системы.

Обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ «Microsoft Excel» 2013 с пакетом приложений для статистической обработки на персональном компьютере Pentium-IV, в разделах «Анализ данных» и «Описательная статистика». Статистическая обработка полученных данных проводилась путем расчета следующих показателей: Для расчета среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения (G), средней стандартной ошибки (m) и относительных значений (частот %) исследуемого показателя использовались параметрические и непараметрические методы статистики. Статистическую значимость полученных измерений при сравнении средних значений определяли путем расчета вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения с использованием критерия Стьюдента (t). Уровень значимости $P < 0,05$ был принят в качестве статистически значимых изменений.

В третьей главе «**Результаты исследования у пациентов с циррозом печени HBV и HCV вирусной этиологии**» диссертации представлены результаты комплексного клинко-лабораторного, инструментального обследования больных циррозом печени.

Согласно поставленным перед исследованием задачам нами было обследовано 100 пациентов с диагнозом ЦП вирусной этиологии. Из них 71 (71%) женщин и 29 (29%) мужчин и большинство пациентов были женского пола. При анализе пациентов по возрастной классификации ВОЗ большинство мужчин (11) находились в возрастной группе 30-39 лет, а 23 женщины (40-49) - в возрастной группе 40-49 лет. Средний возраст мужчин составил $40,7 \pm 1,59$ года, а средний возраст женщин - $48,4 \pm 2,16$ года.

Наиболее распространенными у пациентов, принявших участие в нашем научном исследовании, были следующие субъективные жалобы: тяжесть под правыми ребрами, зуд кожи, общее недомогание, снижение аппетита и тошнота. (Таблица 2).

Таблица 2

**Основные жалобы больных в зависимости от
этиологической структуры цирроза печени**

Жалобы	HBV ЦП	HCV ЦП	P
Общая слабость	47 (81 %)	34 (80,9%)	$p > 0,05$

Головные боли	33 (56,9%)	15 (35,7%)	p<0,01
Тошнота	35 (60,3%)	31 (73,8%)	p>0,05
Снижение аппетита	48 (82,7%)	35 (83,3%)	p>0,05
Тяжесть под правыми ребрами	56 (96,5%)	36 (85,7%)	p>0,05
Раздражительность	21 (36,2 %)	17 (40,5%)	p>0,05
Ухудшение памяти	16 (27,6%)	8 (19%)	p>0,05
Кровоточивость десен, носовое кровотечение	17 (29,3 %)	9 (21,4%)	p>0,05
Кожный зуд	56 (96,5%)	36 (85,7%)	p>0,05

Примечание: * - Уровень статистически значимых различий между группами (*-P<0,05; **-P<0,01; ***- P<0,001)

Основными жалобами пациентов с ЦП HBV этиологии были: боли под правым ребром у 56 (96,5%) пациентов, зуд у 56 (96,5%), потеря аппетита у 48 (82,7%), общее недомогание у 47 (81%), тошнота у 35 (60,3%), головная боль у 33 (56,9%). Среди этих больных, помимо вышеперечисленных жалоб, у 21 (36,2%) пациента были жалобы на раздражительность, у 16 (27,6%) снижение памяти, у 17 (29,3%) жалобы на кровоточивость десен и носовые кровотечения.

У пациентов ЦП HCV вирусной этиологии отмечалась тяжесть под правым ребром у 36 (85,7%), кожный зуд у 36 (85,7%), у 35 боль(83,3%) снижение аппетита, у 34 (80,9%) общее недомогание, у 31 (73,8%) тошнота, у 17 (40,5%) чувствительность, у 15 (35,7%) головные боли. Кроме того, у 9 (21,4%) пациентов наблюдались кровоточивость десен и носовые кровотечения, у 8 (19%) наблюдалось снижение памяти. Наличие этих жалоб зависит от тяжести заболевания и изменений клинико-лабораторных, инструментальных диагностических показателей.

Анализ цитокинового профиля HBV у пациентов с циррозом печени до начала лечения показал, что вирус гепатита В (HBV) является инфекционным агентом, вызывающим хроническую инфекцию и приводящим к различной степени поражения у пациентов. Иммунный ответ пациента на вирусы приводит к изменениям в иммунной системе и сопровождается нарушением функции печени и повреждением тканей. Провоспалительные цитокины имеют важное значение на ранних стадиях вирусной инфекции и участвуют в эффекторной фазе специфического иммунного ответа, в связи с чем на первом этапе иммунологического исследования определялся уровень IL -17A в сыворотке крови больных циррозом печени HBV.

Таблица 3

**Уровень сывороточного интерлейкина – 17А у обследованных
больных с HBV**

Показатель	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Контрольная группа, n=28				
IL-17A	17,59±1,35	17,45 [12,12; 23,60]	5,9	31,4
с ЦП при ВГВ, n=40				
IL-17A	114,56±6,10***	106,50 [80,92; 152,85]	56,9	183,2

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001). Me – медиана, Q1(процентиль) – 25%, Q3 (процентиль) – 75%.

Как видно на табл.3., сывороточная концентрация IL-17A в данной выборке пациентов была достоверно повышенная. Анализ полученных данных установил, что уровень изученного провоспалительного медиатора иммунного ответа был повышен в 6,5 раз со средним значением 114,56±6,10 пг/мл, с индивидуальным размахом от 56,9 до 183,2 пг/мл, по сравнению с показателями контрольной группы 17,59±1,35 пг/мл (P<0,001).

IL-10 ингибирует различные иммунные функции, такие как презентация антигена, продукция цитокинов, активация макрофагов и пролиферация антиген-специфических Т-клеток. Препятствуя костимулирующей функции антигенпрезентирующих клеток, IL-10 снижает пролиферацию антигенспецифических Т-клеток.

Уровни IL-10 в сыворотке больных с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита В, представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Уровень сывороточного интерлейкина – 10 у обследованных
больных с HBV**

Показатель	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Контрольная группа, n=28				
IL-10	11,28±0,46	10,70 [9,47; 13,12]	7,7	17,1
с ЦП при ВГВ, n=40				

IL-10	43,74±1,54***	41,9 [35,85; 51,55]	28,7	59,9
--------------	---------------	------------------------	------	------

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001). Ме – медиана, Q1(процентиль) – 25%, Q3 (процентиль) – 75%.

По результатам наших исследований, выявлено достоверное увеличение количества IL -10 в 3,8 раза, со средним показателем 43,74 ± 1,54 пг/мл, с диапазоном индивидуальных изменений от 28,70 до 59,90 пг/мл, а в контрольной группе это значение составило 11,28 ± 0,46 пг/мл (p<0,001).

Характеристика цитокинового статуса у больных с циррозом печени, вызванным HCV до лечения. В результате проведенного анализа у пациентов с циррозом при HCV и условно здоровых лиц выявлены достоверные различия в содержании исследуемых цитокинов IL-17A (Табл.5).

Таблица 5

Уровень сывороточного интерлейкина – 17А у обследованных больных с циррозом печени HCV этиологии

Показатель	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Контрольная группа, n=28				
IL-17A	17,59±1,35	17,45 [12,12; 23,60]	5,9	31,4
с ЦП при ВГС, n=32				
IL-17A	96,61±3,53***	96,75 [82,52; 110,35]	59,8	137,3

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001). Ме – медиана, Q1(процентиль) – 25%, Q3 (процентиль) – 75%.

Анализ полученных данных, приведенный в табл.5., выявил достоверно повышенные значения почти 5,5 раза. Так сывороточный уровень IL-17A в группе пациентов с HCV в среднем составил 96,61±3,53 пг/мл, с индивидуальным размахом в пределах от 59,8 до 137,8 пг/мл, тогда как в группе контроля данный показатель составил 17,59±1,35 пг/мл (P<0,001).

Таблица 6

**Уровень сывороточного интерлейкина – 10 у обследованных
больных с циррозом печени HCV этиологии**

Показатель	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Контрольная группа, n=28				
IL-10	11,28±0,46	10,70 [9,47; 13,12]	7,7	17,1
с ЦП при ВГС, n=32				
IL-10	37,05±1,34***	37,25 [31,15; 42,0]	21,9	49,1

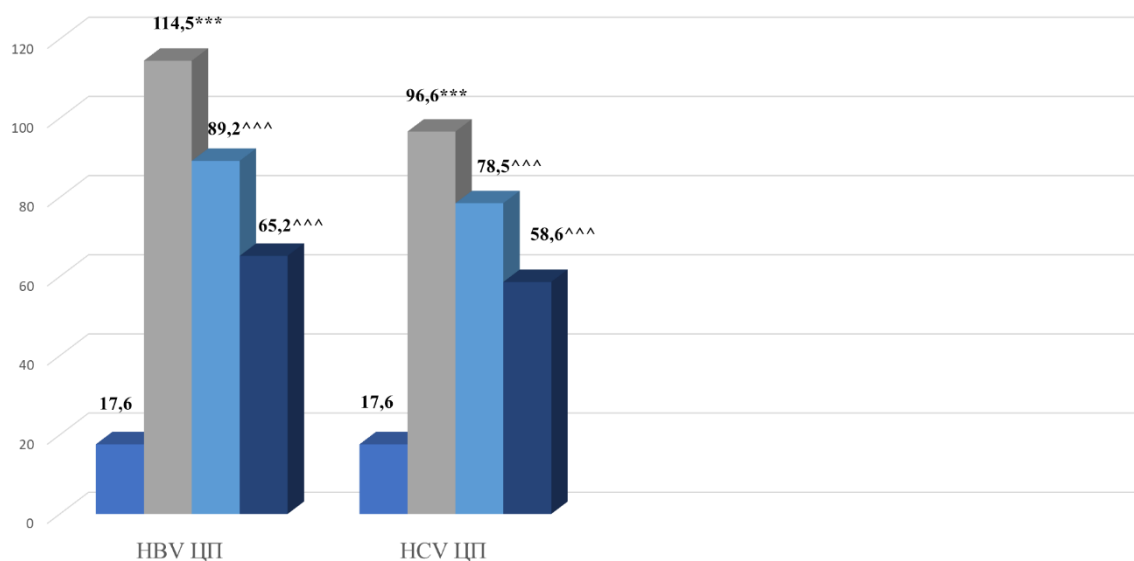
Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы
(* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001). Me – медиана, Q1(процентиль) – 25%, Q3
(процентиль) – 75%.

Как видно на табл.6., оценка сывороточного уровня IL-10 установила, что в группе пациентов с HCV синтез изученного противовоспалительного цитокина был выше контрольных значений почти в 3,3 раза. Так, сывороточная концентрация IL-10 в группе больных в среднем составила 37,05±1,34 пг/мл, с индивидуальным диапазоном от 21,9 до 49,1 пг/мл, против контрольных значений 11,28±0,46 пг/мл (P<0,001).

Согласно данным, полученным в ходе наших научных исследований, вирусы способны усиливать иммунный ответ организма за счет изменения уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Это, в свою очередь, приводит к развитию вторичного иммунодефицита, проявляющегося дисбалансом иммунологических функций, а именно гиперсекрецией IL -17A и IL -10.

При анализе сравнительной динамики уровня цитокинов после ПВТ у больных с этиологией HBV и HCV с учетом эффективности лечения на разных стадиях заболевания изучение состояния цитокинов является актуальным для повышения качества диагностики, оценки течения и последствий заболевания, а также разработки патогенетических подходов к лечению и создания новых препаратов для коррекции иммунного ответа.

Группе пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита В, был рекомендован прием стандартных противовирусных препаратов - Тенофовир 300 мг и Энтекавир 0,5 мг один раз в сутки, а с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С, Софосбувир 400 мг и Даклатасвир 60 мг один раз в сутки. По результатам анализа после противовирусного лечения у части больных циррозом печени HBV этиологии и циррозом печени HCV этиологии в течение 12 недель лечения отмечена положительная динамика.



■ Конт.гр. ■ До лечения ■ После 12 нд ПВТ ■ После 24 нд ПВТ

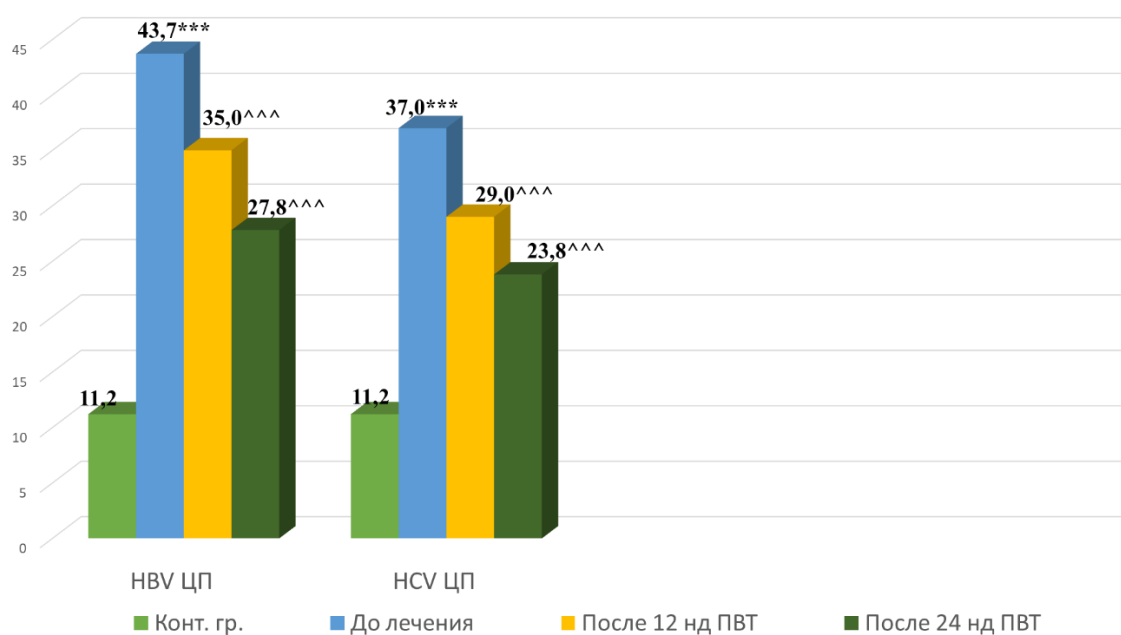
Примечание: * - достоверная разница по сравнению с данными контрольной группы. (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$); ^ - достоверно при сравнении данных с соответствующей группой до лечения (^ - $P < 0,05$, ^^ - $P < 0,01$, ^^^ - $P < 0,001$).

Рисунок 1. Изменения уровня ИЛ -17А в сыворотке у больных до и после противовирусного лечения в разные периоды.

У пациентов с циррозом печени HBV вирусной этиологии, положительная динамика уровня сывороточного ИЛ -17А через 12 недель после ПВТ, наблюдалась у 57,5% (23) пациентов, а с циррозом печени HCV вирусной этиологии, у 53,1% (17). Согласно полученным результатам, через 12 недель лечения продукция ИЛ -17А у больных HBV- ассоциированным гепатитом С снизилась на 29,1% и составила в среднем $89,25 \pm 2,69$ пг/мл ($p < 0,001$). У больных циррозом печени HCV этиологией уровень снизился на 43%, составив в среднем $78,54 \pm 2,36$ пг/мл ($p < 0,001$), что является высокодостоверным по сравнению со значениями, полученными до начала противовирусного лечения (HBV- $114,56 \pm 6,10$ пг/мл, HCV- $96,61 \pm 3,53$ пг/мл).

Однако у 15 (37,5%) больных с циррозом печени HBV-этиологии и 13 (40,6%) пациентов с циррозом печени HCV-этиологии уровень исследуемого провоспалительного цитокина достоверно снизился в течение 12 недель, однако ранний вирусологический ответ оказался сомнительным.

В группе больных с ЦП, вызванным вирусом гепатита В, уровень ИЛ -10 снизился на 43,05%, при среднем значении $65,25 \pm 2,26$ пг/мл ($P < 0,001$). У больных с ЦП, связанным с вирусом гепатита С, среднее значение снизилось на 39,2% до $58,67 \pm 2,60$ пг/мл ($p < 0,001$), и эти значения составили $114,56 \pm 6,10$ пг/мл при ЦП, связанном с вирусом гепатита В, и $96,61 \pm 3,53$ пг/мл при ЦП, связанном с вирусом гепатита С, по сравнению со значениями до начала противовирусной терапии.



Примечание: * - достоверная разница по сравнению с данными контрольной группы. (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$); ^ - достоверно при сравнении данных с соответствующей группой до лечения (^ - $P < 0,05$, ^^ - $P < 0,01$, ^^^ - $P < 0,001$).

Рисунок 2. Анализ изменений уровня ИЛ-10 в сыворотке крови у группы больных до и после противовирусного лечения в разные периоды.

В исследовании уровня сывороточного ИЛ -10 у пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита В, после 12 недель противовирусной терапии продукция провоспалительного цитокина снизилась на 19,9%, составив в среднем $35,03 \pm 1,8$ пг/мл ($p < 0,001$). У пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С, уровень ИЛ -10 снизился на 21,7%, составив в среднем $29,02 \pm 1,12$ пг/мл ($p < 0,001$). Полученные результаты достоверны по сравнению с показателями, полученными до ПВТ: HBV- $43,74 \pm 1,54$ пг/мл, HCV- $37,05 \pm 1,34$ пг/мл. (Рисунок 2).

У больных циррозом печени HBV-этиологии уровень ИЛ -10 снизился на 31,8% в группе больных, получавших ПВТ более 12 недель, среднее значение составило $27,82 \pm 0,94$ пг/мл ($p < 0,001$). У пациентов с циррозом печени, связанным с вирусным гепатитом С, снижение составило 35,8%, при среднем значении $23,79 \pm 1,03$ пг/мл ($p < 0,001$). При сравнении с показателями до начала ВПТ показатель HBV при циррозе печени составил $43,74 \pm 1,54$ пг/мл, а показатель HCV при циррозе печени – $37,05 \pm 1,34$ пг/мл.

Анализ результатов цитокинового статуса в нашем исследовании ещё раз указывает на то, что вирусы способны модулировать иммунный ответ хозяина, приводящий к развитию вторичного иммунодефицита, проявляющегося дисбалансом иммунологических функций с выраженной гиперсекрецией ИЛ-17А и ИЛ-10.

В четвертой главе диссертации под названием «Роль полиморфизма гена ИЛ-17А G-197А в противовирусной терапии больных циррозом печени HBV и HCV этиологии» изучена связь полиморфизма rs2275913

гена IL-17A с хроническими инфекциями HBV, HCV и циррозом печени в узбекской популяции. В данной главе диссертационной работы мы изучили эффективность противовирусной терапии хронической HCV-инфекции противовирусным средством прямого действия софосбувир/даклатасвир у пациентов с различными аллельными вариантами гена IL-17 A.

Таблица 7

Распределение частот генотипов гена ИЛ-17А G-197А у больных циррозом печени HBV вирусной этиологии

Генотип	Пациенты, n=40, (%)	Контроль, n=95, (%)	χ^2	OR (95% CI)
GG	22 (55,00)	70 (73,68)	4,527 (p<0,05)	0,202 >0,437> 0,945
GA	16 (40,00)	22 (23,16)	3,948 (p>0,05)	1,002 >2,212> 4.884
AA	2 (5,00)	3 (3,16)	0,268 (p>0,05)	1,583>0,275> 9,118

Примечание. χ^2 – показатель достоверности по Пирсону; OR – относительный риск.

Как видно из полученных нами результатов выявлен гетерозиготный генотип GA (40,00% в группе больных и 23,16% в контроле; OR = 1,019; 95%CI:1,727 >1,019>2,927; $\chi^2=3,948$).

В свою очередь генотип GG регистрировались как значимые благоприятные маркеры. При сравнительном анализе генотипа GG, были выявлены достоверные различия между больными с контрольной группой (55,0% и 73,7% соответственно; OR = 0,550; 95%CI: 0,746 >0,550> 1,013; $\chi^2=4,527$ (p=0,034)).

Далее, мы исследовали ассоциацию между полиморфизмом rs2275913 и хронической инфекции HCV с ЦП в узбекской популяции.

Таблица 8

Распределение частот аллелей и генотипов гена ИЛ-17А G-197А у больных циррозом печени HCV вирусной этиологии

Генотип	Пациенты, n=32, (%)	Контроль, n =95, (%)	χ^2	OR (95% CI)
GG	19 (59,38)	70 (73,68)	2.337 (p=0.126)	0.225 >0.522> 1.21

GA	12 (37,50)	22 (23,16)	2.512 (p=0.11)	0.843 > 1.991 > 4.704
AA	1 (3,13)	3 (3,16)	0 (p=1)	0.099 > 0.989 > 9.862

Примечание. χ^2 – показатель достоверности по Пирсону; OR – относительный риск.

По результатам полученных в научной работе данных, представленных в таблице 8, не выявлено достоверной разницы в частоте генотипических вариантов полиморфизма гена IL-17A G-197A (rs2275913) у больных циррозом печени HCV вирусной этиологии.

Согласно данным, полученным в ходе научного исследования, гетерозиготный генотип GA выявлен у 37,50% пациентов и 23,16% лиц контрольной группы; OR = 1,991; 95%ДИ: 0,843>1,991> 4,704; $\chi^2=2,512$.

В свою очередь генотип GG регистрировались как значимые благоприятные маркеры. Генотип GG выявлен 59,38 % в группе больных и 73,68% в контроле; OR=0,522; 95%CI: 0,225>0,522>1,21; $\chi^2=2,337$.

Согласно разработанной нами схеме диагностики и лечения хронического вирусного гепатита С (HCV) с исходом в цирроз печени представляет собой процесс, включающий в себя несколько этапов, направленных на точную диагностику, определение стадии заболевания и подбор наиболее эффективной терапии. Основной целью лечения является подавление репликации вируса, предотвращение прогрессирования цирроза и минимизация осложнений. В настоящее время стандартом лечения являются прямые противовирусные средства (DAA), такие как софосбувир и даклатасвир, которые показаны для большинства пациентов с хроническим HCV, в том числе с циррозом печени.

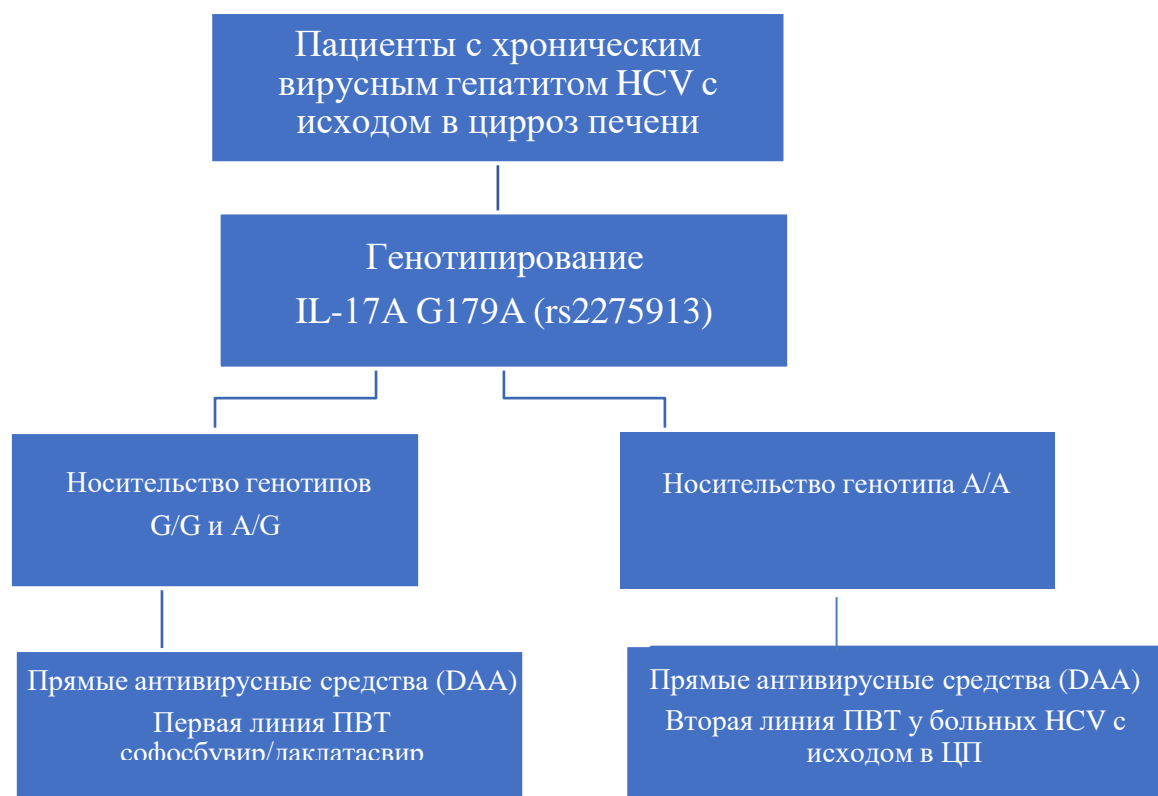


Рис.3. Схема диагностики и лечения хронического вирусного гепатита С (HCV) с исходом в цирроз печени

Существенной частью лечения является мониторинг эффективности терапии. Пациенты проходят регулярные тесты на вирусную нагрузку, чтобы определить, насколько успешно подавляется инфекция. Определение РНК HCV (через 12 недель после завершения терапии) для подтверждения устойчивого вирусологического ответа (Sustained Virologic Response — SVR).

Важным аспектом является генотипирование определенных генов, в частности гена IL-17A G179A (rs2275913). Этот генетический полиморфизм может оказывать влияние на ПБТ. Носительство генотипов G/G и A/G: пациенты инфицированные HCV первого генотипа с данными генотипами могут иметь устойчивый вирусологический ответ. Носительство генотипа A/A является предиктором неблагоприятного результата на ПБТ у больных HCV с исходом в ЦП. При носительстве генотипа A/A рекомендуется применение других прямых противовирусных препаратов, таких как: grazoprevir, pibrentasvir, ledipasvir, или другие препараты второй линии терапии.

ВЫВОДЫ:

1. В исследовании в группе больных циррозом печени вирусной этиологии, проживающих в Самаркандской области, преобладание женщин составило 71%, а мужчин 29%. 81% пациентов с циррозом печени вирусной этиологии HBV были включены в класс В по Чайлд-Пью, в том числе 66,7% пациентов с циррозом печени вирусной этиологии HCV были включены в класс В.

2. В группе больных циррозом печени HBV этиологии уровень ИЛ-17А увеличился в 6,5 раз по сравнению с контрольной группой и в 5,5 раза в группе HCV ($p < 0,001$), что свидетельствует о гиперреактивном иммунном ответе и может быть признаком прогрессирования цирроза. В группе больных циррозом печени HBV этиологии уровень ИЛ-10 увеличился в 3,8 раза ($p < 0,001$), что также подтверждает иммунологические нарушения при вирусном циррозе печени.

3. Анализ частот аллелей и генотипов полиморфного локуса G179A (rs2275913) гена IL-17A показал, что аллель А и гетерозиготный генотип GA ассоциируются с неблагоприятным течением цирроза печени HBV этиологии ($p = 0,044$ и $p = 0,046933$ соответственно). Напротив, аллель G и генотип GG являются протективными маркерами заболевания.

4. Генотипирование гена IL-17A G179A (rs2275913) у пациентов с циррозом печени HCV вирусной этиологии, показало, что носительство генотипов G/G и A/G связано с высоким шансом на устойчивый вирусологический ответ на терапию, в то время как носительство генотипа

A/A предсказывает неблагоприятный результат при лечении противовирусными препаратами прямого действия софосбувир/даклатасвир. Носители генотипов G/G и A/G с большей вероятностью достигнут устойчивого вирусологического ответа на это лечение, тогда как носителям генотипа A/A требуется применение препаратов второй линии.

**SCIENTIFIC COUNCIL PhD 04/30.09.2020 Tib 123.01 ON THE
AWARD OF ACADEMIC DEGREES AT THE URGENCH BRANCH OF
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

SHODIYEVA GULZODA RABIMKULOVNA

**THE CONTRIBUTION OF GENETIC FACTORS TO THE
PROGRESSION OF LIVER CIRRHOSIS OF VIRAL ETIOLOGY AND
THE PROGNOSIS OF THE EFFECTIVENESS OF ANTIVIRAL HERAPY**

14.00.05 - Internal diseases

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION
OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) IN THE MEDICAL SCIENCES**

Samarkand – 2025

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number №B2021.1 PhD/Tib1823.

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical Institute.

The abstract of the dissertation is available in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Academic Council (www.urgfiltma.uz) and on the information and educational portal "Ziyonet".

Scientific adviser: **Ziyadullayev Shuhrat Khudoyberdiyevich**
doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Nurbayev Farmon Ergashovich**
doctor of medical sciences, docent

Rustamova Mamlakat Tulabayevna
doctor of medical sciences, professor

Leading organization: **Andijan State Medical Institute**

The defense of the dissertation will be held at the meeting of the academic council numbered Ph.D.04/30.09.2020.Tib.123.01 at the Urganch branch of the Tashkent Medical Academy on “___” _____, 2025 at _____. (Address: 220100, Khorezm region, Urganch district, Al-Khorazmi street, 28. Tel./fax: (+99862) 224-84-84), e-mail: ttaurgfil@umail.uz).

The dissertation can be viewed at the Information and Resource Center of the Urganch branch of the Tashkent Medical Academy (registered with the number ____). Address: 28 Al-Khorazmi street, Urganch district, Khorezm region, 220100. Tel./fax: (+99862) 224-84-84), e-mail: ttaurgfil@umail.uz.

The abstract of the dissertation was distributed on “___” _____ 2025. (Register protocol numbered _____ in 2025 “___” _____).

R.Yu.Ruzibaev

Chairman of the academic council awarding academic degrees, doctor of medical sciences

Z.F.Djumaniyazova

Scientific secretary of the scientific council awarding scientific degrees, candidate of medical sciences, associate professor

R.B.Abdullaev

Chairman of the scientific seminar under the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (annotation of PhD dissertation)

The purpose of the study improving molecular genetic diagnostics of liver cirrhosis of viral etiology in order to increase the effectiveness of antiviral therapy. **The object of the study** were 100 patients with liver cirrhosis resulting from chronic viral hepatitis B and C who were treated in hospital in the therapeutic department of the Samarkand Multidisciplinary Clinic of the Samarkand Medical University and the hepatology department of the Samarkand Regional Infectious Diseases Hospital in 2021-2024. Among those examined, there were 29 men and 71 women.

The subject of the study was venous blood and blood serum of patients for hematological, biochemical, and immunogenetic studies.

Research methods: The study used general clinical, biochemical, instrumental, immunogenetic and statistical methods.

The scientific novelty of the study is as follows:

Regional features of the course of liver cirrhosis of viral etiology in patients of the Samarkand region were determined, which made it possible to identify factors influencing the progression of the disease and the effectiveness of antiviral therapy;

Quantitative and qualitative characteristics of the production of IL-17A and IL-10 cytokines in liver cirrhosis caused by hepatitis B and C viruses were established, which made it possible to assess their pathogenetic role and predict the course of the disease;

For the first time, an analysis of the distribution of allele and genotype frequencies of the polymorphic locus of the IL-17A gene was conducted in patients with liver cirrhosis of viral etiology, which made it possible to identify genetic predictors of disease severity;

Pharmacogenetic markers associated with variability in response to modern antiviral drugs have been identified, which has made it possible to develop personalized diagnostic and therapeutic regimens for liver cirrhosis of viral etiology.

Implementation of research results.

Methodological recommendations on the topic “Viral liver cirrhosis: the influence of gene polymorphism on the progression of the disease and the prognosis of the effectiveness of antiviral therapy” have been developed and approved (Protocol of the Expert Council of Samarkand State Medical University №28 dated 21.02.2024);

Methodological recommendations on the topic “Features of the immunological response in liver cirrhosis” have been developed and approved (Protocol of the Expert Council of SamSMU №. 29 dated 02.21.2024);

Scientific results have been implemented in healthcare practice, including the results of scientific research in the Hepatology department of the Jizzakh regional infectious diseases hospital and the Hepatology therapy department of the Syrdarya regional infectious diseases hospital. (Orders of the chief physicians of the Jizzakh Regional Infectious Diseases Hospital and the Syrdarya Regional Infectious

Diseases Hospital dated July 23, 2024 No. 20 and dated August 23, 2024 No. 53);

Publication of research results. A total of 21 scientific works were published, of which 10 journal articles in scientific publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of dissertations, of which 8 in national and 2 in foreign publications, 4 abstracts published, 2 methodological recommendations were published, 5 computer programs were 5 EHM programs created.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, practical recommendations, and a list of references. The volume of the dissertation is 100 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Шодиева Г.Р., Ибрагимова Э.Ф., «Вирус этиологияли жигар циррозининг клиник хусусиятлари ва даволаш тамойиллари» // Биология ва тиббиёт муаммолари №1(142), 2023, 125-127 бетлар, ISSN 2181-5674. (14.00.00. №19).
2. Шодиева Г.Р., Ибрагимова Э.Ф., «Вирус этиологияли жигар циррозида цитокинлар» // Биология ва тиббиёт муаммолари, 2023, №6(150), 512-514 бетлар, ISSN 2181-5674. (14.00.00. №19).
3. Шодиева Г.Р., Зиядуллаев Ш.Х., Камалов З.С., Рузибакиева М.Р., Ассоциация полиморфизма RS2275913 IL-17 A-гена при циррозе печени вирусной этиологии В и С // Журнал Биомедицины и практики том 8, номер 6, 2023, с. 235-240, ISSN 2181-9300. (14.00.00. №24).
4. Шодиева Г.Р., Зиядуллаев Ш.Х., Камалов З.С., «Сравнительная характеристика сывороточных уровней IL-17A и IL-10 у больных с циррозом печени, вызванным HBV и HCV» // Проблемы биологии и медицины, 2023, №5(148), с.259-262., ISSN 2181-5674. (14.00.00. №19).
5. Shodiyeva G.R., Ziyadullaev Sh.Kh., Rizaev J.A., Kamalov Z.S., Ruzibakiyeva M.R., Kadirov J.F., «Association of polymorphism of rs2275913 and chronic hbv and hev infection with liver cirrhosis in uzbek population» // American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2023, 13(11): p.p.1792-1794, ISSN 2165-901X. (14.00.00. №2).
6. Shodiyeva G.R., Ziyadullaev Sh.Kh., Ibragimova E.F. «The importance of cytokines in patients with cirrhosis of the liver of viral etiology» // Cahiers Magellanes-NS, Volume 06 Issue 2 2024, p.3802-3806, ISSN: 1624-1940, (WOS).
7. Шодиева Г.Р., Рустамова Ш.А. «Вирус этиологияли жигар циррози клинικο-лаборатор хусусиятлари» // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси, 2022, №5, 150-154 бетлар, ISSN 2181-7812. (14.00.00. №13).
8. Шодиева Г.Р., Рустамова Ш.А., Караматуллаева З.Э. «Жигар сурункали касалликларида фиброз даражасини баҳолашда ультратовушли эластометрия аҳамияти» // Журнал Биология ва тиббиёт муаммолари, 2022, №3,(136), стр.128-131, ISSN 2181-5674. (14.00.00. №19).
9. Шодиева Г.Р., Караматуллаева З.Э. «Турли этиологияли жигар циррози билан касалланган беморлар клиник-лаборатор характеристикаси» // Биология ва тиббиёт муаммолари. Самарқанд, 2021. №6 (132), 227-233 бетлар, ISSN 2181-5674. (14.00.00. №19).
10. Шодиева Г.Р., «Сурункали жигар касалликлари диагностикасида ультратовушли эластометрия аҳамияти» // Кардиореспиратор тадқиқотлар журналы, 2022 апрель, №SI-1.1, 435-438 бетлар, ISSN 2181-0974. (14.00.00).

II бўлим (II часть; Part II)

11. Шодиева Г.Р. «Вирус этиологияли жигар циррозининг жадаллашувида ирсий омилларнинг аҳамияти» // «Инновационные технологии в здравоохранении: Новые возможности для внутренней медицины», III международная научно-практическая конференция, Самарқанд, 5-6 апрель 2024, с.188-189.

12. Шодиева Г.Р. «Значение цитокинов в развитии цирроза печени вирусной этиологии» // Сборник материалов Международной конференции образования, исследований и инноваций, 2025, Российская Федерация, стр. 49-53.

13. Шодиева Г.Р. Хикматова С., «Жигар циррози билан хасталанганларда клиник лаборатор ўзгаришлар», Замонавий тараққиётда илм-фан ва маданиятнинг ўрни Республика илмий-амалий конференцияси, Тошкент, volume 3 Issue 2 2024, 123-127 бетлар

14. Шодиева Г.Р. «Вирус этиологияли жигар циррози билан хасталанганларда баъзи лаборатор ўзгаришларнинг аҳамияти», European International Spain conference of science & technology, volume 1, №3, 2025, 200-205 betlar.

15. Шодиева Г.Р., «Сравнительная характеристика сывороточных уровней ИЛ-17А у больных с циррозом печени, вызванным HBV и HCV», Тожикистон Абуали ибн Сино номидаги давлат тиббиёт 71-халқаро илмий-амалий конференция, Тожикистон, 1.12.2023.

16. Шодиева Г.Р. «Вирус этиологияли жигар циррозининг клиник ва иммунологик хусусиятлари», Ички касалликлар тиббиёти Соғлиқни сақлаш тизимида етакчи ўринларда мавзусида халқаро илмий-амалий конференцияда иштироки, Самарқанд, 2022 йил 29 октябрь.

17. Шодиева Г.Р. Значение цитокинов при циррозе печени вирусной этиологии, Участнику международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы биологии и паразитологии», Самарқанд, 2.06.2023.

18. Шодиева Г.Р., Амонова Г.У., Хамидова Ф.М., Низомов Б.У.Сариклик синдроми дифференциал диагностика дастури, ЭҲМ дастури. Гувоҳнома рақами № DGU 17467 Талабнома рақами: DGU 2022 2589.

19. Шодиева Г.Р., Амонова Г.У., Низомов Б.У. «Вирус этиологияли жигар циррозининг жадаллашувида ирсий омилларнинг аҳамияти ва вирусга қарши даволаш самарадорлиги». ЭҲМ дастури. Гувоҳнома рақами № DGU 37577. Талабнома рақами: DGU 202405430.

20. Шодиева Г.Р., Зиядуллаев Ш.Х. «Вирус этиологияли жигар циррозининг клиник иммунологик хусусиятлари». ЭҲМ дастури. Гувоҳнома рақами № DGU 42818. Талабнома рақами: DGU 202410763.

21. Шодиева Г.Р., Зиядуллаев Ш.Х. «Вирус этиологияли жигар циррозида ирсий тамойиллар». ЭҲМ дастури. Гувоҳнома рақами № DGU 42819. Талабнома рақами: DGU 202410764.

22. Шодиева Г.Р., Зиядуллаев Ш.Х. «Вирус этиологияли жигар циррозининг иммуногенетик хусусиятлари». ЭҲМ дастури. Гувоҳнома

рақами № DGU 41866. Талабнома рақами: DGU 202409716.

23. Шодиева Г.Р., Зиядуллаев Ш.Х., Кодиров Ж.Ф. Особенности иммунологического ответа при циррозе печени // Методические рекомендации. Самарканд. 2024. 20 с.

24. Шодиева Г.Р., Зиядуллаев Ш.Х., Кодиров Ж.Ф. Цирроз печени вирусной этиологии: влияние полиморфизма генов на прогрессирование заболевания и прогноз эффективности противовирусной терапии // Методические рекомендации. Самарканд. 2024. 22 с.

Автореферат “Ўзбекистон тиббиёт журналы” журналы таҳририятида
таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро
мувофиқлаштирилди

Буюртма № 439
Босма табаги: 3,37 б.т , Бичими: 60x84 1/16
Адади: 100 дона, 2025 йил чоп этилди
Тошкент Тиббиёт Академияси Босмахонаси
100047, Тошкент шаҳри, Махтумкули кучаси-103уй.
Тел: +99871 289 44 01; Моб: +99893 503 60 03