

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

РАХИМОВ АНВАР ПЎЛАТБОЕВИЧ

**ЎТ ТОШ КАСАЛЛИГИ ВА МЕТАБОЛИК СИНДРОМ НОЗОЛОГИК
СИНТРОПИЯСИ ПАТОГЕНЕЗИНИНГ КЛИНИК-ГЕНЕТИК
АСПЕКТЛАРИ**

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Рахимов Анвар Пулатбоевич

Ўт тош касаллиги ва метаболик синдром
нозологик синтропияси патогенезининг
клиник-генетик аспектлари..... 3

Рахимов Анвар Пулатбоевич

Клинико-генетические аспекты патогенеза
нозологической синтропии желчнокаменной
болезни и метаболического синдрома..... 21

Rakhimov Anvar Pulatboevich

Clinical and genetic aspects of the pathogenesis
of nosological syntropy of gallstone disease and
metabolic syndrome..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 43

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

РАХИМОВ АНВАР ПЎЛАТБОЕВИЧ

**ЎТ ТОШ КАСАЛЛИГИ ВА МЕТАБОЛИК СИНДРОМ НОЗОЛОГИК
СИНТРОПИЯСИ ПАТОГЕНЕЗИНИНГ КЛИНИК-ГЕНЕТИК
АСПЕКТЛАРИ**

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.1.PhD/Tib985 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Исмаилов Ўқтам Сафаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Зокиров Ёрқин Узуевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Жўраева Мохигул Азимжановна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Самарқанд Давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «18» ноябр соат 14⁴⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Форобий кўчаси, 2-уй, Тошкент тиббиёт академиясининг 1-ўқув биноси, 4-кават мажлислар зали. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (200 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Форобий кўчаси 2-уй; Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-кават, 7-хона. Тел./факс: (+99878) 150-78-14)

Диссертация автореферати 2021 йил «6» ноябр да куни тарқатилди.
(2021 йил «6» ноябр даги 21 рақамли реестр баённомаси).



Г.И. Шайхова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.Ш. Алимухамедов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиб, тиббиёт фанлари доктори

А.Б. Саидов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ўт тош касаллиги (ЎТК) ва метаболик синдром (МС) бугунги кунда бутун дунёда кенг тарқалган касалликлар бўлиб, ЎТК ер шарининг 10-15% аҳолисида учраши ва бу кўрсаткич ҳар ўн йилда 2 баробарга ўсиши кузатилмоқда. МС ҳам жуда кенг тарқалган патологиялардан бўлиб, дунё олимлари «...XXI аср пандемияси деб таърифлайдилар ва бутун дунё аҳолисининг 20-40% ини ташкил қилади...»¹. Ҳозирги кунга келиб, ЎТК ва МС синтропик ривожланиши 70-80% ҳолларда аниқланган бўлиб, ушбу касалликлар оғир асоратлар билан кечишида ҳамда даволаш-профилактика ишларини олиб боришда муаммолар туғдирмоқда. Пациентларда кўшимча сифатида кўплаб тана бошқа аъзолари патологиялари кузатилиши ва ушбу тоифа беморларни жарроҳлик йўли билан даволаш натижаларига ўз таъсирини кўрсатиш ҳамда жиддий асоратлар келиб чиқишига сабабчи бўлади. ЎТК ва МС нозологик синтропияси ривожланиш башоратини ва бирламчи профилактика натижаларини яхшилаш илмий ҳамда амалий тиббиётда муҳим масала ҳисобланади. Шу сабабли бу комбинацияланган патологияларнинг келиб чиқиш механизмлари, клиник ва генетик аспекти ҳамда патогенетик асосланган индивидуал даволаш профилактикасини ишлаб чиқиш ҳозирги кунда энг долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда ўт тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропияси патогенезининг клиник ва генетик аспекти оптимал вариантларини таъминлаш борасида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада ўт тош касаллиги метаболик синдром билан биргаликда ва метаболик синдромсиз кечаётган беморларда клиник-лаборатор, инструментал ҳамда антропометрик текширувлар билан бирга ADRB2 (Gln27Glu), ADRB2 (Arg16Gly) ва ADRB3 (Trg64Arg) ген полиморфизмлари аллел ва генотипик вариантлари тарқалиш даражасини, регулятор - PPARG2 (Pro12Ala), FABP2 (Ala54Thr) генларининг липидлар метаболизми бузилиши механизмларидаги аҳамиятини, метаболик синдром ривождаги ген-ген ўзаро таъсирлар қийматини ҳамда клиник синтропияси ривожланиши индивидуал хавфини башоратлаш мезонларини ва эрта ташхислаш алгоритмини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш ҳамда тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, соматик касалликлар эрта ташхислаш, даволаш ва асоратларини олдини олишга катта эътибор қаратилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...аҳоли саломатлигини яхшилаш ва мустаҳкамлашга қаратилган комплекс чора-тадбирларни тадбиқ этиш, касалланиш даражасини камайтириш, овқатланиш билан боғлиқ бўлган касалликларни

¹Абдуллозода С.М. Некоторые аспекты эпидемиологии и этиопатогенеза метаболического синдрома // Вестник авиценны Том 22. № 4 2020 г. С. 580-585.

олдини олиш ва ҳаёт давомийлигини ошириш...»² каби вазифалар белгиланган. Шундан келиб чиққан ҳолда ўт тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропияси патогенезининг клиник ва генетик аспекти оптимал вариантларини яратишга қаратилган долзарб илмий йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон «Юқумли бўлмаган касалликларнинг профилактикасини, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолини жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари 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 VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси: ЎТКги 65 ёшгача бўлган эркаклар орасида 6,7% гача, аёлларда 14,6% гача ҳолларда учраса, 65 ёшдан катталарда бу кўрсаткич эркакларда 17,5% ни, аёлларда 27,7% ни ташкил қилади (Вахрушев Я.М., 2016). Тахминан 60 ёшдан ошган аҳолининг тўртдан бири ва 70 ёшдан ошган аҳолининг учдан бири ЎТК билан касалланади (Сагдатова А.А., 2018). Кўп йиллар давомида бутун дунёда ЎТК одатдагидек, ёши катта инсонлар патологияси ҳисобланар эди, аммо бугунги кунга келиб жуда кўплаб изланишлар натижасида ёшлар орасида ҳам барқарор ўсиш тенденциясига эга бўлиб қолмоқда. Эрта ёшдаги болалар орасида ЎТКнинг кўплаб учраши ҳомиладорлик вақтидаги холестериногенезнинг бузилиши билан боғлиқ. Бир қатор изланишлар маълумотларига қараганда ЎТК охириги ўн йилликда болалар орасида ўн баробарга (0,1 % дан 1,0 % гача) ва катта ёшдаги инсонларда эса икки баробарга кўтарилиши кузатилган (Потапова Е.А., 2016). МС ўрта ёш аҳоли орасида NTERHEART тадқиқотларига кўра (NCER ATR III мезонлари бўйича) 26% ни ташкил қилади (Батурин А.К., 2015). МС семизлик билан 49% ва қандли диабет (ҚД) билан 80% ҳолларда бирга келиши аниқланган. Соҳа мутахассислари маълумотларига қараганда дунё аҳолисининг 30%ида ортиқча тана вазни аниқланган ва бу кўрсаткич ҳар 10 йилликда 10%га ошиши кузатилмоқда (Берсенёва О.А., 2019).

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони

Ачинарли ҳолатлардан бири кейинги йилларда ЎТК ва МС патологияларида ёшариш кузатилмоқда ва жамиятнинг фаол меҳнатга лаёқатли аҳолисини камраб олмақда. ЎТК, МС ва унинг компонентлари бўлган семизлик ҳамда ҚД касалликларининг патогенетик ривожланишида липидлар метаболизмининг бузилиши муҳим аҳамиятга эга бўлиб, липид-регулятор генлар ва уларнинг полиморфизмлари ҳозирги кунгача ўрганилиб келинади. Шулардан, ADRB2 (rs1042713 полиморфизми), ADRB2 (rs1042714 полиморфизми), ADRB3 (rs4994 полиморфизми), PPAR2 (rs1801282 полиморфизми) ва FABP2 (rs1799883 полиморфизми) генлари турли популяцияларда бир қанча изланишлар олиб борилган бўлиб, ушбу полиморфизмларининг аллел ва генотиплар тарқалиш даражаси ҳамда юқоридаги касалликлар орасидаги боғлиқлиги қарама-қарши мунозараларга сабаб бўлмоқда. Масалан, рус популяцияларида И.А.Бондарь кузатишича, метаболик синдром ривожланиш хавфи PPAR2 гени Pro12Ala полиморфизми гомозиготали Ala/Ala генотида камроқ бўлиб, гомозиготали Pro/Pro генотида эса юқори ҳисобланади. Француз популяцияларида эса гетерозигота ҳолатида метаболик синдром ривожланиши аниқланмаган (Бондарь И.А., 2014; Meirhaeghe A, 2015). M.Stumvoll кузатишларида PPAR2 гени rs1801282 полиморфизми Ala аллели ташувчиларида тана вазн индексининг кам бўлиши аниқланган бўлса (Stumvoll M., 2002), Y.S.Ҳао ва A.P.Rodrigues тадқиқотларида эса ортиқча тана вазни, айниқса 3-4 даражадаги семизликлар кузатилган (Rodrigues A.P., 2018; Ҳао Y.S., 2015).

Мамлакатимизда ўт тош касаллигини ва метаболик синдромини олдини олиш борасида қатор илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда (Ф.Г. Назиров, 2015; Ш.И.Каримов, 2018; М.М.Акбаров, 2020), бироқ, ўт тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропияси патогенезининг клиник ва генетик аспекти олиб борилган вариантлари яратилмаган.

Ўтказилган адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, ўт тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропияси патогенезида липидлар метаболизмининг регулятор-генларини - ADRB2 (rs1042713), ADRB2 (rs1042714), ADRB3 (rs4994), PPAR2 (rs1801282) ва FABP2 (rs1799883) аҳамияти ва ўзига хос жиҳатлари тўғрисида маълумотлар учратилмади. Ҳозирги кунгача дунё олимлари ўт тош касаллиги ва метаболик синдром биргаликда кузатилган ҳолатларнинг клиник ва генетик аспекти олиб борилган вариантлари аниқ бир тўхтама келмаганлар.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мавофиқ №01180032 «Овқат хазм қилиш ва иммунитет тизимининг постнатал ривожланишида экспериментал патологиянинг турли шаклларида организмнинг ҳаётининг фаолияти параметрларининг функционал-метаболик ва структуравий хусусиятлари» мавзуси доирасида бажарилган (2019-2022 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади ўт тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропияси патогенезида липидлар метаболизмини бошқарувчи генларнинг ўрнини баҳолаш асосида касалликларни эрта ташхислаш алгоритмини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ўт тош касаллиги метаболик синдром билан биргаликда ва метаболик синдромсиз кечаётган беморларда клиник-лаборатор, инструментал ҳамда антропометрик текширувлар билан бирга ADRB2 (Gln27Glu), ADRB2 (Arg16Gly) ва ADRB3 (Trg64Arg) ген полиморфизмлари аллел ва генотипик вариантлари тарқалиш даражасини баҳолаш;

ўт тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропияси ривожланишида регулятор - PPARG2 (Pro12Ala), FABP2 (Ala54Thr) генларининг липидлар метаболизми бузилиши механизмларидаги аҳамиятини баҳолаш;

ўт тош касаллиги билан касалланган беморларда метаболик синдром ривождаги ген-ген ўзаро таъсирлар қийматини баҳолаш;

ўт тош касаллиги билан оғриган беморларда метаболик синдром клиник синтропияси ривожланиш индивидуал хавфини эрта ташхислаш алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази хирургия бўлимларида ўт тош касаллиги билан стационар (69 нафар) ва амбулатор (49 нафар) равишда даволанаётган жами 118 нафар беморлар клиник-генетик таҳлиллари ҳамда Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказидан (РИГИАТМ) 120 нафар амалий жиҳатдан соғлом донорлар ДНК лари олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида ўт тош касаллиги метаболик синдром билан биргаликда ва метаболик синдромсиз кечаётган беморларнинг касаллик ҳамда ирсий маълумотларини баҳолашда ADRB2 (rs1042713), ADRB2 (rs1042714), ADRB3 (rs4994), PPARG2 (rs1801282) ва FABP2 (rs1799883) генлар полиморфизмини баҳолаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда ўт тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропияси патогенезининг клиник-генетик аспектларини баҳолашда клиник, лаборатор, инструментал, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

ўт тош касаллиги ва метаболик синдром компонентларидан бўлган семизликнинг патогенетик ривожланиши, клиник кечишига сезиларли таъсир қиладиган ҳамда липид метаболизми бузилишларининг ген-детерминантларидан FABP2 гени rs1799883 локусидаги Thr/Thr генотиби ва ADRB2 гени rs1042714 локусидаги Glu/Glu генотиби ташувчиларида ушбу касалликлар синтропиясининг шаклланишида юқори ассоциацияга эга эканлиги аниқланган;

ўт тош касаллиги ва метаболик синдром компонентларидан семизликнинг патогенетик ривожланиш механизмларида молекуляр генетик предикторлардан FABP2 гени rs1799883 локусидаги Ala/Ala генотиби ҳамда

ADRB2 гени rs1042714 локусдаги Gln/Gln генотиби ташувчилари протектив аҳамияти аниқланган;

Ўт тош касаллиги ва метаболик синдром компонентларидан қандли диабет касаллигининг нозологик синтропияси ривожланиш патогенезида FABP2 гени rs1799883 локуси Thr ва ADRB3 гени rs4994 локуси Arg аллеллари юқори тенденцияси аниқланган;

Ўт тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропияси патогенезида липидлар метаболизмини бошқарувчи генларнинг ўрнини баҳолаш орқали ўт тош касаллиги билан хасталанган беморларда метаболик синдром ривожланишини эрта ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

Ўт тош касаллиги билан хасталанган беморларда метаболик синдром компонентларидан қандли диабет ва семизликнинг ривожланиши хавфини келтириб чиқарувчи омиллари баҳоланган;

стандарт текширув усуллари билан бир қаторда ташхислаш тадбирлари мажмуасига қўшимча равишда липид регулятор генларни - PPARG2 (Pro12Ala) ҳамда FABP2 (Ala54Thr) метаболик бузилиши механизмидаги ўрни баҳоланган;

Ўт тош касаллиги ва метаболик синдром компонентларидан семизликнинг нозологик синтропиясида FABP2 гени rs1799883 локусидаги Thr/Thr генотиби ҳамда ADRB2 гени rs1042714 локусдаги Glu/Glu генотиби ташувчиларида юқори ассоциацияга эга эканлиги аниқланган. Ala/Ala ва Gln/Gln генотиплари эса аксинча, ЎТК ва МС ривожланишида протектив аҳамиятга эга эканлиги баҳоланган;

Ўт тош касаллиги ва қандли диабет нозологик синтропияси ривожланишида FABP2 гени rs1799883 локуси Thr ва ADRB3 гени rs4994 локуси Arg аллеллари юқори тенденцияси асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, лаборатор, инструментал, молекуляр-генетик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, ўт тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропияси патогенезининг клиник ва генетик аспекти оптимал вариантларини коррекциялашда халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ўт тош касаллиги билан хасталанган беморларда метаболик синдром ва унинг компонентларидан бўлган қандли диабет ва семизликнинг ривожланиши хавф омиллари, ушбу патологияларининг синтропик ҳолда ривожланиши ҳамда клиник кечишида антропометрик, инструментал-лаборатор ва молекуляр-генетик текширувларни ўрни, ўт тош касаллиги билан хасталанган беморларда PPARG2 (rs1801282), ADRB2 (rs1042713), ADRB2 (rs1042714), ADRB3

(rs4994) ва FABP2 (rs1799883) генларининг аллел ва генотипик вариантларини тақсимланиш таҳлили, салбий генотипларини учраш даражасини баҳолаш орқали ушбу патологияларнинг синтропик ҳолда кечиш босқичларига боғлиқлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ўт тош касаллиги ва метаболик синдроми нозологик синтропияси ривожланишининг генетик, клиник хавф омилларини баҳолашда бевосита амалиёт билан шуғулланувчи шифокорлар учун метаболик синдром бузилишлари хавфи бор беморлар гуруҳини тузиш билан бирга, липид алмашинуви бузилишининг генетик предикторларни, ўт тош касаллиги ва метаболик синдроми нозологик синтропиясида организмнинг индивидуал хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда ташхислаш алгоритмининг тузилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўт тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропияси патогенезининг клиник-генетик аспектларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

аҳолининг турли қатламлари орасида ўт тош касаллиги ва метаболик синдром синтропиясини олдини олиш бўйича олинган илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Ўт тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропиясида диагностика усуллари» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 7 августдаги 8н-з/269-сон маълумотномаси). Натижада ўт тош касаллигини ва метаболик синдромни олдини олиш, самарали ташхислаш ва даволаш тартибини коррекциялаш имконини берган.

Ўт тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропияси патогенезининг клиник-генетик аспектларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига жумладан, Хорзам вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази, Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали клиникаси, Республика шошилиничи тез ёрдам илмий маркази Хорзам филиали ҳамда Хоразм вилоят Боғот тумани тиббиёт бирлашмаларининг амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 15 октябрдаги 08–09/14679–сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши ўт тош касаллиги ва метаболик синдром компонентларидан семизликнинг нозологик синтропиясида FABP2 гени rs1799883 локусидаги Thr/Thr генотиби ва ADRB2 гени rs1042714 локусидаги Glu/Glu генотиби ташувчиларида юқори мустақил ассоциацияси, Ala/Ala ва Gln/Gln генотиплари эса аксинча, протектив аҳамиятга эга эканлигини баҳолаш асосида касалликнинг олдини олиш профилактик ва соғломлаштириш тадбирларини йўлга қўйиш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш кўникмаларини ҳосил қилиш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий

илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар, иловалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 116 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг Республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Ўт тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропияси патогенезининг клиник ва генетик аспектларининг ўзига хос жиҳатлари»** деб номланган биринчи бобида ўт тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропияси муаммосининг моҳияти, ривожланишининг патогенези, замонавий диагностика усуллари, даволашдаги камчиликлар ва молекуляр-генетик текширув усулларини очиб берадиган адабиётлар шарҳи келтирилган, муаммонинг ечимини топишнинг муаллифлик ёндашуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг **«Ўт тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропияси патогенезининг клиник ва генетик аспектларини баҳолаш материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объекти, предмети ва баҳолаш, материал ва усуллари ёритиб берилган. Тадқиқот фундаменти ҳисобланиб, Хоразм вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази (ХВКТТМ) хирургия бўлимларида 2019-2021 йиллар давомида стационар даволанаётган (69 нафар), амбулатор (49 нафар) даволанишда бўлган ЎТК ва ЎТК билан метаболик синдром биргаликда келган беморлар клиник таҳлиллари ҳамда ташхислаш натижаларига асосланади. ХВКТТМ хирургия бўлимларида 2019-2021 йиллар давомида 118 нафар бемор кузатув остида бўлган. Бу 118 нафар бемор асосий гуруҳга киритилган. Назорат гуруҳида 120 нафар амалий жиҳатдан соғлом донорлар ДНК ларидан (РИГИАТМ даги ДНК банки) фойдаланилган. Асосий гуруҳдаги 118 нафар беморлардан аёллар 78 (66,1%), эркеклар 40 (33,9%) нафарни ташкил қилган.

Асосий гуруҳга киритилган беморларнинг ёш градацияси 19 ёшдан 80 ёшни ташкил қилди. Беморларни ёши жиҳатдан 4 гуруҳга ажратдик. 18-44 ёш оралиғи 51 (43,2%); 45-59 ёш оралиғи 33 (28%) ва 60-74 ёш оралиғи 30 (25,4%); 75-90 ёш оралиғи 4 (3,4%) нафарни ташкил қилади. Кузатувимизда бўлган асосий гуруҳ беморлардан эркекларнинг ўртача ёши $47,48 \pm 1,21$ ва аёлларники $48,07 \pm 1,28$ ни ташкил қилади (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал**Беморларнинг ёши ва жинси бўйича тақсимланиши**

Ёши	аёллар		эркаклар		Жами	
	абс	%	абс	%	абс	%
18-44	36	30,5	15	12,7	51	43,2
45-59	18	15,3	15	12,7	33	28
60-74	22	18,6	8	6,8	30	25,4
75-90	2	1,7	2	1,7	4	3,4
Жами	78	66,1	40	33,9	118	100

Кузатувдаги асосий гуруҳ беморларни 3 та кичик А, Б, В гуруҳларга бўлиб ўрганилган. А кичик гуруҳида ЎТК билан семизлик биргаликда келган беморлар 58 (49%), Б кичик гуруҳида ЎТК билан қандли диабет биргаликда келган ҳолатлар 27 (23%) ва В кичик гуруҳида ЎТК МСсиз келган беморлар 33 (28%) нафарни ташкил қилди. Кичик гуруҳлардаги беморларнинг тақсимланиши 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал**Кичик гуруҳлардаги беморларнинг тақсимланиши**

Кичик гуруҳлар	А гуруҳ		Б гуруҳ		В гуруҳ	
	эркак	аёл	эркак	аёл	эркак	аёл
18-44	8	21	4	8	3	7
45-59	7	8	4	5	4	5
60-74	2	10	3	1	3	11
75-90	-	2	2	-	-	-
Жами	17	41	13	14	10	23

Асосий гуруҳ беморларнинг 69 (58,5%) нафари стационар шароитда даволанган ва 49 (41,5%) нафари амбулатор назоратда бўлиб келмоқда. Стационар даво олган беморлардан 29 нафарида семизлик, 13 нафарида қандли диабет ва 27 нафарида МСсиз кечиши аниқланди. Амбулатор назоратдаги беморлардан 29 нафарида семизлик, 14 нафарида қандли диабет ва яна 6 нафарида МСсиз кечаётганлиги аниқланган.

Амбулатор назоратидаги 41,5% бемор стационар даволанишга мухтож эканлигидан далолат беради ва улар орасида 24,6% беморда семизлик, 11,9% беморда қандли диабет ҳамда 5% беморда эса метаболик ўзгаришларсиз факат ЎТК қўзиш даври аниқланган.

Стационарда даволанган 69 нафар беморларнинг деярли барчасида диспептик бузилишлар кузатилган. Кўпчилигида қайталанувчи ўт

санчиғи, кўнгил айнаши, қайт қилиши, қорин дам бўлиши, ич қотиши безовта қилган ва клиник белгилар намоён бўлганлигидан ХВКТТМга текшириш ва даволаш учун госпитализация қилинган бўлиб шулардан 45 нафари режали равишда асосий ташхис – сурункали тошли холецистит ремиссия ёки тўлиқ бўлмаган ремиссия даври билан госпитализация қилинган бўлса, 24 нафар бемор шошилиш равишда ўткир тошли холецистит ва шу билан биргаликда асоратланган турларида (холедохолитиаз, механик сариклик, холангит, панкреатит, папиллит, билиар жигар циррози) касалхонага ётқизилган.

Кузатувдаги 69 нафар беморда оператив даволаш ва 49 нафар беморда консерватив равишда даволаш ишлари олиб борилган.

Умумий клиник, лаборатор ва инструментал текширувлар. Беморларнинг умумий аҳолини комплекс баҳолаш, ҳар хил патологияларни таққосий ташхислаш ва қўшимча касалликларни аниқлаш мақсадида қуйидаги текширув ишлари ўтказилган:

дастлаб беморни клиник текширишлардан ўтказиш: шикоятларни аниқлаган ҳолда анамнез йиғиш (ҳаёт анамнезида қариндошлари, аждодларида ирсий касалликлар бор йўқлиги) ва умумий кўрик, қорин бўшлиғининг пальпацияси, перкуссияси, пульс, АҚБ ва ТВИ аниқланган;

кейинги босқичларда қон ва сийдикни лаборатор текшириш: қон ва сийдикнинг умумий таҳлиллари ва қоннинг биокимёвий кўрсаткичларини текшириш;

юракни ЭКси ва зарурий ҳолларда ЭхоКГ қилиш;

жигар, ўт пуфағи ва ўт йўллари, ошқозон ости безини ультратовуш ёрдамида текшириш (УТТ);

эзофагогастроуденофиброскопия (ЭГДФС);

кўкрак қафаси умумий рентгенографияси;

зарурий ҳолларда меъда - ичак трактини рентгенологик текшириш;

ЎТКнинг асоратланган турларида заруратга қараб компьютер томография (КТ), магнит резонанс томография (МРТ), эндоскопик ретроград панкреатохолангиография (ЭРПХГ) текширув усуллардан фойдаланилди;

кардиолог, терапевт - гастроэнтеролог, эндокринолог, анестезиолог кўриги ва маслаҳати.

Умумий клиник материалларни молекуляр-генетик текшириш усуллари. Клиник материалларни молекуляр-генетик текширув ишлари РИГИАТМ хужайра технологияси ва молекуляр генетика бўлимида бажарилган.

Илмий ишнинг бу бўлими бир неча босқичлардан иборат: кузатувдаги беморлардан қон олиш; периферик қондан ДНК ни ажратиш; ПЗР ўтказиш; электрофорез қилиш ва натижаларни олиш.

Илмий тадқиқот давомида генларнинг 5 та полиморфик вариантлари ўрганилди (3-жадвалга қаранг).

Генлар полиморфизми ассоциациясини таҳлил қилишда «case-control» модели ёрдамида амалга оширилди.

Ўрганилган ген полиморфизмлари рўйхати

Ген (қисқартирилган)	локализация	полиморфизм	халқаро код
Пероксизом пролифератор билан фаоллашган гамма рецептор (PPARG2)	3p25.2	Pro12Ala	rs1801282
Бета-2 адренергик рецептор (ADRB2)	5q32	Gln27Glu	rs1042714
Бета-2 адренергик рецептор (ADRB2)	5q32	Arg16Gly	rs1042713
Бета-3 адренергик рецептор (ADRB3)	8p11.23	Trg64Arg	rs4994
Ёғ кислотасини боғлайдиган оқсил (FABP2)	4q28-4q31	Ala54Thr	rs1799883

Диссертациянинг «Ўт тош касаллиги ва метаболик синдром билан ва метаболик синдромсиз кечаётган беморларда ташхислашнинг ўзига хос хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида асосий гуруҳ беморларнинг клиник, антропометрик ва лаборатор-инструментал текширувлар натижалари олинган. Дастлаб беморларнинг шикоятлари аниқланди: деярли барча беморлада ўнг қавурғалар ости ва эпигастрал соҳасида оғриқлар, оғизда аччиқ таъм бўлиши, кўнгил айниши, айримларида қусиш, касалликнинг асоратланган турларида эса кўз склераси ва тана териси сарғайиши, сийдик ранги тўқ рангда бўлиши, ахлат рангсизланиши, кўшимча касалликларига қараб бош оғриғи, юрак соҳасидаги оғриқлар ва умумий холсизлик каби шикоятлари аниқланди.

Анамнез йиғиш тартиби: Ҳаёт анамнезида 65% беморларда ЎТК га олиб келувчи ўзгарувчан хавф омилларидан чекиш, нотўғри овқатланиш, гиподинамия аниқланди. Беморларнинг 45%ида эса қариндошлари ва аждодларида ЎТК ёки МС (семизлик, ҚД) борлиги маълум бўлди.

Умумий кўрик пайтида барча беморларда АҚБ ва пульс текширилди. Асосий гуруҳ беморларнинг 66 нафарида (60%) артериал қон бомсими (АҚБ) баландлиги аниқланган бўлиб, шулардан 33 нафарида меъёрдан юқори ва 41 нафарида 1 даражали, 18 нафарда 2 даражали ҳамда 7 нафарда 3 даражадаги артериал гипертензия кузатилган.

Антропометрик текширувлардан барча беморларда ТВИ ҳисоблаб чиқилган. Беморларнинг 58 нафарида (49%) да ТВИ ≥ 30 m/h² эканлиги аниқланди ва кўшимча семизлик ташхиси қўйилди ҳамда А-кичик гуруҳга киритилди.

Инструментал текширувлардан барча беморларга стандарт бўйича УТТ, ЭКГ ва кўкрак кафаси рентгенографияси қилинди. УТТ текширувида барча беморларда ўт копида турли хил ўлчамда тошлар аниқланган ва сон жиҳатдан ягона ёки кўплаб тошлар борлиги қайд қилинган. Шулардан 21

нафар беморларда ўт қопи ўлчамлари кенгайган, ўт қопи девори қалинлашгани яъни ўткир тошли холециститдан далолат беради. Холедохолитиаз, механик сариқлик билан асоратланган турлари эса 8 нафар беморда аниқланди.

Барча беморлар ЭКГ текширувларидан ўтказилганда 32 ёшдан ошган беморларнинг 41 нафарида ЮИК ва зўриқиш стенокардияси аниқланди. Кўкрак қафаси рентгенографиясида барча беморларда ёшига боғлиқ ўзгаришлар аниқланди.

Беморларнинг 38 нафарида ЭГДФС текшируви олиб борилди ва 22 нафар беморда сурункали гастродуоденит, 10 нафарида 12 бармоқ ичак яра касаллиги, 6 нафарида эса ярадан кейинги чандиқланиш аниқланди.

MPT холангиография 41 нафар беморда ўтказилди. Холедохолитиаз 8 нафар беморларда аниқланди, холедох диаметри 0,8-2,5 см оралиғини ташкил қилади. Жигар ичи йўллари кенгайган. Беморларнинг 3 нафарида холедохоэктазия борлиги ва тошлар йўқлиги кузатилди. Қолган беморларда сурункали тошли холецистит хулосаси берилган.

ЎТК MC билан биргаликда ва MCсиз кечаётган беморларда ADRB2 (Gln27Glu), ADRB2 (Arg16Gly) ва ADRB3 (Trg64Arg) ген полиморфизмларни аллеллик ва генотипик вариантларнинг тарқалиш частоталари ўрганилди.

Липидлар метаболизмида иштирок қилувчи генлардан бири бу - ADRB2 (Бета-2 адренергик рецептор) ҳисобланади. ADRB2 генининг 80 дан ортик полиморфизмлари аниқланган бўлиб кенг тарқалган ва муҳим ахамиятга эга полиморфизмларидан бири Gln27Glu (rs1042714) ҳисобланади. Дастлаб асосий ва назорат гуруҳи намуналарида ADRB2 гени rs1042714 локусининг аллел вариантларининг тарқалиши даражаларини қиёсий таҳлил қилинди. Gln аллели мос равишда 65,2% ва 73,7% ни ва Glu аллели эса 34,7% ва 26,2% ни ташкил қилди ($\chi^2=4,0$; $P=0,04$; $OR=1,5$; 95% CI 1,01-2,216). Асосий гуруҳ беморларимизда Glu аллели тарқалиш даражаси назорат гуруҳи намуналарига нисбатан баланд бўлиши ҳамда статистик жиҳатдан бироз ахамиятли эканлигини кузатилди.

ADRB2 гени rs1042714 локусининг генотиплари тарқалиш даражасини қиёсий таҳлилида эса гомозигота Glu/Glu генотип тарқалиш даражаси асосий гуруҳимизда назорат гуруҳига нисбатан анча юқори кўрсаткичга эга эканлиги кузатилди (мос равишда 13,6% ва 5,0%; $\chi^2=5,2$; $P=0,02$; $OR=3,0$; 95% CI 1,124-7,905). Ҳисоблаган статистик маълумотлардан кўришиб турибдики, орадаги қиёсий статистик фарқ тенденцияга эга.

Юқоридаги патологиялардан айнан қайси бирида ADRB2 гени rs1042714 полиморфизмининг ассоциациятив ўрни баландлигини аниқлаш мақсадида кичик гуруҳларда ҳам статистик жиҳатлари ўрганилди. Кичик – А гуруҳи ЎТК+семизлик синтропик ҳолда келган беморларда ADRB2 гени rs1042714 локусдаги Glu/Glu генотиби ($\chi^2=5,6$; $p=0,02$; $OR=3,5$; 95% CI: 0,178-10,34) юқори ассоциацияга эга эканлиги аниқланди.

Демак, кичикроқ хулоса қилсак, ADRB2 гени rs1042714 полиморфизми Glu/Glu генотиби ташувчиларида ЎТК билан семизликнинг патогенетик ривожланиши 3,5 баробар юқорилигидан далолат беради.

L.Rieznik (2020) изланишларида, европа популяцияси аҳолисида ADRB2 гени rs1042714 полиморфизмининг гетерозиготали Gln/Gln генотиби бизнинг натижаларимиздан фарқли, доимий ва муҳим хавф омили эканлигини аниқлаган (OR=1,6; 95% CI 0,84-3,33). H.Zhang (2014) маълумотларда ҳам липидлар алмашинуви бузилиш механизмида семизлик ривожланиш хавфи Gln/Gln генотибига нисбатан Gln/Glu ва Glu/Glu генотипларида 1,2 баробар юқори эканлигини аниқлаган.

Ишимизнинг кейинги генетик маркери ADRB2 rs1042713 полиморфизмидир. ДНКдаги ADRB2 гени оқсил синтезловчи қисмида гуанин (G) аденин (A) билан ўрин алмашинишидан, ADRB2 оқсилида аминокислоталар кетма-кетлигининг 16 позициясида аргинин (Arg) глицин (Gly) билан ўрин алмашади (Arg16Gly) ва бу полиморфизмнинг халқаро коди rs1042713 деб белгиланган.

ADRB2 гени адипоцитларда липолитик рецепторлари ҳисобланади ва липидлар мобилизацияси ҳамда глюкоза гомеостази бошқарилишида фаол иштирок этади. ADRB2 гени полиморфизми теоретик жиҳатдан липолиз жараёнининг сустлашувига ва танада ортиқча ёғ тўқималари йиғилишига олиб келади. ADRB2 гени rs1042713 полиморфизми европа популяциясида учраш даражаси 37-41%ни ташкил қилади. Европа аҳолисининг жисмоний фаоллиги паст, тамаки маҳсулотларини чекувчилар, овқатланиш тартибига риоя қилмайдиган МС билан касалланган эркак жинс вакилларида ўтказилган тадқиқотларида ADRB2 гени rs1042713 полиморфизми гетерозиготали Arg/Gly генотибида OR=1,83 (95% CI: 1,10-3,05) ва гомозигота Arg/Arg генотибида OR=2,43 (95% CI 1,19-4,95) ни ташкил қилган.

Бизнинг натижаларимиз таҳлилида, гомозиготали Arg/Arg генотипларини тарқалиши эса асосий гуруҳимизда назорат гуруҳимизга нисбатан юқори даражасини ташкил қилди (мос равишда 33,9% ва 30,0%; $\chi^2=0,4$; P=0,5; OR=1,2; 95% CI: 0,69-2,06). ADRB2 гени rs1042713 полиморфизми гомозиготали Arg/Arg генотиби ўТК ва МС синтропик ривожланиш патогенезида тенденцияга эга эмаслигини кўришимиз мумкин (OR=1,2). Биз олган натижаларимизни бошқа изланувчиларнинг тадқиқот натижалари билан қиёсий ўрганишга ҳаракат қилдик: T.Nayakawa изланишларида бизнинг натижаларимиздан фарқли равишда, гетерозиготали Arg/Gly генотиби 11 та ўрганилган популяциялардан 8 тасида МСнинг патогенетик ривожланишига сабаб бўлувчи хавф омили эканлигини аниқлаган ва OR=2,6 ни ташкил қилган. K.Bengtsson маълумотларида эса аксинча, гетерозиготали Arg/Gly генотиби МС ривожланиш хавфини оширмаслиги ва фақат химоя вазифаси аниқлаган.

Демак, ушбу ген полиморфизми мустақил равишда кузатувимиздаги патологияларни патогенетик ривожланишида ассоциациятив боғлиқлиги камлигини кўришимиз мумкин.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида, липидлар метаболизмида иштирок қилувчи ADRB3 (Бета-3 адренергик рецептор) гени rs4994 полиморфизми аллел ва генотип вариантларининг тарқалишини ва ўТК

ҳамда MC нозологик синтропиясидаги ўрнини баҳолашдир. ADRB3 гени 8 - хромасома – 8p11.23 да жойлашган бўлиб 396 та аминокислоталарни синтезида иштирок қилади. ADRB3 фаоллиги пасайишидан ёғ тўқималарида оксидланиш тезлиги камаяди ва натижада тўқималарда ортикча липидлар тўпланишидан семизлик ҳамда MC келиб чиқиши аниқланган.

ADRB3 полиморфизмида 64 кодондаги триптофаннинг (Trp) аргининга (Arg) алмашилиши (ҳалқаро коди rs4994) ётади. Бир қатор илмий изланишларда, семизлик ва ҚД ривожланиши Arg64 гомозигота мутацияси билан боғлиқлик жиҳатлари аниқланган. Турли популяцияларда Arg аллели кўплаб ўрганилганига қарамадан, ADRB3 гени rs4994 полиморфизми MC ривожланишида иштироки буйича қарама-қарши фикрлар мавжуд бўлиб ҳозиргача ноаниқлигича қолмоқда. Масалан, 23 та изланиш мета-таҳлилида (умумий 7399 нафар беморда) ADRB3 гени rs4994 полиморфизмининг аҳамияти тасдиқланмаган. Бошқа 97 та тадқиқот мета-таҳлилида эса Осиё давлатларининг аҳолисида MC ёки семириш Trp64Arg билан боғлиқлиги кузатилган, аммо, Европа аҳолисида тасдиқланмаган. Лекин, De Luis тадқиқотларида эса Европа ортикча тана вазнига эга аҳолисида ADRB3 гени rs4994 полиморфизми Arg аллели ташувчилари муҳим аҳамиятга эга эканлигини исботлаган. Бизнинг тадқиқот натижаларимизни таҳлилида эса Гетерозиготали Trp/Arg генотипларини тарқалиш даражаси асосий гуруҳимизда назорат гуруҳимизга нисбатан юқори даражани ташкил қилди (мос равишда 20,3% ва 14,2%; $\chi^2=1,6$; $P=0,2$; $OR=1,5$; 95% CI 0,7827-3,057).

А.Назарова (2018) олиб борган тадқиқотларда ҳам, ҚД ва семизлик синтропик ҳолда ривожланган беморлар билан метаболик ўзгаришсиз соғлом донорлар намуналарида ADRB3 гени rs4994 полиморфизмини ўрганганида, мутант аллеллари учраш даражаси сезиларли фарқлар ҳамда статистик жиҳатдан аҳамиятли ўзгаришлар аниқланмаган.

Ушбу ген полиморфизмини кичик гуруҳларда ўрганганимизда ҳам ЎТК ва семизлик синтропик ҳолда келган беморларимизда соғлом донорларга нисбатан Arg аллели ва Arg/Arg генотипи учраш частотаси юқори даражада, лекин статистик жиҳатдан аҳамияти бироз камлигини кўришимиз мумкин ($p>0.05$).

ЎТК билан хасталанган беморлар ва назорат гуруҳидаги донорларда ADRB3 гени rs4994 полиморфизмини қиёсий таҳлил қиладиган бўлсак, ҳар иккала гуруҳимизда ҳам генотипларнинг тарқалиш даражаси орасидаги фарқ сезиларли даражада эмаслиги ҳамда статистик жиҳатдан аҳамияти камлиги аниқланди. ЎТК ва ҚД нозологик синтропияси ривожланишида ADRB3 гени rs4994 локуси Arg аллеллари ($\chi^2=2,5$; $p=0,1$; $OR=2,7$; 95% CI: 0,7652-9,49) юқори тенденцияси аниқланди.

Диссертациянинг «Ўт тош касаллиги ва метаболик синдром синтропияси патогенезида липид-регулятор генлар полиморфизмининг ўрнини баҳолаш» деб номланган тўртинчи бобида асосий гуруҳ беморлар ва назорат гуруҳи донорларида липид регулятор генлар - PPAR γ 2 (Pro12Ala) ҳамда FABP2 (Ala54Thr) полиморфизмининг аллел ва генотиплари тарқалиш

даражаси, ушбу касалликларнинг патогенетик ривожланишдаги ўрни ҳамда эрта ташхислаш алгоритми тақдим этилган.

PPARG гени (пероксизом пролифератори билан фаоллаштирилган рецепторлар) 9 экзон ва 8 интрондан иборат бўлиб, 3p25 хромасомасида жойлашган. PPARG генининг 2 та изоформаси мавжуд бўлиб улар PPARG1 ва PPARG2. PPARG1 организмнинг деярли барча тўқималарида ва PPARG2 эса кўпроқ ёғ тўқималарида намоён бўлади. 12 - кодондаги (В экзон) (rs1801282) бир нуклеотидли цитозинни гуанинга алмашилиши PPARG2 генининг энг кенг тарқалган полиморфизми ҳисобланади ва PPARG2 оксида пролин (Pro) аминокислотасининг аланинга (Ala) алмашилиши рўй беради. Ишимиз давомида, кузатувимизда бўлган асосий ҳамда назорат гуруҳи намуналарини PPARG2 гени Pro12Ala полиморфизми аллел ва генотиплари тарқалиш даражасида қиёсий фарқлар аниқланди. PPARG2 гени rs1801282 локусининг аллел вариантларининг тарқалиши даражаларини қиёсий таҳлил қиладиган бўлсак, Pro аллели асосий гуруҳимизда (88,1%) назорат гуруҳимизга (83,7%) нисбатан кўпроқ учраш даражасига эга эканлигини аниқладик, лекин, статистик жиҳатдан аҳамияти камроқ ($\chi^2=1,9$; $P=0,2$; $OR=0,7$; 95% CI 0,41-1,17). Кузатувимиздаги беморлар орасида доминант гомозиготали Pro/Pro генотипини тарқалиш даражаси назорат гуруҳидаги намуналарга нисбатан анча юқори кўрсаткичга эга эканлиги аниқланди (мос равишда 78,0% ва 69,2%; $\chi^2=2,4$; $P=0,1$; $OR=1,6$; 95% CI 0,88-2,82).

Бразилиянинг Гояс штати аҳолисида ўтказилган тадқиқотларда PPARG2 гени rs1801282 полиморфизми Ala аллели ташувчиларида MC юқори даражада бўлиши аниқланган. Россия Федерацияси Новосибирск вилоятида олиб борилган тадқиқотларда эса аксинча PPARG2 гени rs1801282 полиморфизми Pro аллели ташувчиларида MC айниқса ҚД ривожланиши хавфи Ala аллелига нисбатан 1,43 марта кўп эканлиги аниқланган.

Кичикроқ хулоса қиладиган бўлсак липидлар метаболизми регуляциясида PPARG2 генининг ўрни юқори бўлишига қарамасдан бизнинг тадқиқот натижаларимизда, ЎТК ва MC нозологик синтропиясида rs1801282 локуси мустақил равишда аҳамиятсизлиги аниқланди.

Тадқиқотимиз давомида фойдаланилган генларимизнинг кейингиси FABP2 (fatty acid-binding protein) гени липид-регулятор генлардан бири бўлиб, rs1799883 полиморфизми MC ва семизлик ривожланишида алоҳида ўрин эгаллайди. Липидларнинг тўқима ичи транспортида ҳамда метаболизмида иштироки беқиёсдир. FABP2 4 - хромасома – 4q28-4q31 да жойлашган бўлиб, 4 экзон ҳамда 3 интрондан иборат. FABP2 гени rs1799883 полиморфизмида 54 кодондаги аланиннинг треонинга алмашилиши ётади (Ala54Thr).

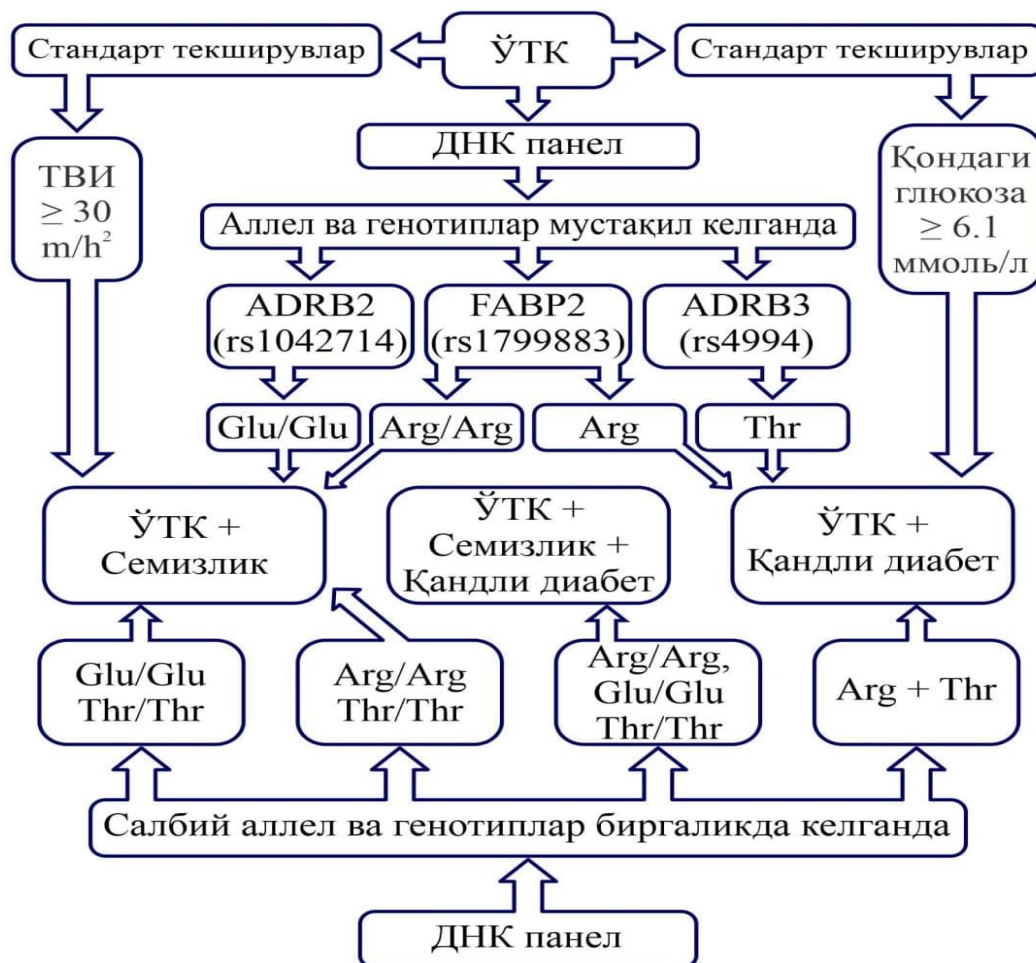
Ишимизнинг таҳлилида эса FABP2 гени Ala54Thr полиморфизмининг ЎТК ва MC синтропияси патогенетик ривожланишида ўзига хос ассоциациятив ўрни борлиги аниқланди. Ушбу ген полиморфизми Thr аллели тарқалиш даражаси асосий ва назорат гуруҳи қиёсий таҳлилида 32,2% ҳамда 22,9% ни ташкил қилди ($\chi^2=5,1$; $P=0,02$; $OR=1,6$; 95% CI 1,064-2,399). Генотиплари ўртасида ҳам қиёсий таҳлил қилганимизда гомозиготали

Thr/Thr генотиби тарқалиш даражасида асосий гуруҳимизда назорат гуруҳимизга нисбатан нисбатан анча юқори кўрсаткичга эга эканлиги аниқланди (мос равишда 13,6% ва 7,5%; $\chi^2=2,1$; $P=0,1$; $OR=1,9$; 95% CI 0,8189-5,571). Статистик натижалардан маълум бўлдики, Thr аллели ва Thr/Thr генотиби ушбу касалликлар патогенезида тенденцияга эга.

FABP2 гени Ala54Thr полиморфизмини кичик гуруҳларда таҳлил қилганимизда қуйидагича натижаларга эга бўлдик: Кичик – А гуруҳдаги ЎТК+семизлик синтропик ривожланган беморлар билан соғлом донорлар намуналарини қиёсий таҳлилида Thr аллели тарқалиш даражаси мос равишда 37,1% ва 22,9% ни ташкил қилди ($\chi^2=7,8$; $P=0,005$; $OR=2,0$; 95% CI 1,223-3,209). Гомозиготали Thr/Thr генотиби тарқалиш даражасида эса мос равишда 19,0% ва 7,5% ни ташкил қилди ($\chi^2=5,1$; $P=0,02$; $OR=2,9$; 95% CI 1,122-7,424).

Демак, статистик кўрсаткичлардан маълум бўлдики, ЎТК ва МС компонентларидан семизликнинг нозологик синтропиясида FABP2 гени rs1799883 локусидаги Thr/Thr генотиби ($\chi^2=5,1$; $p=0,02$; $OR=2,9$; 95% CI: 1,122-7,424) юқори ассоциацияга эга эканлиги аниқланди.

Илмий тадқиқот ишнинг натижаларига асосланиб, **ўт тош касаллиги билан оғриган беморларда метаболдик синдром ривожланишини эрта ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилди (1-расмга қаранг):**



1-расм. Ўт тош касаллиги билан оғриган беморларда метаболдик синдром ривожланишини эрта ташхислаш алгоритми

ХУЛОСАЛАР

«ЎТ тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропияси патогенезининг клиник-генетик аспекти» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. ЎТ тош касаллиги ва метаболик синдром синтропияси патогенезидаги липидлар метаболизмида иштирок қилувчи генетик полиморфизми тизимининг (PPARG2 гени rs1801282, ADRB2 гени rs1042714 ва rs1042713, ADRB3 гени rs4994, FABP2 гени rs1799883 полиморфизмлари) ўрни баҳоланди. Ушбу патологияларнинг патогенетик коморбид ҳолда ривожланишида функционал жиҳатдан генотипларнинг мустақил ёки биргаликдаги аҳамияти аниқланди.

2. ЎТ тош касаллиги ва метаболик синдром компонентларидан семизликнинг нозологик синтропиясида FABP2 гени rs1799883 локусидаги Thr/Thr генотиби ва ADRB2 гени rs1042714 локусидаги Glu/Glu генотиби ташувчиларида юқори мустақил аҳамиятга, Ala/Ala ва Gln/Gln генотиплари эса аксинча, протектив аҳамияти аниқланди.

3. ЎТ тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропияси липидлар метаболизми регуляциясида PPARG2 гени rs1801282 полиморфизми мустақил иштирок даражаси аҳамиятсизлиги аниқланди.

4. ЎТ тош касаллиги билан оғриган беморларда метаболик синдром ва унинг компонентларидан ҚД касаллигининг ривожланишини башоратлашда липид-регулятор генлардан FABP2 гени rs1799883 локуси Thr ва ADRB3 гени rs4994 локуси Arg аллел вариантлари вариантларининг ассоциацияси юқори информатив қийматга эга эканлиги аниқланди.

5. ЎТ тош касаллиги билан хасталанган беморларда метаболик синдром ривожланишининг эрта ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 04/30.12.2019.Тib.30.03 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

РАХИМОВ АНВАР ПУЛАТБОВЕВИЧ

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА
НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ СИНТРОПИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ
БОЛЕЗНИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2021.1.PhD/Tib985.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" по адресу (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: Исмаилов Уктам Сафаевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Зокиров Ёркин Узуевич
доктор медицинских наук, профессор
Жўраева Мохигул Азимжановна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация: Самаркандский Государственный
медицинский институт

Защита диссертации состоится «18» ноября 2021 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, Ташкент, ул. Фараби, дом 2. Зал заседания 4-этажа, 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована № 800). (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фараби, дом 2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус, «Б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « 6 » ноябрь 2021 года.
(реестр протокола рассылки № 01 от « 6 » ноябрь 2021 года).



Г.И. Шайхова

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней доктор медицинских наук, профессор

Д.Ш. Алимухамедов

Учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

Б.А. Саидов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и метаболический синдром (МС) на сегодняшний день во всем мире являются распространенными болезнями, ЖКБ наблюдаются у 10–15% населения земного шара и этот показатель каждые десять лет растет в 2 раза. Метаболический синдром тоже является широко распространенной патологией, которую ученые мира характеризуют «...пандемией XXI века и составляет 20–40% населения всего мира...».¹ На сегодняшний день определено синтропическое развитие ЖКБ и МС в 70–80% случаев, создаются проблемы с течением этих болезней с тяжелыми осложнениями, а также с проведением лечебно-профилактических работ. У пациентов дополнительно наблюдаются многие патологии других органов тела, которые являются причиной проявления серьезных осложнений, а также оказывают свое влияние на результаты лечения путем хирургического вмешательства больных этой категории. Нозологическая синтропия ЖКБ и МС в научной и практической медицине считается важным вопросом, одной из актуальных проблем на современном этапе являются прогнозирование развития коморбидных патологий и улучшения результатов первичной профилактики, разработка клинических и генетических аспектов, механизмов выявления этой комбинированной патологии, разработка профилактики и индивидуального лечения, обоснованного патогенетически.

В мире осуществляется ряд научных исследований по обеспечению оптимальных вариантов клинических и генетических аспектов патогенеза нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома. В этом отношении у больных, желчнокаменная болезнь которых проходит вместе с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома, наряду с клинико-лабораторными, инструментальными и антропометрическими обследованиями, отдельное значение имеют важные научно-практические направления разработки степени распространения аллельных и генотипных вариантов генных полиморфизмов ADRB2 (Gln27Glu), ADRB2 (Arg16Gly) и ADRB3 (Trg64Arg), значения в механизмах нарушения метаболизма липидов генов-регуляторов PPARG2 (Pro12Ala), FABP2 (Ala54Thr), цены генных взаимодействий в развитии метаболического синдрома, а также критерий прогнозирования индивидуального риска развития клинической синтропии и разработки алгоритма раннего диагностирования.

В нашей стране отдельное внимание направлено на развитие медицинской сферы, а также на соответствие системы медицины требованиям мировых стандартов, в частности, на раннее диагностирование, лечение и предотвращение осложнений соматических болезней. В Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы определены следующие задачи: «...внедрение

¹ Абдуллозода С.М. Некоторые аспекты эпидемиологии и этиопатогенеза метаболического синдрома // Вестник авиценны, 2020, Том 22, № 4 – С. 580–585.

комплексных мер, направленных на укрепление и улучшение здоровья населения, уменьшения уровня заболеваемости, предотвращения болезней, связанных с питанием, и повышение продолжительности жизни ...».² Исходя из этого, одним из актуальных научных направлений считается создание оптимальных вариантов клинических и генетических аспектов патогенеза нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, определенных в Указах и Постановлениях Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 г., № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 г., № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 г., № ПП-4063 «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения» от 18 декабря 2018 г., и в других нормативно-правовых документа по данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. ЖКБ встречается в случае 6,7% мужчин, 14,6% женщин до 65 лет, после 65 лет этот показатель составляет 17,5% у мужчин и 27,7% – у женщин (Вахрушев Я.В., 2016). Примерно одна четвертая часть населения свыше 60 лет и одна третья часть свыше 70 лет болеют ЖКБ (Сагдатова А.А., 2018). В течение многих лет во всем мире ЖКБ считалась патологией людей пожилого возраста, однако на сегодняшний день, в результате изысканий, выяснилась стабильная тенденция роста заболеваемости среди молодежи. Среди детей раннего возраста выявление ЖКБ связано с нарушением холестеринагенеза во время беременности. По сведениям ряда исследований, за последнее десятилетие ЖКБ среди детей возросло в десять раз (от 0,1% до 1,0%) и среди пожилых людей – в 2 раза (Потапова Е.А., 2016); среди населения среднего возраста, по исследованиям NTERHEART (NCEP ATR III по критериям), составляет 26% (Батулин А.К., 2015). Определено, что МС возникает при ожирении в 49% случаях, при диабете – в 80%. По сведениям специалистов сферы, у 30% населения мира определены излишки веса тела и этот показатель каждые десять лет увеличивается на 10% (Берсенева О.А., 2019). К сожалению, в последние годы наблюдается омоложение в патологиях ЖКБ и МС, которое охватывает трудоспособное население общества. В патогенетическом развитии ЖКБ и МС и их компонентов, болезней ожирения и

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 г.

сахарного диабета, важное значение имеет нарушение метаболизмов липидов, регуляторные гены и их полиморфизмы изучаются до сегодняшнего дня. Так, осуществлены некоторые изыскания различных популяций генов ADRB2 (полиморфизм rs1042713), ADRB2 (полиморфизм rs1042714), ADRB3 (полиморфизм rs4994), PPARG2 (полиморфизм rs1801282) и FABP2 (полиморфизм rs1799883), уровень распространения аллельных генотипов данных полиморфизмов, а также связь среди вышеназванных болезней стали причиной противоположных дискуссий. Например, в русских популяциях, по наблюдениям И.А.Бондаря и А.Meirhaeghe опасность развития метаболического синдрома охвачен генотипом гомозиготного Ala/Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2. Во французских популяциях в гетерозиготных случаях не обнаружено развитие метаболического синдрома (Бондарь И.А., 2014 г., Meirhaeghe A., 2015). Если в изысканиях M.Stumvoll определен низкий индекс веса тела у носителей Ala аллели полиморфизма rs 1801282 гена PPARG2 (Stumvoll M., 2002); в исследованиях Y.S.Yao и A.P.Rodrigues наблюдались излишки веса тела, особенно ожирение 3-4 степени (Rodrigues A.P., 2018; Yao Y.S., 2015).

В нашей стране осуществлен ряд научно-исследовательских работ по диагностике и лечению желчнокаменной болезни и метаболического синдрома (Назирова Ф.Г., 2015; Каримов Ш.И., 2018; Акбаров М.М., 2020); однако не разработаны оптимальные варианты клинических и генетических аспектов патогенеза нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома.

Проведенный анализ литературы показал, что не встречались сведения о значении и своеобразных сторон регулятор-генов ADRB2 (rs1042713), ADRB2 (rs1042714), ADRB3 (rs4994), PPARG2 (rs1801282) и FABP2 (rs1799883) метаболизма липидов в патогенезе нозологической синтропии ЖКБ и МС. До сегодняшнего дня ученые мира не пришли к единому мнению, освещающего клинические и генетические аспекты ситуации, когда ЖКБ и МС наблюдались совместно.

Связь диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена работа. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № 01980006703 по теме «Функционально-метаболические и структурные характеристики параметров жизнедеятельности организма при различных формах экспериментальной патологии постнатальном развитии иммунной и пищеварительной систем» (2019–2022).

Цель исследования: разработка алгоритма ранней диагностики болезней на основе оценки роли генов, управляющих метаболизмом липидов в патогенезе нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома.

Задачи исследования:

оценить уровень распространения аллельных и генотипных полиморфизмов ген ADRB2 (Gln27Glu), ADRB2 (Arg16Gly) и ADRB3

(Trg64Arg), наряду с клинико-лабораторными, инструментальными и антропометрическими исследованиями больных с желчнокаменной болезнью с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома;

оценить значение механизмов нарушения метаболизма липидов генов-регуляторов PPAR2 (Pro12Ala), FABP2 (Ala54Thr) в развитии нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома;

определить цену взаимовлияния генов в развитии метаболического синдрома у больных с желчнокаменной болезнью;

разработать алгоритм ранней диагностики индивидуального риска развития клинической синтропии метаболического синдрома у больных с желчнокаменной болезнью.

Объект исследования. В качестве объекта исследования использованы клинико-генетические анализы 118 больных с желчнокаменной болезнью, лечащихся амбулаторно (49) и стационарно (69) в отделении хирургии многопрофильного медицинского центра Хорезмской области, а также ДНК практически здоровых 120 доноров, хранящихся в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии.

Предметом исследования являются материалы оценки полиморфизма генов ADRB2 (rs1042713), ADRB2 (rs1042714), ADRB3 (rs4994), PPAR2 (rs1801282) и FABP2 (rs1799883) при оценивании сведений о болезни и наследственности больных с желчнокаменной болезнью вместе с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома.

Методы исследования: при оценке клинико-генетических аспектов патогенеза нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома использованы клинические, лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обоснованно наличие высокой ассоциации патогенетического развития ожирения, являющегося одним из компонентов МС и ЖКБ, в формировании синтропии этих болезней в носителях генотипа Glu/Glu локуса rs1799883 гена ADRB2 и генотипа Thr/Thr локуса rs1042714 гена ADRB2 ген-детерминантов нарушения липидного метаболизма, а также ощутимо влияющего на клиническое состояние;

определено протективное значение носителей генотипа Ala/Ala локуса rs1042714 гена FABP2 и генотипа Gln/Gln локуса rs1042714 гена ADRB3 – молекулярно-генетических предикаторов в механизме патогенетического развития ожирения-компонента МС и ЖКБ;

определена высокая тенденция аллелов Thr локуса rs1799883 гена FABP2 и Arg локуса rs4994 гена ADRB3 в патогенезе развития нозологической синтропии СД – компонента МС и ЖКБ;

разработан алгоритм ранней диагностики развития МС у больных с ЖКБ на основе изучения роль генов, управляющих метаболизмом липидов в патогенезе нозологической синтропии ЖКБ и МС.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

определены факторы, способствующие появлению опасности развития ожирения и СД – компонентов МС у больных с ЖКБ;

оценено роль липидных регулятор-генов PPARG2 (Pro12Ala) и FABP2 (Ala54Thr) в механизме метаболического нарушения дополнительно к комплексу мероприятий диагностирования, наряду с методами стандартного обследования;

определено наличие высокой ассоциации у носителей генотипа Thr/Thr локуса rs1799883 гена FABP2 и генотипа Gln/Gln локуса rs1042714 гена ADRB2 в нозологической синтропии ожирения-компонента МС и ЖКБ. А генотипы Ala/Ala и Gln/Gln, наоборот, обладают протективным значением в развитии ЖКБ и МС;

определена высокая тенденция аллелов Arg локуса rs1799883 гена ADRB3 и Thr локуса rs1799883 гена FABP2 в развитии нозологической синтропии ЖКБ и СД.

Достоверность результатов исследования обоснована правильностью использования теоретических подходов и методов, с методологической стороны осуществленными исследованиями, достаточностью количества обследованных больных, обработкой с помощью современных взаимодополняющих клинических, лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических и статистических методов, примененных в исследовании, а также сравнением зарубежного и отечественного опытов в коррекции оптимальных вариантов клинических и генетических аспектов патогенеза нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома, подтверждением компонентными структурами заключения, полученных результатов.

Научное и практическое значение результатов исследования. Теоретическая значимость определяется анализом факторов риска развития МС у больных с желчнокаменной болезнью и их компонентов – СД и ожирением, ролью антропометрических, инструментально-лабораторных и молекулярно-генетических исследований клиники и развития синтропии этих патологий, анализом распределения аллельных и генотипных вариантов генов PPARG2 (rs1801282), ADRB2 (rs1042713), ADRB2 (rs1042714), ADRB3 (rs4994) и FABP2 (rs1799883) у больных с желчнокаменной болезнью, связью этих патологий с этапами синтропического проявления путем оценки уровня встречаемости негативных генотипов.

Практические результаты исследования заключаются в разработке алгоритма диагностирования с учетом индивидуальных особенностей организма в нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболическом синдроме, генетических предикторов нарушения липидного обмена, наряду с созданием группы больных с риском нарушения МС для врачей, занимающихся непосредственной практикой при оценке факторов генетического и клинического риска развития нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов, по оценки клинико-генетических аспектов патогенеза нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома:

утверждена методическая рекомендация «Методы диагностики в нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома», предотвращающая синтропию желчнокаменной болезни и метаболического синдрома среди различных слоев населения (справка № 8н-з/269 Министерства здравоохранения РУз от 7 августа 2021 г.). В результате, это дало возможность предотвращения желчнокаменной болезни и метаболического синдрома, эффективного диагностирования и корреляции порядка лечения;

результаты научных исследований оценки клинико-генетических аспектов патогенеза нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома, внедрены в практику здравоохранения, в частности, в многопрофильный медицинский центр Хорезмской области, клинику Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии, в Хорезмский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, а также в медицинские объединения Багатского района Хорезмской области (справка № 08–09/14679 Министерства здравоохранения РУз от 15 октября 2021 г.). Внедрение на практике полученных результатов дало возможность появлению навыков улучшения качества жизни больных путем организации мероприятий профилактики и оздоровления по предотвращению болезни на основе оценки высокой независимой ассоциации у носителей Glu/Glu генотипа локуса rs1042714 гена и генотипа Thr/Thr локусы rs1799883 гена, FABP2, а генотипы Ala/Ala и Gln/Gln, наоборот, обладают протективным значением в нозологической синтропии ожирения, являющегося компонентом желчнокаменной болезни и метаболического синдрома.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе на 2-х международных и 4-х республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан, 5 статей, в том числе 2 в республиканском, 3 в зарубежном журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведенных исследований, сформулированы цель и задачи, объект и

предмет исследования, указано соответствие данных исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, изложена научная новизна и научно-практическая значимость результатов, приведены данные по внедрению в практику результатов исследований, опубликованных работ и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, названной **«Своеобразные стороны клинических и генетических аспектов патогенеза нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома»**, приведены комментарии литературы, раскрывающие значение проблемы нозологической синтропии ЖКБ и МС, патогенез развития, современные диагностические методы, недостатки в лечении и методы молекулярно-генетического исследования, разработан авторский подход в нахождении решения проблем.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы оценки клинических и генетических аспектов патогенеза нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома»** освещены объект, предмет и оценивание, материалы и методы исследования. Фундаментом исследования считается база факультетская и госпитальная хирургическая кафедра Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии, которая обоснована результатами клинических анализов и диагностирования больных с ЖКБ и ЖКБ вместе с МС, лечившихся в течение 2019–2021 годах стационарно (69 чел.), амбулаторно (49 чел.) и вылечившихся в отделении хирургии Многопрофильного медицинского центра Хорезмской области, где под наблюдением находились 118 больных. Эти 118 больные составили основную группу. В контрольной группе были использованы ДНК практически здоровых 120 доноров (сохраненный банк ДНК и РИГИАТМ).

В основной группе из 118 больных женщины составляли 78 человек (66,1%), мужчины – 40 (33,9%) человек. Больные основной группы были в возрасте от 19 до 80 лет. По возрасту больные были разделены на 4 группы: 18–44 лет – 51 (43,2%), 45–59 лет – 33 (28%), 60–74 лет – 30 (25,4%), 75–90 лет – 4 (3,4%). Среди наблюдаемых больных средний возраст мужчин составил $47,48 \pm 1,21$ лет, женщин – $48,07 \pm 1,28$ лет (таблицы 1).

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и полу

Возраст	женщины		мужчины	
	абс	%	абс	%
18–44	36	30,5	15	12,7
45–59	18	15,3	15	12,7
60–74	22	18,6	8	6,8
75–90	2	1,7	2	1,7
Всего	78	66.1	40	33.9

Наблюдаемые больные основной группы были изучены, разделив их на 3 малые подгруппы: А, Б, В. В подгруппу А включили больных с ЖКБ совместно с ожирением – 58 (49%), в подгруппу Б – больные с ЖКБ совместно с сахарным диабетом – 27 (23%) и в подгруппу В – больные с ЖКБ без МС – 33 (28%). Распределение больных подгрупп приведено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных малых подгрупп

Группы исследуемых	группа А		группа Б		группа В	
	мужчина	женщина	мужчина	женщина	мужчина	женщина
18–44	8	21	4	8	3	7
45–59	7	8	4	5	4	5
60–74	2	10	3	1	3	11
75–90	-	2	2	-	-	-
Всего	17	41	13	14	10	23

Больные основной группы в количестве 69 (58,5%) человек лечились стационарно, 49 (41,5%) человек наблюдаются амбулаторно. Среди стационарно лечащихся больных определены ожирение – у 9 чел., сахарный диабет – 13 чел., 27 человек – без МС. Под амбулаторным наблюдением определены больные ожирением – 29 чел., с сахарным диабетом – 14 чел., 6 чел. – без МС. 41,5% больных под амбулаторным наблюдением свидетельствуют о потребности в стационарном лечении. Среди них 24,6% больных с ожирением, 11,2% – с сахарным диабетом, 5% больные с ЖКБ без метаболических изменений.

У стационарно лечащихся почти у всех 69 больных наблюдались диспепсические нарушения. Многих беспокоили повторяющиеся колики в желчном пузыре, тошнота, рвота, вздутие живота, запоры и проявление клинических симптомов позволило положить их для обследования и лечения в многопрофильный медицинский центр Хорезмской области. Если из них 45 человек плановое с основным диагнозом – с периодом ремиссии или неполной ремиссии хронического холецистита – были госпитализированы, то 24 больных экстренно были госпитализированы с острым калькулёзным холециститом и вместе с этим с разными видами осложнений (холедохолитиаз, механическая желтуха, холангит, панкреатит, папилит, билиарный цирроз печени).

Наблюдаемые 69 больных были вылечены оперативно и 49 больных лечились консервативным образом.

Общие клинические, лабораторные и инструментальные обследования.

С целью сравнительной диагностики различных патологий, комплексной оценки общего состояния больных и определения дополнительных болезней проведены следующие обследования:

первичное клиническое обследование больных: сбор анамнеза, определив жалобы, общий осмотр, пальпация брюшной полости, перкуссия, определение пульса, артериального давления и ИМТ;

на следующем этапе проведение лабораторного анализа крови и мочи: общий анализ крови и мочи, биохимических показателей крови;

ЭКГ сердца и если необходимо, то провести ЭхоКГ;

ультразвуковое обследование печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, поджелудочной железы;

ЭГДФС (с эндоскопом модели CF-10 японской фирмы "Olympus");

общая рентгенография грудной клетки;

в необходимых случаях рентгенологическое обследование желудочно-кишечного тракта;

при видах осложнений ЖКБ, по необходимости, использовать методы обследования КТ, МРТ, ЭРПХГ;

обследование и консультация кардиолога, терапевта-гастроэнтеролога, эндокринолога, анестезиолога.

Методы молекулярно-генетического обследования общих клинических материалов. Молекулярно-генетическое обследование клинических материалов было выполнено в отделе технологий молекулярной генетики и клетки РСНПМЦГ. Этот раздел научной работы состоит из нескольких этапов; сбор крови у наблюдаемых больных; выделение ДНК из периферической крови, проведение ПЦР, электрофореза и получение результатов.

В течение научного исследования были изучены 5 полиморфических вариантов генов (табл. 3).

Анализ ассоциации полиморфизмов генов осуществлен с помощью модели «case-control».

Таблица 3

Список изученных полиморфизмов генов

Ген (сокращенно)	локализация	полиморфизм	междунар. код
Рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, гамма (PPARG2)	3p25.2	Pro12Ala	rs1801282
Бета-2 адренергический рецептор (ADRB2)	5q32	Gln27Glu	rs1042714
Бета-2 адренергический рецептор (ADRB2)	5q32	Arg16Gly	rs1042713
Бета-3 адренергический рецептор (ADRB3)	8p11.23	Trg64Arg	rs4994
Белок, связывающий жирные кислоты (FABP2)	4q28-4q31	Ala54Thr	rs1799883

В третьей главе диссертации, названной «Своеобразные свойства диагностирования у больных с ЖКБ с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома» даны результаты клинического, антропометрического и лабораторно-инструментального обследований больных основной группы. Вначале были определены жалобы больных: почти все больные жаловались на боли в правом подреберье и в эпигастральной области, на горький привкус в ротовой полости, тошноту, рвоту, из видов осложнения болезни – желтушность склеры глаз и кожи тела, темный цвет мочи, бесцветность кала, такие дополнительные болезни, как головная боль, боли в области сердца и общая слабость.

Был собран анамнез. В жизненном анамнезе 65% больных были определены такие факторы изменчивого риска, как курение, неправильное питание и гиподинамия, способствующие появлению ЖКБ. У 45% больных были болезни ЖКБ или МС (ожирение, СД) у родственников и предков.

Во время общего осмотра у всех больных были проверены артериальное давление (АД) и пульс. Определено высокое АД у 66 (60%) больных основной группы, из них у 33 чел. – нормативно высокое, у 41 чел. – высокое I степени, у 18 чел. – II степени, у 7 чел. – наблюдалась артериальная гипертония III степени. Из антропометрических обследований почти у всех больных измерили ИМТ (индекс масса тела). У 58 (48%) больных был определен $ИМТ \geq 30 \text{ m/h}^2$ и дополнительно диагностировали ожирение и ввели в подгруппу А.

Из инструментальных обследований всем больным стационарно были сделаны УЗИ, ЭКГ и рентгенография грудной клетки. При проведении УЗИ у всех больных в желчном пузыре были определены различных размеров камни и по количеству установлены одна или множество камней. Из них у 21 больного желчный пузырь был расширен, стенки утолщены, что свидетельствовало о наличии острого холецистита. Такие виды осложнений, как холедохолитиаз, механическая желтуха, были определены у 8 больных. При обследовании больных ЭКГ у 41 больного в возрасте более 32 лет были определены ИБС и усиленная стенокардия. При рентгенографии грудной клетки у всех больных обнаружены возрастные изменения.

Обследование ЭГДФС было проведено у 38 больных, были обнаружены хронический гастродуоденит – у 22 больных, язва двенадцатиперстной кишки – 10 чел., у 6 больных определены рубцы после язвы. МРТ холангиография была проведена у 41 больного. У 8 больных был определен холедохолитиаз, диаметр холедоха составил 0,8–2,5 см. Внутривенные желчные пути расширены. У 3 больных обнаружили холдохектазию и определили отсутствие камней. Остальным больным дали заключение о наличии хронического холецистита.

У больных с ЖКБ вместе с МС и без МС была проведена частота распределения аллельных и генотипных вариантов полиморфизмов генов ADRB2 (Gln27Glu), ADRB2 (Arg16Gly) и ADRB3 (Trg64Arg).

ADRB2 (адренергический рецептор бета-2) считается одним из генов, участвующих в метаболизме липидов. Определены и широко распространены более 80 полиморфизмов гена ADRB2, имеющим важное значение считается полиморфизм Gln27Glu (rs1042714). В образцах основной и контрольной групп был проведен сравнительный анализ частоты распространения аллельных вариантов локуса rs1042714 гена ADRB2. Аллель Gln, соответственно, составил 65,2% и 73,7%, а аллель Glu - 34,7% и 26,5% ($\chi^2=4.0$; $P=0,04$; $OR=1,5$; 95% CI 1,01–2,216). Наблюдения показали, что частота распространения аллели Glu у больных основной группы по сравнению с образцами контрольной группы была выше и со стороны статистики – более значима. При сравнительном анализе частоты распространения генотипов локуса rs1042714 гена ADRB2 с частотой распространения генотипа Glu/Glu гомозиготы наблюдался высокий показатель в основной группе по сравнению с контрольной группой (соответственно, 13,6% vs 5,0%; $\chi^2=5,2$; $P=0,02$; $OR=3,0$; 95% CI 1,124–7,905). Из рассчитанных статистических сведений видно наличие тенденции сравнительной статистической разницы. С целью определения, в какой из названных выше патологий высокое ассоциативное место полиморфизма rs1042714 гена ADRB2, были изучены статистические стороны и в малых подгруппах. Была определена высокая ассоциация генотипа Glu/Glu локуса rs1042714 гена ADRB2 ($\chi^2=5,6$; $p=0,02$; $OR=3,5$; 95% CI: 0,178–10,34) у больных с синдроном ЖКБ с ожирением в малой группе А.

Значит можно заключить, что у носителей генотипа Glu/Glu полиморфизма rs1042714 гена ADRB2 патогенетическое развитие ЖКБ вместе с ожирением в 3,5 раза выше.

В исследованиях L.Rieznik (2020) определено, что у населения европейской популяции гетерозиготный генотип Glu/Glu полиморфизма rs1042714 гена ADRB2, в отличие от наших результатов, является фактором постоянного и важного риска ($OR=1,6$; 95% CI 0,84–3,33). В сведениях H.Zhang (2014) тоже определен, что в механизме нарушения липидных обменов риск развития ожирения 1,2 раза выше в генотипах Gln/Glu и Glu/Glu по сравнению с генотипом Gln/Gln.

Следующим генетическим маркером работы является полиморфизм rs1042713 гена ADRB2. В части белкового синтеза и гена ADRB2 в ДНК, из-за обмена местами гуанина (G) с аденином (A) в белке ADRB2 в 16 позициях последовательности аминокислот аргинин (A) меняется местами с глицином (Gly) (Arg16Gly) и международным кодом этого полиморфизма определен rs1042713.

Ген ADRB2 считается липолитическим рецептором в адипоцитах и активно участвует в управлении мобилизации липидов и гемостазом глюкозы. Теоретически полиморфизм гена ADRB2 приводит к ослаблению процесса липолиза и накоплению излишней массы жира в теле. Частота встречаемости полиморфизма rs1042713 гена ADRB2 в европейской популяции составляет 37–41%. В исследованиях, проведенных среди

представителей мужского пола населения Европы, болеющих МС, не соблюдающих правила питания, курящих, с низкой физической активностью, полиморфизм rs1042713 гена ADRB2 в гетерозиготном генотипе Arg/Gly составил OR=1,83 (95% CI 1,10–3,05) и в гомозиготе генотипа Arg/Arg – OR=2,43 (95% CI 1,19–4,95).

В анализе наших результатов распространение гомозиготных генотипов Arg/Arg составляет высокую частоту в основной группе по сравнению с контрольной группой (соответственно, 33,9% и 30,0%; $\chi^2=0,4$; P=0,5; OR=1,2; 95%CI 0,69–2,06). Мы можем видеть, что гомозиготный генотип Arg/Arg полиморфизма rs1042713 гена ADRB2 в патогенезе синтропического развития ЖКБ и МС не обладает тенденцией (OR=1,2). Результаты исследования были сравнительно изучены с результатами изысканий других исследователей: в изысканиях Т.Науакawa, в отличие от авторских результатов, определено, что 8 популяций из изученных 11 гетерозиготных генотипов Arg/Gly являются фактором риска причины патогенетического развития МС и составил OR=2,6. В сведениях К.Вengtsson, наоборот, определено, что гетерозиготный генотип Arg/Gly не повышает риск развития МС и имеет только протективный эффект защиты.

Значит, мы можем увидеть небольшую ассоциативную связь в патогенетическом развитии наблюдаемых патологий этого полиморфизма гена.

На следующем этапе исследования – оценка распространения аллельных и генотипных вариантов полиморфизма rs4994 гена ADRB3 (адренергический рецептор Бета 3), участвующего в метаболизме липидов, а также места в нозологической синтропии ЖКБ и МС. Ген ADRB3 расположен в 8 хромосомах – 8 p 11.23 и участвует в синтезе 396 аминокислот. Со снижением активности ADRB3 в жировых клетках уменьшаются окисления и в результате в клетках скапливаются излишние липиды, которые приводят к ожирению и МС.

В полиморфизме ADRB3 происходит обмен триптофана (Trp) на аргинин (Arg) в 64 кодоне (международный код rs4994). В ряде научных исследований были определены связи с мутацией гомозиготы Arg64 развитие ожирения и СД. Несмотря на многие исследования аллели Arg в различных популяциях, существуют противоположные мнения по участию в развитии МС полиморфизма rs4994 гена ADRB3, что является неопределенным до сих пор. Например, в мета-анализе 23 изысканий (у 7399 больных) не подтверждено значение полиморфизма rs4994 гена ADRB3. В других мета-анализах 97 исследований наблюдалась связь МС или ожирения с Trp64Arg у населения государств Азии, однако не подтверждено у населения Европы. Однако De Luis доказал в своих исследованиях важное значение носителей аллели Arg полиморфизма rs4994 гена ADRB3 у населения Европы с избыточным весом тела. В исследовании автора результаты показали, что частота распространения гетерозиготных генотипов Trp/Arg в основной

группе по сравнению с контрольной выше (соответственно, 20,3% и 14,2%, $\chi^2=1,6$; $P=0,2$; $OR=1,5$; 95% CI 0,7827–3,057).

В исследованиях, приведенных А.Назаровой (2018), в образцах больных СД и синтропическим развитием ожирения и здоровых доноров без метаболических изменений при изучении полиморфизма rs4994 гена ADRB3 были определены ощутимые изменения и разница со статистической стороны в чистоте проявления мутантных аллелов.

При изучении в подгруппах полиморфизма этих генов, у больных с ЖКБ и синтропическим ожирением по сравнению со здоровыми донорами частота проявления генотипа Arg/Arg и аллели Arg на высоком уровне, хотя со статистической стороны значение немного меньше ($p>0,05$).

Если сравнительно проанализируем полиморфизм rs4994 гена ADRB3 у больных ЖКБ и доноров контрольной группы, то обнаружим, что разница между частотами распространения генотипом в обеих группах не является ощутимой и со статистической стороны незначительна. В развитии нозологической синтропии ЖКБ и СД определена высокая тенденция аллели Arg локуса rs4994 гена ADRB3 ($\chi^2=2,5$; $p=0,1$; $OR=2,7$; 95% CI: 0,7652–9,49).

В четвертой главе диссертации, названной **«Оценка роль полиморфизма липид-регуляторных генов в патогенезе синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома»** изложены частота распространения аллелей и генотипов полиморфизма липид-регуляторных генов PPARG2 (Pro12Ala) и FABP2 (Ala54Thr) – у больных основной группы и доноров контрольной группы, роль в патогенезе развитии этих болезней, а также алгоритм раннего диагностирования.

Ген PPARG (рецепторы, активизированные пролифератором пероксизма) состоящий из 9 экзонов и 8 интронов, расположен в хромосоме 3p25. Существует две изоформы гена PPARG-PPARG1 и PPARG2. PPARG1 проявляется почти во всех клетках организма, PPARG2 – в основном в жировых клетках. Обмен одного нуклеотидного цитозина на гуанин в кодоне 12 (экзон В) (rs1801282) считается самым распространенным полиморфизмом гена PPARG2 и в белке PPARG2 происходит обмен аминокислоты пролин (Pro) на аланин (Ala). В течение работы была обнаружена сравнительная разница в частоте распространения аллелей и генотипов полиморфизма Pro12Ala гена PPARG2 в образцах наблюдаемых основной и контрольной групп. Если сравнительно проанализировать частоты распространения аллельных вариантов локуса rs1801282 гена PPARG2, то определяется, что Pro аллель в основной группе (88,1%) по сравнению с контрольной группой (83,7%) обладает большей частотой проявления, однако со статистической стороны менее значима ($\chi^2=1,9$; $P=0,2$; $OR=0,7$; 95% CI 0,41–1,17). Определено, что среди наблюдаемых больных частота распространения доминант гомозиготного генотипа по сравнению с образцами контрольной группы обладает более высоким показателем (соответственно, 78,0% и 69,2%; $\chi^2=2,4$; $P=0,1$; $OR=1,6$; 95% CI 0,88–2,82).

В исследованиях, проведенных среди населения штата Гояс Бразилии выявлен высокий уровень МС в носителях аллели полиморфизма rs1801282 гена PPARG2. В исследованиях, проведенных в Новосибирской области Российской Федерации, наоборот, определено, что риск развития МС и, особенно, СД в носителях аллели Pro полиморфизма rs1801282 гена PPARG2 по сравнению с аллелем Ala в 1,43 раза больше.

Можно заключить, что несмотря на высокое место гена PPARG2 в регуляции метаболизма липидов, в исследованиях автора определена независимым образом незначительность полиморфизма локуса rs1801282 в нозологической синтропии ЖКБ и МС.

Ген FABP2 – следующий ген, используемый в течении исследования, является одним из липид-регуляторных генов и занимает отдельное место в развитии МС и ожирения полиморфизма rs1799883. В метаболизме и внутренней транспортировке клеток липидов его участие несравнимо. FABP2 расположен в 4 хромосомах – 4q28-4q31, состоит из 4 экзона и 3 интрона. В полиморфизме rs1799883 гена FABP2 происходит обмен аланина в 54 кодонов на треонин (Ala54Thr).

Анализ работы определил своеобразное ассоциативное место полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 в патогенетическом развитии синтропии ЖКБ и МС. Уровень распространения аллели Thr полиморфизма данного гена при сравнительном анализе основной и контрольной групп составил 32,2% и 22,9% ($\chi^2=5,1$; $P=0,02$; OR=1,6; 95% CI 1,064–2,399). При сравнительном анализе среди генотипов, в частоте распространения гомозиготного генотипа Thr/Thr в основной группе по сравнению с контрольной показатель был намного выше (соответственно, 13,6% vs 7,5%; $\chi^2=2,1$; $P=0,1$; OR=1,9; 95% CI 0,8189–5,571). Из статистических результатов известно, что в патогенезе этих болезней аллель Thr и генотип Thr/Thr обладают тенденцией.

При анализе полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 в малых подгруппах были достигнуты следующие результаты: в сравнительном анализе образцов здоровых доноров и больных с синтропическим развитием ЖКБ + ожирение в подгруппе А частота распространения аллели Thr составил, соответственно, 37,1% и 22,9% ($\chi^2=7,8$; $P=0,005$; OR=2,0; 95% CI 1,223–3,209). А в частоте распространения гомозиготного генотипа Thr/Thr – соответственно, 19,0% и 7,5% ($\chi^2=5,1$; $P=0,02$; OR=2,9; 95% CI 1,122–7,424).

Значит, их статистических показателей было определено, что в нозологической синтропии ожирения – компонент ЖКБ и МС генотип Thr/Thr локуса rs1799883 гена FABP2 ($\chi^2=5,1$; $p=0,02$; OR=2,9; 95% CI: 1,122–7,424) обладают высокой ассоциацией.

Основываясь на результатах исследовательской работы, был разработан алгоритм раннего диагностирования развития метаболического синдрома у больных с желчнокаменной болезнью (рисунок 1):

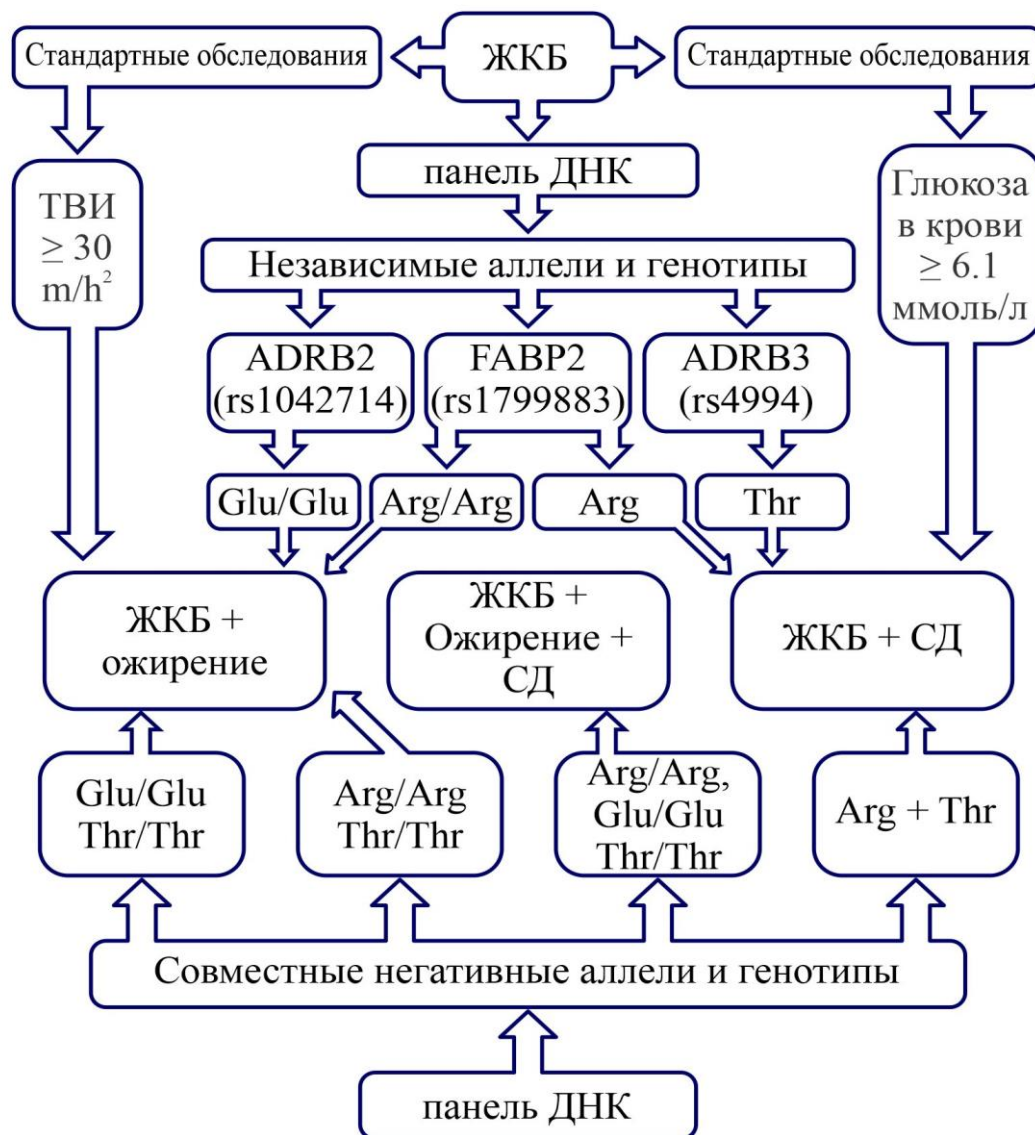


Рисунок 1. Алгоритм раннего диагностирования развития метаболического синдрома у больных с желчнокаменной болезнью

ВЫВОД

На основе результатов исследования по теме «Клинико-генетические аспекты патогенеза нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома» диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам представлены следующие заключения.

1. Дана оценка места системы генетического полиморфизма (полиморфизма PPAR γ 2 гена rs1801282, ADRB2 гена rs1042714 и rs1042713, ADRB3 гена rs4994, FABP2 гена rs1799883), участвующей в метаболизме липидов в патогенезе синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома. В патогенетическом коморбидном развитии данных патологий определено независимое или совместное значение генотипов с функциональной стороны.

2. В нозологической синтропии ожирения, являющегося компонентом желчнокаменной болезни и метаболического синдрома, определена высокая

независимая ассоциация у носителей генотипа Thr/Thr локуса rs1799883 гена FABP2 и генотипа Gln/Gln локуса rs1042714 гена ADRB2 и наоборот, протективное значение генотипов Ala/Ala и Gln/Gln.

3. Определен незначительный уровень независимого участия полиморфизма rs1801282 гена PPAR γ 2 в регуляции метаболизма липидов в нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома.

4. Определена высокая информативная ценность ассоциации вариантов липид-регуляторных генов Thr локуса rs1799883 гена ADRB3 и вариантов аллели Arg локуса rs4994 гена FABP3 в прогнозировании развития СД, являющегося компонентом и метаболического синдрома у больных с ЖКБ.

5. Разработан алгоритм раннего диагностирования метаболического синдрома у больных с желчнокаменной болезнью.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
OF SCIENTIFIC DEGREES DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

RAKHIMOV ANVAR PULATBOEVICH

**CLINICAL AND GENETIC ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF
NOSOLOGICAL SYNTROPY OF GALLSTONE DISEASE AND
METABOLIC SYNDROME**

14.00.16 – Normal and Pathological physiology

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

TASHKENT – 2021

The theme of doctoral dissertation is registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number № B2021.1.PhD/Tib985.

The dissertation has been prepared in the Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) in placed on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and informative-educational portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific leader: **Ismailov Uktam Safaevich**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Zokirov Yorkin Uzuevich**
Doctor of medical sciences, professor

Juraeva Mokhigul Azimjanovna
Doctor of medical sciences, docent

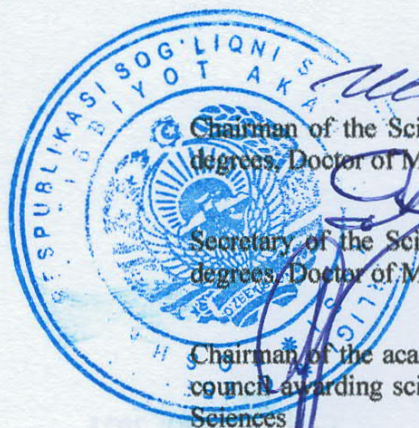
Leading organization: **Samarkand State Medical Institute**

Defense will be held «18» November 2021, at 14⁰⁰ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. The meeting room of the 1st training of the building of the Tashkent Medical Academy. Phone/Fax: (99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

With a doctoral thesis (PhD) can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered № 800). Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. Tashkent Medical Academy, 2nd educational building, «B» wing, 1 floor 7 study. Phone/Fax: (99871) 150-78-14.

Abstract of dissertation sent out «6» November 2021.

(Protocol of maining № 21 from «6» November 2021).



G.I. Shaykhova
Chairman of the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

D.Sh. Alimukhamedov
Secretary of the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

B.A. Saidov
Chairman of the academic seminar under the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The purpose of the study is the development of an algorithm for early diagnosis of diseases based on the assessment of the role of genes that control lipid metabolism in the pathogenesis of nosological syntropy of cholelithiasis and metabolic syndrome.

The object of the study was clinical and genetic analyzes of 118 patients with cholelithiasis treated on an outpatient basis (49) and inpatiently (69) in the surgery department of the multidisciplinary medical center of the Khorezm region, as well as DNA of practically healthy 120 donors stored in the Republican Specialized Scientific and Practical Medical center of hematology.

Scientific novelty of research is as follows:

the presence of a high association of the pathogenetic development of obesity, which is one of the components of MS and gallstone disease, is justified in the formation of syntropy of these diseases in carriers of the Glu / Glu genotype of the rs1799883 locus of the ADRB2 gene and the Thr / Thr genotype of the rs1042714 locus of the ADRB2 gene of the gene determinants of lipid metabolism disorders, and affecting the clinical condition;

the protective value of carriers of the Ala / Ala genotype of the rs1042714 locus of the FABP2 gene and the Gln / Gln genotype of the rs1042714 locus of the ADRB3 gene - molecular genetic predictors in the mechanism of pathogenetic development of obesity, a component of gallstone disease and MS;

a high tendency of the Thr alleles of the rs1799883 locus of the FABP2 gene and the Arg of the rs4994 locus of the ADRB3 gene in the pathogenesis of the development of nosological syntropy of DM (diabetes mellitus) - a component of cholelithiasis and MS were determined;

an algorithm for early diagnosis of the development of MS in patients with gallstone disease based on the study of the place of genes that control lipid metabolism in the pathogenesis of nosological syntropy of gallstone disease and MS has been proposed.

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results, to assess the clinical and genetic aspects of the pathogenesis of nosological syntropy of cholelithiasis and metabolic syndrome:

approved the methodological recommendation "Methods of diagnosis in nosological syntropy of cholelithiasis and metabolic syndrome", which prevents the syntropy of cholelithiasis and metabolic syndrome among various segments of the population (certificate No. 8n-z / 269 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated August 7, 2021). As a result, it made it possible to prevent gallstone disease and metabolic syndrome, to effectively diagnose and correlate the order of treatment;

the results of scientific research evaluating the clinical and genetic aspects of the pathogenesis of nosological syntropy of cholelithiasis and metabolic syndrome have been introduced into public health practice, in particular, in the multidisciplinary medical center of the Khorezm region, the clinic of the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy, in the Khorezm branch of the

Republican Scientific Center for Emergency Medical Aid, and also to the medical associations of the Bagat district of the Khorezm region (certificate No. 08–09/14679 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated October 15, 2021). The practical implementation of the results obtained made it possible to acquire skills to improve the quality of life of patients by organizing preventive and health-improving measures to prevent the disease based on the assessment of a high independent association in carriers of the Glu / Glu genotype of the rs1042714 locus of the gene and the Thr / Thr genotype, the rs1799883 loci of the FABP2 gene, and Ala / Ala and Gln / Gln, on the contrary, have a protective value in the nosological syntropy of obesity, which is a component of cholelithiasis and metabolic syndrome.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation of an introduction, four chapters, conclusion, practical recommendations, a list of references and applications. The volume of the thesis is 116 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Batirov D.Yu., Yangibaev Z.R., Yangibaev O.Z., Raximov A.P. Simultaneous Laparoscopic Operations in Patients with a High Degree of Operational Risk with Chronic Calculous Cholecystitis // American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2020, 10(11). – P. 858–865. (14.00.00; №2).

2. Yangibaev Z.R., Batirov D.Yu., Yangibaev O.Z., Raximov A.P. Our Tactics In The Treatment Of Complicated Forms Of Impassability Of The Terminal Section Of Common Bile Duct And The Vater's Papilla In Cholelithiasis // European Journal of Molecular & Clinical Medicine ISSN 2515-8260 Volume 07, Issue 01, 2020. – P. 3377–3381. (14.00.00; (3)Scopus).

3. Исмаилов Ў.С., Батиров Д.Ю., Бобоев Қ.Т., Рахимов А.П. Ўт тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропияси ривожланишинг клиник-этиопатогенетик механизмлари // Биомедицина ва Амалиёт журнали. 2021. № 3. – 474–493-б. (14.00.00; № 24).

4. Исмаилов Ў.С., Батиров Д.Ю., Бобоев Қ.Т., Рахимов А.П. Роль полиморфизма rs1042714 гене adrb2 в патогенезе нозологической синтропии желчнокаменной болезни и метаболического синдрома // Тиббиётда янги кун журнали. 2021. № 2(34). – 249–253-б. (14.00.00; № 22).

5. Raximov A.P., Ismailov U.S., Batirov D.Yu. The Role Of rs1799883 Polymorphism Of The FABP2 Gene In The Pathogenesis Of Nosological Syntropy Of Gallstone Disease And Metabolic Syndrome // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research (ISSN – 2689–1026). June 18, 2021. – P. 46–51. (14.00.00; (2)JIF-5.64).

II бўлим (II часть; II part)

6. Ismailov U.S., Batirov D.Yu., Raximov A.P. Clinical and genetic aspects of the pathogenesis of nosological syntropy of cholelithiasis and metabolic syndrome // Дистанционные возможности и достижения науки Международная научно-практическая конференция. 2021 г. Украина – С. 35.

7. Исмаилов Ў.С., Батиров Д.Ю., Бобоев Қ.Т., Рахимов А.П. Роль полиморфизма rs1042714 гене adrb2 у больных желчнокаменной болезнью с сочетанием метаболического синдрома // Роль инновационных технологий в медицинском образовательном процессе фундаментальных дисциплин и клинической медицины. Материалы международной научно-практической конференции Самарканд. 2021 г. – С. 133-134.

8. Исмаилов Ў.С., Батиров Д.Ю., Рахимов А.П. Роль полиморфизма rs1042713 гене adrb2 в патогенезе нозологической синтропии желчнокаменной болезни метаболического синдрома // Con actas de la conferencia internacional científica y practica «problemas y perspectivas de la aplicacion de la investigacion cienfíca innovadora» 11 de octubre de 2021, Panama. – P- 86-87.

9. Хаитбаев С.Қ., Рахимов А.П., Алланазаров А.Х. Прогнозирование исходов лечение острого холецистита лапароскопическом методом больных сахарным диабетом // European Conference on Innovations in Technical and Natural Sciences 10th International scientific conference 02nd February 2016. – P. 63–67.

10. Янгибаев З.Р., Батиров Д.Ю., Рахимов А.П. Ўт-тош касаллиги сабабли 12 бармоқ ичак катта сўрғичи ўтказувчанлигининг бузилишини даволаш // Тиббиётда миниинвазив технологиялар: Кеча, Бугун ва Эртага. Муаммолар ҳамда ривожланиш истиқболлари» Республика илмий-амалий анжумани материаллари. Урганч. 2019 й. – 46-47-б.

11. Исмаилов Ў.С., Батиров Д.Ю., Бобоев К.Т., Рахимов А.П. Ўт тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропияси патогенезида *pparg2* гени *rs1801282* полиморфизмининг ўрни // Актуальные проблемы морфологии в связи с пандемией COVID-19. Материалы Международной научно-практической конференции. 2021 год. Урганч. – С. 259–260.

12. Батиров Д.Ю., Рахимов А.П. Ўткир тошли холецистит касаллигида оғриқ хуружини бартараф қилишда окситен препаратининг аҳамияти // Тиббиётда миниинвазив технологиялар: Кеча, Бугун ва Эртага. Муаммолар ҳамда ривожланиш истиқболлари» Республика илмий-амалий анжумани материаллари. Урганч 2019 й. – 161-162-б.

13. Рахимов А.П., Абдувахобов Ф. Механик сариқлик билан асоратланган ўт тош касаллигини даволашда бизнинг тажрибамиз // Тиббиёт олий ўқув юртларида илмий инновацион ғоялар, муаммо ва истиқболлари мавзусидаги талабалар ва ёш олимларнинг XXVII-илмий-назарий анжумани материаллар. Урганч 2019 й. 71-72 б.

14. Исмаилов Ў.С., Батиров Д.Ю., Бобоев К.Т., Рахимов А.П. Ўт тош касаллиги ва метаболик синдром патогенетик ривожланишининг генетик аспектлари // Роль инновационных технологий в медицинском образовательном процессе фундаментальных дисциплин и клинической медицины. Материалы международной научно-практической конференции Самарканд, 6 мая 2021 г. – С. 213-214.

15. Исмаилов Ў.С., Батиров Д.Ю., Бобоев К.Т., Рахимов А.П. Метаболик синдром патогенези ва клиник хусусиятлари // Актуальные проблемы морфологии в связи с пандемией COVID-19. Материалы Международной научно-практической конференции. 2021 г. Урганч. – С. 195-196.

16. Батиров Д.Ю., Исмаилов Ў.С., Янгибаев З.Р., Рахимов А.П. Изучение полиморфизма *rs1799883* гена *fabp2* у пациентов с желчнокаменной болезни и метаболического синдрома // Актуальные проблемы морфологии в связи с пандемией COVID-19. Материалы Международной научно-практической конференции. 2021 г. Урганч. – С. 210.

17. Исмаилов Ў.С., Батиров Д.Ю., Бобоев К.Т., Рахимов А.П. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма *rs1042714* в гене *adrb2* у больных желчнокаменной болезнью с сочетанием метаболического синдрома // Актуальные проблемы морфологии в связи с пандемией COVID-19.

Материалы Международной научно-практической конференции. 2021 г. Ургенч. – С. 211.

18. Янгибаев З.Р., Батиров Д.Ю., Исмаилов Ё.С., Рахимов А.П. Ёт тош касаллигини патогенезининг молекуляр асослари // Актуальные проблемы морфологии в связи с пандемией COVID-19. Материалы Международной научно-практической конференции. 2021 г. Ургенч. – С. 327-328.

19. Рахимова Г.П., Рахимов А.П. Эффективность антигипертензивной и гиполипидемической терапии артериальной гипертензии при желчнокаменной болезни // «Эпидемия шароитида замонавий тиббиётнинг Долзарб муаммолари» Республика онлайн илмий-амалий конференция материаллари. 2021 й. Термиз. 271-272-б.

20. Батиров Д.Ю., Янгибаев З.Р., Рузибаев Р.Ю., Янгибаев О.З., Рахимов А.П. Сурункали тошли холецистит билан биргаликда учрайдиган қорин бўшлиғи аъзолари симультан патологиялари // Монография. Тошкент – 2020. 139 бет.

21. Исмаилов Ё.С., Батиров Д.Ю., Рахимов А.П. Ёт тош касаллиги ва метаболик синдром нозологик синтропиясида диагностика усуллари // Услубий тавсиянома. Урганч – 2021. 24 б.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.



Босма рухсат этилди: 05.11.2021 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆ «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 3.3. Адади 100. Буюртма № 138

“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.