

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЮЛДОШЕВА ДИЛНАВОЗ ХАСАНОВНА
ХАМРАЕВ АБРОР АСРОРОВИЧ

ЖИГАР НОАЛКОГОЛ ЁҒ ХАСТАЛИГИ РИВОЖЛАНИШИНИ
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК МАРКЁРЛАР ОРҚАЛИ БАҲОЛАШ ВА
БАШОРАТЛАШ



Тошкент -2022

«ТАСДИҚЛАЙМАН»

Фан ва таълим бошқармаси
бошлиғи, т.ф.д., профессор

У.С.Исмаилов

2022 й.

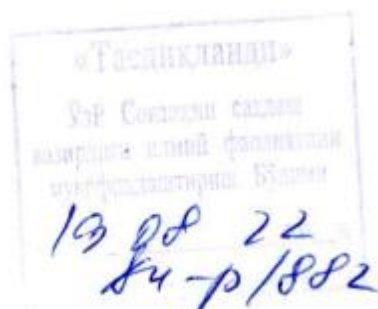
«19.08»



Юлдошева Д.Х., Хамраев А.А.

**ЖИГАР НОАЛКОГОЛ ЁҒ ХАСТАЛИГИ РИВОЖЛАНИШИНИ
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК МАРКЁРЛАР ОРҚАЛИ БАҲОЛАШ ВА
БАШОРАТЛАШ**

(услубий тавсиянома)



Тошкент – 2022 й.

010

Жигар ноалкогол ёғ хасталиги ривожланишини молекуляр-генетик маркёрлар оркали баҳолаш ва башоратлаш // Юлдошева Дилнавоз Хасановна, Хамраев Аброр Асрарович.-2022,19 стр.

Ушбу тавсияномада жигар ноалкогол ёғ хасталиги ривожланишида ўзбек миллатида МВОАТ7 гени rs641738 C>T , GSKR гени rs1260326 генлар полиморфизми аҳамияти тўлиқ ўрганилган. Ўзбек миллатида асосий ЖНАЁХ патогенезида МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизмининг Т аллели (OR=2,38; 95% CI: 1,42-3,99) ҳамда Т/Т генотиби (OR=4,74; 95% CI 1,027- 21,9) муҳим ҳавф омили эканлиги илмий асосланган. МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизми ва ЖНАЁХ орасида мусбат статистик ишончли боғланиш мавжудлиги ва айниқса бу боғланиш ноалкогол стеатогепатит ривожланган беморларда сезиларлироқ намоён бўлиши тасдиқланган. GSKR гени rs1260326 полиморфизми минор аллели статистик ишончили фарқ билан асосий гуруҳда устунликка эга бўлган бўлсада, генотиблар тақсимланишида минор аллел тутувчи беморлар (С/Т ва Т/Т) ва ЖНАЁХ ривожланиши орасида статистик аҳамиятли боғлиқлик таҳлил қилинган.

Ушбу услубий тавсиянома гастроэнтерологлар, гепатологлар, терапевтлар, клиник ординаторлар, илмий тадқиқотчилар ва магистрлар фойдаланиши учун мўлжалланган. Фаолият соҳаси: тиббиёт, ички касалликлар.

В данной рекомендации полностью изучено значение полиморфизма гена rs641738 C>T гена МВОАТ7, GSKR гени rs1260326 в развитии неалкогольной жировой болезни печени у узбекской нации. Аллель Т полиморфизма rs641738 гена МВОАТ7 (OR =2,38; 95% CI: 1,42-3,99) и генотип Т/Т (OR =4,74; 95% CI 1,027-21,9) являются основными причинами НАЖБП у узбекской нации, научно доказано, что это важный фактор риска. Подтверждено наличие положительной статистически достоверной связи между полиморфизмом rs641738 гена МВОАТ7 и НАЖБП, причем это связь особенно выражена у больных с развившимся неалкогольным стеатогепатитом. В то время как минорный аллель полиморфизма rs1260326 гена GSKR был доминирующим в основной группе со статистически достоверной разницей, проанализирована статистически значимая корреляция между пациентами-носителями минорного аллеля (С/Т и Т/Т) и развитием НАЖБП в распределении генотипов.

Методические рекомендации предназначены для гастроэнтерологов, гепатологов, терапевтам, научных сотрудников, студентов магистратуры и ординатуры медицинских ВУЗов.

Сфера деятельности: медицина, внутренние болезни.

Evaluation and prediction of the development of nonalcoholic fatty liver disease by molecular genetic markers // Yuldosheva Dilnavoz Khasanovna, Khamraev Abror Asrarovich.-2022,19 p.

In this recommendation, the significance of the rs641738 C>T gene polymorphism in the МВОАТ7, GSKR гени rs1260326 gene and the development of non-alcoholic fatty liver disease in the Uzbek nation have been fully studied. Allele T polymorphism rs641738 gene МВОАТ7 (OR =2.38; 95% CI: 1.42-3.99) and genotype Т/Т (OR =4.74; 95% CI 1.027-21.9) yavlyayutsya osnovnymi prichinami NAFLD He is an Uzbek nation. It has been scientifically proven that this is a vital factor in risk. It was confirmed that there is a positive statistical and reliable relationship between the rs641738 polymorphism of the МВОАТ7 and NAFLD genes, and the relationship is especially pronounced in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Meanwhile, the minor allele polymorphism rs1260326 gene GSKR was dominant in the basic group with a statistically significant difference, statistically significant correlation was analyzed among patients carrying the minor allele (S/T and T/T) and the development of NAFLD in the distribution of genotypes.

The guidelines are intended for gastroenterologists, hepatologists, therapists, researchers, master's and residency students of medical universities.

Field of activity: medicine, internal diseases

Долзарблигини асослаш ва зарурати. Жигарнинг ноалкогол ёғ хасталиги (ЖНАЁХ) - кўп омилли касаллик (Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D, et al.2016). Ўрганилаётган соҳанинг етакчи мутахассисларидан бири Younossi Z.M. (2014) маълумотларига кўра, ЖНАЁХ нинг ривожланишида генетик омилларнинг аҳамияти инсулинга резистентлик ва тана массаси юқори аҳоли қатламида илмий асосланган (Chalasan N, Younossi Y, Lavine JE, et al.2012). Сўнги ўн йил ичида олиб борилган тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, ЖНАЁХ нинг прогрессив ривожланишида генетик омилларнинг муҳим ҳиссасини аниқлади (Dongiovanni P, Anstee Q.M, Valenti L.2013). ЖНАЁХ нинг генетик хусусияти турли этник гуруҳларда турлича эканлигини кўрсатади (Guerrero R, Vega G.L, Grundy S.M, et al.2009). Шунингдек оилавий шажараси ўрганилганда, ЖНАЁХ да морфологик таҳлиллар жигар стеатози оилада тана массаси юқори бўлган болаларда кўп учрашини исботлади (Богомолов П.О.Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, et al.2009). Шу билан бирга касалликнинг кечиш хусусиятлари ва даволаш самарадорлиги беморларнинг генетик тавсифи билан боғлиқ бўлади (Иминова Д.А.2019). Бугунги кунда дунёда ЖНАЁХ нинг генетик асосларини ўрганиш, хасталикни эрта ташхислаш ва даво усулларини ишлаб чиқиш орқали асоратларини олдини олиш бўйича бир қатор илмий изланишлар олиб борилмоқда. Илмий тадқиқотлар, ўрганган адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, ЖНАЁХ нинг ривожланишида, касалликнинг кечиши бўйича аниқ ташхис қўйишда генетик текширишлар ўтказиш тақозо этади [4,9,10,11,12]. ЖНАЁХ да липид фракцияларининг жигар тўқималарида тўпланишида, хасталикнинг янада хавфли, тажовускор шакллариининг кечишида номзод генлардан бири GSKR ва полиморфизми E P446L (rs1260326) гени ҳамда MBOAT7 (rs641738) ҳисобланади. Шунинг учун, мазкур генлар ва полиморфизми, аллел, генотиплари тарқалганлиги, липид фракцияларининг жигарда тўпланиши, ЖНАЁХ хавфли шакллариининг келиб чиқиши ва генетик боғлиқлигини аниқлашга қаратилган тадқиқотларни олиб бориш гепатологиянинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

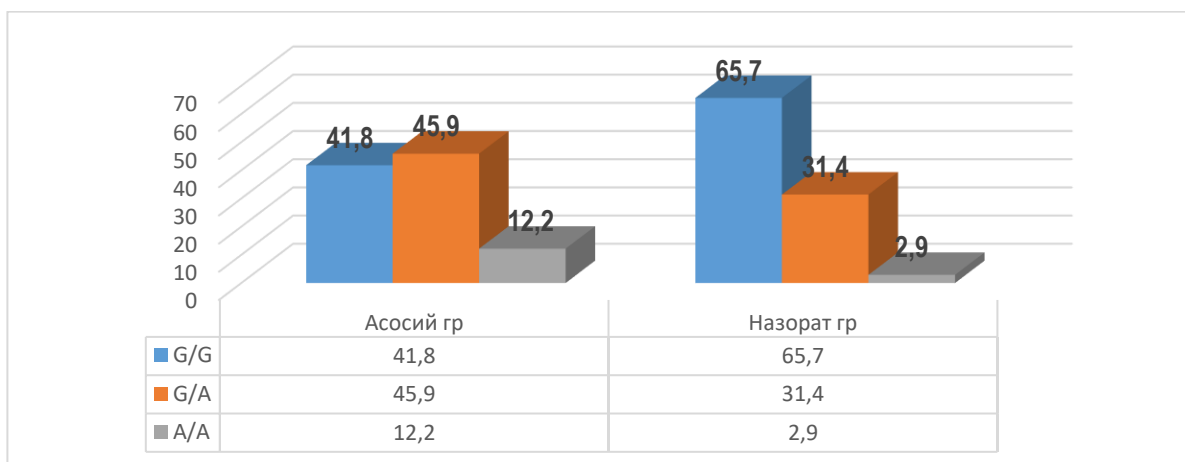
Бугунги кунда ЖНАЁХ га ташхис қўйишда молекуляр-генетик таҳлилларга боғланмоқда. ЖНАЁХ нинг аниқ ва тўғри ташхис қўйишда генетик маркерларни аниқлаш нафақат хасталикка ташхис қўйишда, балки ривожланиш босқичи ва асоратлари тўғрисида ҳам тўлиқ ва батафсил маълумот олинади[3,4,6,7]. ЖНАЁХ да генлар полиморфизмини ўрганиш бўйича бутун дунёда тадқиқотлар олиб борилмоқда. ЖНАЁХ касалликнинг тарқалиши ва турли этник гуруҳларда турлича эканлиги илмий асосланди [1,2,5,8]. Ҳозирги кунда Ўзбекистонда молекуляр-генетик йўналишларда кўпгина илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бироқ GSKR ва полиморфизми E P446L (rs1260326) гени ҳамда MBOAT7 (rs641738) генлари тўғрисида маълумотлар етарли эмас. ЖНАЁХ да генлар ва унинг полиморфизмини аниқлаш, бу нафақат хасталикка ташхис қўйишда, балки хасталикнинг асоратли босқичларини аниқлашга, олдиндан хасталикни башорат қилишга, даво коррекциясини ҳам тўғри шакллантириш учун жуда аниқ текшириш йўлидир.

Сўнги пайтларда ЖНАЁХ шаклланишининг ирсий механизмларини исботловчи тадқиқотлар кенг олиб борилмоқда. Бир нечта генетик белгилар аниқланган - бир қатор тадқиқотлар метаболик касалликларга чалинган одамларда ЖНАЁХ ривожланишига мойиллигини кўрсатди, бу генетик полиморфизмга боғлиқ бўлиши мумкин. Хусусан, ЖНАЁХнинг шаклланиши *MBOAT7 гени rs641738* полиморф генининг мутант гомозигота - Т/Т шакли хужайраларда турли хил метаболик бузилишлар, хусусан арахидон кислотадан хужайра мембранаси таркибига кирувчи фосфолипидлар синтезини бузилиши натижасида, унинг хужайра ичида кўпайиши ва кўплаб яллиғланиш омиллари бўлган простагландинлар ва лейкотриенлар ҳосил бўлиши орқали яллиғланиш жараёни индуцирланиши, шу билан бирга хужайра ичида липолитик жараёнларни сусайиши ва липогенез жараёнини ошиши натижасида гепатоцитларда ёғ тўпланиши ва яллиғланиш жараёнини келтириб чиқариши мумкин.

Асосий қисм. Текшириш усуллари ва материаллари

ЖНАЁХ ривожланишида турли хил генлар полиморфизми аҳамияти турли хил тадқиқотлар ёрдамида ўрганилган бўлсада, ўзбек миллатида *MBOAT7* гени *rs641738* С>Т генлар полиморфизми ЖНАЁХ ривожланишидаги аҳамияти тўлиқ ўрганилмаган. *MBOAT7* гени *rs641738* полиморфизмини ЖНАЁХ патогенезидаги аҳамиятини ўрганиш мақсадида 98 та ЖНАЁХ билан касалланган беморлар ва 70 та ЖНАЁХга чалинмаган соғлом одамлар назорат гуруҳи сифатида танлаб олинди. Назорат 70 соғлом инсонлар гуруҳида ўтказилган текширувлар *MBOAT7* гени *rs641738* полиморфизмида аллеллар тақсимланишига кўра С ёввойи тип аллели 81,4% ни ташкил этган бўлса, Т минор аллел 18,6% ни кўрсатди. *MBOAT7* гени *rs641738* полиморфизмида назорат гуруҳида генотипларнинг тақсимланиши шуни кўрсатдики, ёввойи гомозигота С/С генотиби 65,7% ни, С/Т гетерозигота генотиби эса 31,4%, Т/Т мутант гомозигота генотиби эса 2,9% ни ташкил этди (1-расмга қаралсин). Назорат гуруҳида олинган натижалар *MBOAT7* гени *rs641738* полиморфизми Шарқий Осиёликлар кўрсатган натижасига яқин бўлди.

Кузатув натижасида ЖНАЁХ билан касалланган 98 та беморларни ўз ичига олган асосий гуруҳида аллеллар тақсимланишига кўра С ёввойи тип аллели 64,8% ни ташкил этган бўлса, Т минор аллел 35,2% да учради. Яъни, назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан С аллел учраши 1,3 маротаба кам кузатилган бўлса, Т аллелни учраши 1,89 маротаба кўпайгани аниқланди. *MBOAT7* гени *rs641738* полиморфизмида гуруҳлар ичида генотипларнинг тақсимланиши шуни кўрсатдики, асосий гуруҳида ёввойи гомозигота С/С генотиби 41,8% ни, С/Т гетерозигота генотиби эса 45,9%, Т/Т мутант гомозигота генотип эса 12,2% ни ташкил этди. Олинган натижалар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан асосий гуруҳидан кескин фарқ қилишини кўрсатди. Яъни, асосий гуруҳида гомозигота С/С генотибини учраши 1,37 маротаба кам, С/Т гетерозигота генотиби 1,45 маротаба кам, мутант Т/Т генотиби эса 4,21 маротаба кўп учраши аниқланди (1-расмга қаралсин).



1-расм. МВОАТ7 генини rs641738 полиморфизмини асосий ва назорат гуруҳида тақсимланиши фоизларда келтирилган.

МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизми бўйича олинган натижалар Харди-Вайнберг қонуни бўйича текширилганда, кучсиз оғиш кузатилсада, олинган натижалар Харди-Вайнберг қонунига бўйсиниши аниқланди ($3,84 > \chi^2$; $0,05 < p$). Нормал гомозигота – С/С ва мутант гомозигота генотиплари Т/Т эмпирик текширув натижалари Харди-Вайнберг қонуни бўйича кутилган натижалардан бироз баландлиги аниқланган бўлса (0,418; 0,122 ва 0,4115; 0,1215 мос равишда), гетерозигот генотипи теоретик кутилган натижалар, эмпирик аниқланган натижалардан бироз фарқ билан устунлик қилди (мос равишда, 0,459 ва 0,447) (1-жадвалга қаралсин). Бундан ташқари бизнинг тадқиқотда, МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизми бўйича текширилган беморларда гетерозигота генотипдан олинган натижа D-миқдор ёрдамида ($D = (N_o - N_e)/N_e$) текширилганда гетерозигота генотип мусбат натижа кўрсатди ($D = 0,028$) (3-жадвалга қаралсин). Олинган натижаларни Харди-Вайнберг қонунига мос келганлиги, тадқиқот давомида ва ўзбек популяциясида НАЖЁХ билан оғриган беморларни саралаш давомида йўл қўйилган хатоликларни минимал эканлигини кўрсатади.

1-жадвал.

Асосий гуруҳ беморларида МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизми Харди-Вайнберг қонуни ёрдамида текширилганлиги ($df=1$)

Асосий гуруҳ HWE				
Алеллар	Фоизда тақсимланиши			
С	64,8%			
Т	35,2%			
Генотиплар	Кузатиладиган	Кутилаётган	χ^2	P-value
Генотип С/С	0,418	0,4115		
Генотип С/Т	0,459	0,447		
Генотип Т/Т	0,122	0,1215		
Жами	1,0	1,0	0,0041	0,9

Шуниндек, назорат гурухи текширилувчилари натижалари Харди-Вайнберг қонуни бўйича текширилганда кучсиз оғиш аниқланди, аммо бу олинган натижа χ^2 -квадрат орқали қайта текшириб кўрилганда унинг аҳамиятлилиги аниқланмади ($\chi^2 < 3,84$; $p > 0,05$ аҳамиятлилик чегараси 0,05 га тенг бўлганида). Бизнинг тадқиқотда назорат гуруҳида нормал гомозигота генотип ва гетозигот генотиби бўйича олинган натижалар назарий кутилган натижаларга нисбатан камлик қилди (C/C генотип ва C/T генотиплар бўйича, 0,657 ва 0,663; 0,314 ва 0,303 мос равишда), бошқа томондан гомозигота мутант генотип кузатилган натижа кутилган натижадан кам фарқ билан юқори эканлиги аниқланди (2-жадвалга қаралсин). Гетерозигота генотипдан олинган натижа D-микдор ёрдамида текширилди ва асосий гуруҳга ўхшаш мусбат ($D=0,036$) натижа олинди (3-жадвал).

2-жадвал.

Назорат гуруҳ текширувчиларди MBOAT7 гени rs641738 полиморфизми Харди-Вайнберг қонуни ёрдамида текширилганда олинган натижалар ($df=1$)

Назорат гуруҳ HWE				
Аллеллар	Фоизда тақсимланиши			
C	81,4%			
T	18,6%			
Генотиплар	Кузатиладиган	Кутилаётган	χ^2	P-value
Генотип C/C	0,657	0,663		
Генотип C/T	0,314	0,303		
Генотип T/T	0,029	0,034		
Жами	1,0	1,0	0,107	0,9

3-жадвал.

Гетерозигот генотип бўйича асосий ва назорат гуруҳида олинган эмпирик ва кутилган теоретик натижаларни фарқи

Гуруҳлар	Кузатиладиган	Кутилаётган	D*
Асосий гуруҳ	0,459	0,447	0,027
Назорат гуруҳ	0,314	0,303	0,036

Формуласи*: $D = (N_{obs} - N_{exp}) / N_{exp}$.

Шундай қилиб, ЖНАЁХ бўлган беморларда MBOAT7 гени rs641738 полиморфизми текшириш натижалари гомозигота C/C ва гетерозигота C/T генотипларини учрашини кам, мутант T/T генотиби эса статистик ишонарли кўп учраши аниқланди.

MBOAT7 гени rs641738 полиморфизмини ЖНАЁХ ривожланишидаги аҳамияти. Тадқиқот давомида текширилган асосий ва шартли соғлом гуруҳ кишиларида MBOAT7 гени rs641738 полиморфизмини ёввойи ва мутант

аллеллари билан ЖНАЁХ келиб чиқиши орасида ўзаро боғлиқлик ўрганилганда, шу маълум бўлдики ёввойи С аллел ЖНАЁХ келиб чиқишида протектив таъсир кўрсатиш орқали касалликни юзага келишини 30% га камайтирса (RR=0,7; 95%CI: 0,611-0,862), мутант аллел эса ЖНАЁХ келиб чиқишида инициатив таъсири мавжудлиги аниқланди ва нисбий ҳавф 1,38 ни ташкил этди (95%CI: 1,16-1,64). Олинган натижалар эса χ^2 -квадрат ва p-value кўрсаткичлари орқали текширди ва улар аҳамиятли ва ишончлилиги тасдиқланди ($\chi^2=11,1$; $p<0,001$) (4-жадвалга қаралсин).

Шуниндек, ўрганилаётган полиморфизмни асосий ва назорат гуруҳида генотип тақсимотини ЖНАЁХдаги аҳамияти ўрганилганда ёввойи гомозигота генотиби – С/С касаллик ривожланишда кучли ҳимоявий аҳамияти мавжудлиги аниқланди (OR=0,375; 95%CI: 0,199-0,709) ва олинган натижалар аҳамиятлили тасдиқланди ($\chi^2=7,8$; $p<0,01$). Бошқа томондан мутант гомозигота генотиби – Т/Т эса ЖНАЁХ ривожланишида инициатив аҳамияти аниқланди (OR=4,74; 95%CI: 1,027-21,9) ва касаллик келиб чиқиш ҳавфини 1,54 марта ошириши аниқланди (RR=1,54; 95%CI: 1,2-1,98). Ҳамда мутант генотип ва ЖНАЁХ орасида боғлиқлик аҳамиятли эканлиги исботланди ($\chi^2=4,7$; $p<0,05$). Гарчи гетерозигота генотип ЖНАЁХ ривожланиш ҳавфини оширсада (RR=1,28; 95%CI: 0,997-1,643), унинг бу таъсири статистик текширувда ишончсиз эканлиги тасдиқланди ($\chi^2>3,84$; $p>0,05$) (4-жадвалга қаралсин).

Шундай қилиб, ўзбек миллатида асосий ЖНАЁХ патогенезида МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизмининг Т аллели (OR=2,38; 95%CI: 1,42-3,99) ҳамда Т/Т генотиби (OR=4,74; 95% CI 1,027- 21,9) муҳим ҳавф омили эканлиги аниқланди. Гомозигота С/С генотибида эса аксинча, патологияни ривожланишига нисбатан ҳимоя протектив аҳамияти мавжудлигини кўришимиз мумкин (OR=0,67; 95% CI: 0,199-0,709) (4-жадвалга қаралсин).

4-жадвал.

rs641738	Асосий гуруҳ n=98	%	Қиёсий гуруҳ n=70	%	χ^2	P	(Нисбий ҳавф) RR		(Эхтимоллар нисбати) OR	
							Қиймат	95% CI	Қиймат	95% CI
<i>Аллеллар</i>										
С	127	64,8	114	81,4	11,1	0,001	0,7	0,611-0,862	0,42	0,25-0,74
Т	69	35,2	26	18,8			1,38	1,16-1,64	2,38	1,42-3,99
<i>Генотиплар</i>										
С/С	41	41,8	46	65,7	7,8	0,006	0,67	0,514-0,872	0,375	0,199-0,709
С/Т	45	45,9	22	31,4	3,5	0,06	1,28	0,997-1,643	1,8	0,975-3,521
Т/Т	12	12,2	2	2,9	4,7	0,03	1,54	1,2-1,98	4,74	1,027-21,9

МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизми асосий ва назорат гуруҳида тақсимланиши.

Бундан ташқари, асосий гуруҳ беморларида (98) касаллик кечиши ва инструментал текширувлар натижалари асосида уларда аниқланган стеатозга қўшимча тарзда яллиғланиш жараёни қўшилганлиги, яъни стеатогепатит мавжудгига қараб икки кичик гуруҳларга бўлиниб текширилди. ЖНАЁХларини бундай гуруҳлаштиришда эса соддароқ тарзда Маттеони ва уни ҳамкасблари томонидан гуруҳлаштирилган классификациядан фойдаландик. Унга кўра ЖНАЁХ 4 турга бўлиниб, биринчи турида – стеатоз ёки оддий ёғли жигар, иккинчи турида – стеатогепатит (жараёнга яллиғланиш процессини қўшилиши), учинчи турида – стеатонекроз (жараёнига жигар ҳужайраларини кўплаб некрозланиши қўшилиши) ва тўртинчи турида - стеатонекроз ҳамда Маллори гиалини ёки фиброзланиш жараёнини биргаликда намоён бўлишидир. Бундан кўзланган мақсад эса, кичик гуруҳларда МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизмининг аллел ва генотипларини тарқалиш даражасини ўрганиш орқали, OR ва бошқа статистик кўрсаткичларни гуруҳларга нисбатан фарқ аниқланиши мумкин. Шу орқали, ўрганилаётган ген полиморфизми жигар гепатозига қўшимча равишда яна жигарда яллиғланиш жараёнини ва бошқа патологик жараёнларни ҳам индуцирлаши мумкинлиги аниқлашдир. Биринчи гуруҳ ЖНАЁХ бўлиб унга, ноалкогол стеатоз билан оғриган 67 бемор киритилди, иккинчи гуруҳ эса ноалкогол стеатогепатит билан касалланган 31 нафар беморлар киритилди. Сўнг иккала гуруҳларда ҳам, аллеллар тарқалиш фоизи, ҳамда генотиплар тақсимланиши Харди-Вайнберг қонуни асосида текширилди. Унга кўра биринчи кичик гуруҳдан олинган натижалар Харди-Вайнберг қонунига мос келди, чунки тадқиқот давомида кузатилган эмпирик ва натижалар теоретик кутилган натижалар орасида сезиларли фарқ аниқланмади ($\chi^2 = 0,092$, $P=0,95$). Яъни, кузатилган гомозигота ёввойи ва мутант гомозигота генотиплар, кутилган эмпирик натижаларга нисбатан камлиги аниқланди (С/С 0,433 ва 0,441; Т/Т 0,130 ва 0,133), бу эса гомозигота генотиплар биринчи гуруҳ беморларида нисбатан дефицитлигини билдирса, гетерозигота генотипи бўйича олинган натижалари эса назарий кутилган натижаларидан устунроқ келиши аниқланди (С/Т 0,464 ва 0,446) (5-жадвалга қаралсин).

5-жадвал.

Биринчи кичик гуруҳда Харди-Вайнберг қонуни ёрдамида текширилганда олинган натижалар (df=1)

НА стеатоз HWE				
Аллеллар	Фоизда тақсимланиши			
С	66,4%			
Т	33,6%			
Генотиплар	Кузатиладиган	Кутиллаётган	χ^2	P-value
Генотип С/С	0,433	0,441		
Генотип С/Т	0,464	0,446		
Генотип Т/Т	0,103	0,113		
Жами	1,0	1,0	0,092	0,95

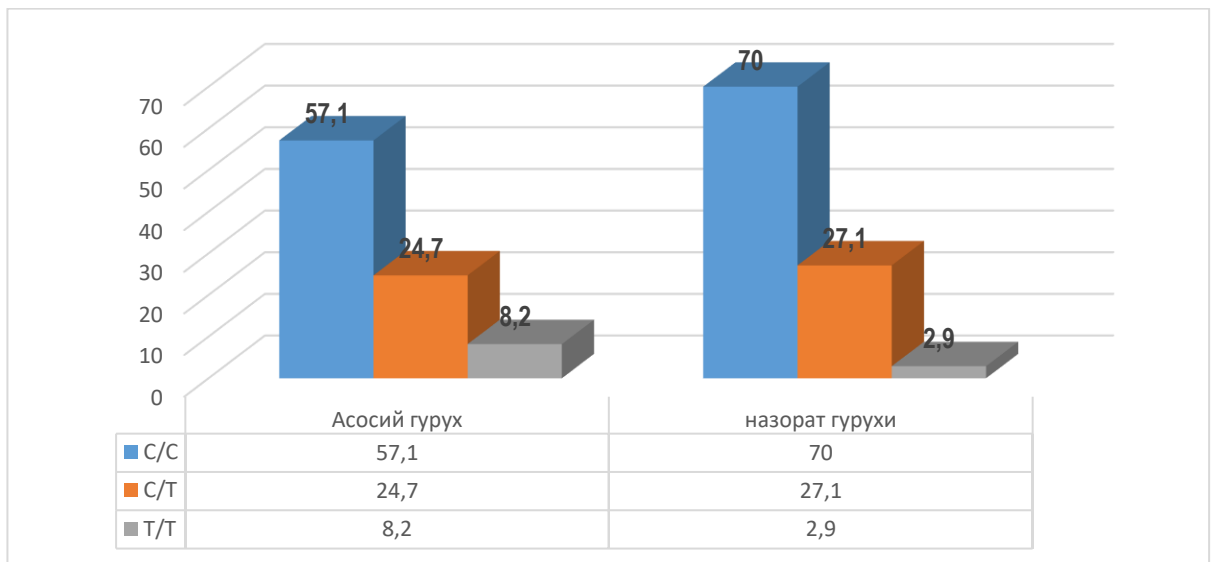
Шуниндек, жигарнинг ноалкогол стеатогепатити билан оғриган беморлар гуруҳидан олинган натижалар ҳам, Харди-Вайнберг қонунига мос келиши аниқланди ва бу кичик гуруҳда, ноалкологол стеатоз кичик гуруҳидан фарқли равишда, гетерозигота генотиби мавжуд беморлар кутилган теоретик натижага нисбатан кам эканлиги (мос равишда, С/Т 0,452 ва 0,474) ва гомозигота генотиплар натижаси эса ундан устун келганлиги аниқланди (мос равишда, С/С 0,387 ва 0,376; Т/Т 0,161 ва 0,15) (6-жадвал).

6-жадвал.

Иккинчи кичик гуруҳда Харди-Вайнберг қонуни ёрдамида текширилганда олинган натижалар (df=1)

НА стеатогепатит HWE				
Алеллар	Фоизда тақсимланиши			
С	61,3%			
Т	38,7%			
Генотиплар	Кузатиладиган	Кутилаётган	χ^2	P-value
Генотип С/С	0,387	0,376		
Генотип С/Т	0,452	0,474		
Генотип Т/Т	0,161	0,15		
Жами	1,0	1,0	0,07	0,96

Тадқиқотнинг кейинги қисмида ЖНАЁХ билан касалланган 98 беморнинг (асосий гуруҳ) қон хужайраларида *GCKR* гени *rs1260326* полиморфизмини аллеллар тақсимланиши бўйича таҳлил қилганимизда ёввойи С аллел 74,5% ва минор аллел - Т эса 25,5% тақсимланишни кўрсатди (2-расмга қаралсин). Бу назорат гуруҳи кўрсаткичларидан фарқланди ва С аллел учраши 1,12 мартаба камайганлиги, Т аллелни учраши эса 1,55 мартаба ортганлигини кузатдик. Шуниндек генотиплар тақсимланиши бўйича эса, ёввойи С/С гомозигота генотиби учраш частотаси 57,1%, гетерозигота Т/С ва гомозигота мутант Т/Т генотиплар учраши 24,7% ва 8,2% ни ташкил қилди. Олинган натижалар назорат гуруҳи кўрсаткичларидан бир мунча фарқланди, яъни С/С гомозигота генотиби учраши 1,23 мартаба камайган бўлса, Т/С гетерозигота генотиби учраши кўпам ўзгармади, вахолангки мутант Т/Т генотипининг учраши 2,83 мартаба ортиши кузатилди.



2-расм. GSKR гени rs1260326 полиморфизмини турли генотипларини беморлар ва назорат гуруҳида тақсимланиши.

Тадқиқот давомида аниқланган натижалар Харди-Вайнберг қонуни билан текширилди. Кузатишган натижалар бу қонундан статистик аҳамиятли оғишлар аниқланмади ($\chi^2 < 3,84$ $p > 0,05$) ва биз аниқлаган натижалар Харди-Вайнберг қонунига бўйсиниши тасдиқланди.

Хусусан, асосий гуруҳда гомозигота генотиплар бўйича кузатишган натижалар, Харди-Вайнберг қонуни бўйича мос генотиплар юзасидан назарий ҳисобланган натижалардан устун келди (C/C генотип учун – 0,571 ва 0,555; T/T генотип учун эса – 0,082 ва 0,065) (7-жадвалга қаралсин). Бундан ташқари, текширилаётган полиморфизми кузатилаётган гетерозигота генотип натижасини кутилган натижасидан оғиш коэффициенти - $D = -0,086$ манфий қиймати чиқди. Бу эса текширилган гуруҳ беморларида, гетерозигота генотипли беморлар танқислиги мавжудлигини билдиради.

7-жадвал

GSKR гени rs1260326 полиморфизми бўйича асосий гуруҳда кузатишган – эмпирик ва кутилган – теоретик кўрсаткичлар натижалари ($df=1$)

Асосий гуруҳ HWE				
Аллеллар	Фоизда тақсимланиши			
C	74,5%			
T	25,5%			
Генотиплар	Кузатиладиган	Кутиллаётган	χ^2	P-value
Генотип C/C	0,571	0,555	0,048	
Генотип C/T	0,347	0,38	0,28	
Генотип T/T	0,082	0,065	0,412	
Жами	1,0	1,0	0,74	0,68

Бошқа томондан, GSKR гени rs1260326 полиморфизмини назорат гуруҳи натижалари Харди-Вайнберг қонунига бўйсиниши аниқланди. Унга кўра, назорат гуруҳида ҳам теоретик кутилган гомозигот ёввойи ва мутант генотиплар натижаларидан (мос равишда, 0,70 ва 0,029), кузатилган эмпирик гомозигота генотиплари натижалари (мос равишда 0,69 ва 0,027) устунлик қилди (8-жадвалга қаралсин). Гетерозигота генотиплар эса кузатилган натижаларда кутилгани теоретик натижаларан камроқ эканлиги аниқланди – D=-0,015 (9-жадвалга қаралсин).

8-жадвал

GSKR гени rs1260326 полиморфизми бўйича назорат гуруҳида кузатилган-эмпирик ва кутилган-теоретик кўрсаткичлар натижалари (df=1)

Назорат гуруҳ HWE				
Алеллар	Ҳоизда тақсимланиши			
C	83,6%			
T	16,4%			
Генотиплар	Кузатиладиган	Кутилаётган	χ^2	P-value
Генотип C/C	0,70	0,698		
Генотип C/T	0,271	0,275		
Генотип T/T	0,029	0,027		
Жами	1,0	1.0	0,01	0,95

9-жадвал

Гетерозигота генотип бўйича асосий ва назорат гуруҳида олинган эмпирик ва кутилган теоретик натижаларни фарқи

Гуруҳлар	Кузатиладиган	Кутилаётган	D*
Асосий гуруҳ	0,347	0,38	0,086
Назорат гуруҳ	0,271	0,275	-0,015

Формуласи*: $D=(H_{obs}-H_{exp})/H_{exp}$.

GSKR гени rs1260326 полиморфизмини асосий ва шартли соғлом гуруҳлардан олинган кўрсаткичлар ва ЖНАЁХ келиб чиқиши орасида ўзаро боғлиқлик хусусиятини тадбиқ этиш натижасида, ўрганилаётган ген C ёввойи аллели касаллик келиб чиқиши патогенезида протектив рол ўйнаса, T аллели мажуд беморларда ЖНАЁХ ривожланиш ҳавфи нисбатан ошганлиги, яъни индуцирловчи таъсири мажудлиги аниқланди. Яъни, касаллик ривожланиш эҳтимоли асосий гуруҳда нисбий ҳавф бўйича 1,23 мартага (95% CI: 1,0-1,49), эҳтимоллар нисбати бўйича 1,74 мартага ошган бўлса (95% CI: 1,0-3,02), ёввойи аллелни мажудлиги эса касаллик ривожланиш ҳавфини, нисбий ҳавф бўйича деярли 20%га (RR=0,8; 95% CI: 0,67-0,98), эҳтимоллар нисбати бўйича деярли икки мартагача камайтирди (OR=0,57; 95% CI: 0,331-0,99). Ўрганилган ген полиморфизмидаги аллеллар бўйича аниқланган бу натижалар статистик аҳамиятлиги аниқланди ($\chi^2=3,9$ p=0,047) (10-жадвалга қаралсин).

Бошқа томондан, генотиплар тақсимланиши бўйича олинган натижаларни ЖНАЁХда патогенетик аҳамияти ўрганилганда, ёввойи гомозигот С/С генотипни касаллик келиб чиқиш ҳавфини камайтириши (RR=0,8; 95%CI: 0,623-1,027; OR=0,46; 95%CI: 0,244-0,871), яъни ҳимоявий аҳамияти мавжудлиги, гетерозигот – С/Т ва мутант гомозигот Т/Т генотипларни касаллик ривожланиши ҳавфини оширувчи таъсири (С/Т учун - RR=1,15; 95%CI: 0,890-1,49; OR=1,43; 95%CI: 0,729-2,79 ва Т/Т генотип учун - RR=1,4; 95%CI: 1,0=1,97; OR=3,0; 95%CI: 0,62-14,7) мавжудлиги топилган бўлсада, ўрганилаётган ген полиморфизми генотиплари ва касаллик ривожланиши орасидаги ўзаро боғлиқлиги статистик текширувда аҳамиятли ва ишончли деб топилмади ($\chi^2 < 3,84$ p>0,05) (10-жадвалга қаралсин).

10-жадвал.

GSKR гени rs1260326 полиморфизмини асосий гуруҳида ва назорат гуруҳида тақсимланиши ва ЖНАЁХ келиб чиқишида боғлиқлиги

rs1260326	Асосий гуруҳ n=98	%	Қиёсий гуруҳ n=70	%	χ^2	P	(Нисбий ҳавф) RR		(Эхтимоллар нисбати) OR	
							Қиймат	95% CI	Қиймат	95% CI
<i>Аллеллар учун</i>										
С	146	74,5	117	83,6	3,9	0,047	0,81	0,67-0,98	0,57	0,331-0,99
Т	50	25,5	23	16,4			1,23	1,0-1,49	1,74	1,0-3,02
<i>Генотиплар учун</i>										
С/С	56	57,1	49	70	2,8	0,09	0,8	0,623-1,027	0,46	0,244-0,871
С/Т	34	34,7	19	27,1	1,1	0,3	1,15	0,890-1,49	1,43	0,729-2,79
Т/Т	8	8,2	2	2,9	2,0	0,15	1,4	1,0-1,97	3,0	0,62-14,7

Юқорида баён этилганидек, GSKR гени rs1260326 полиморфизми ва ЖНАЁХнинг ўзаро-боғлиқлиги ўрганиш давомида асосий гуруҳ беморларни ЖНАЁХнинг Матеонни ва унинг ҳамкасблари томонидан ишлаб чиқилган классификация асосида кичик гуруҳларга бўлиниб ўрганилди ва шу орқали ўрганилаётган ген полиморфизмининг турли гуруҳларда касаллик пайдо бўлиши орасида боғлиқлик мавжудлиги, ҳамда касалликни келиб чиқишини қайси патогенетик таъсири (стеатоз ёки стеатогепатит) орқали содир бўлиши мумкинлиги текширилди.

Биринчи кичик гуруҳига, ноалкогол стеатоз мавжуд 67 беморлар киритилди. Бу гуруҳда аллелар тақсимланишига кўра, ёввойи аллел 73,1%ни ташкил этган бўлса, мутант аллел 16,4% ни ташкил этди. Бундан ташқари, биринчи кичик гуруҳ беморларида С/С, С/Т ва Т/Т генотипларининг тарқалиш даражаси, мос равишда 55,2%; 35,8% ва 9% ни ташкил этди.

Олинган маълумотлар Харди-Вайнберг қонуни асосида текширилди ва биз аниқлаган натижалар, кутилган теоретик натижалардан статистик аҳамиятли фарқ қилмаслиги, яъни Харди-Вайнберг қонунига бўйсиниши аниқланди (11-жадвал).

11-жадвал.

GSKR гени rs1260326 полиморфизми бўйича биринчи кичик гуруҳида кузатиладиган - эмпирик ва кутилган - теоретик кўрсаткичлар натижалари (df=1)

ноалкогол стеатоз гуруҳи беморлари				
HWE				
Алеллар	Фоизда тақсимланиши			
C	73,1			
T	26,9			
Генотиплар	Кузатиладиган	Кутиляётган	χ^2	P-value
Генотип C/C	0,552	0,534	0,04	
Генотип C/T	0,358	0,393	0,20	
Генотип T/T	0,09	0,072	0,28	
Жами	1	1	0,52	0,77

Келтирилган аллелларни патогенетик аҳамияти ўрганлганда, ёввойи – С аллел яллиғланишсиз кечувчи ЖНАЁХ келиб чиқишида ҳимоявий аҳамияти мавжудлиги (OR=0,54; 95%CI: 0,297-0,963), минор – Т аллелларини эса касаллик келиб чиқиш ҳавфини оширувчи таъсир этиши (OR=1,87; 95%CI: 1,038-3,364) аниқланди. Бу натижаларнинг статистик ишонарлилиги тасдиқланди ($\chi^2=4,4$ $p=0,036$). Биринчи кичик гуруҳда генотиплар тақсимланишига кўра, ёввойи гомозигота - C/C генотипини тарқалиш даражаси назорат гуруҳидаги намуналарда аниқланган натижага нисбатан паст даражада эканлиги исботланди (мос равишда, 70% ва 55,2%). Бошқа томондан, C/T ва T/T генотиплар тарқалиш даражаси биринчи кичик гуруҳ беморларида назорат гуруҳи текширилувчиларидан устунлик қилди (C/T учун 35,8% ва 27,1%, T/T учун 9% ва 2,9%).

Биринчи кичик гуруҳда ўрганиляётган ген полиморфизмини турли генотиплари ва уларни касаллик келтириб чиқаришида патогенетик аҳамияти таҳлил этилди. Гарчи, нисбий ҳавф ва эҳтимоллар нисбати кўрсаткичларига кўра, C/C генотипини биринчи кичик гуруҳ беморларида ноалкогол стеатоз келиб чиқишида ҳимоявий (RR=0,73; 95%CI: 0,523-1,022 ва OR=0,53; 95%CI: 0,262-1,067) ва гетерозигота ҳамда мутант гомозигота генотиплари эса касаллик ҳавфини оширувчи таъсири аниқланган бўлсада (C/T генотипи учун, RR=1,22; 95%CI: 0,864-1,723 ва OR=1,5; 95%CI: 0,725-3,096 ва T/T генотипи учун RR=1,58; 95%CI: 1,022-2,46 ва OR=3,3; 95%CI: 0,65-17,2), бу натижалар статистик аҳамиятсизлиги аниқланди ($\chi^2<3,84$ ва $p>0,05$) (12-жадвалга каралсин).

12-жадвал.

GCKR гени rs1260326 полиморфизмини биринчи кичик гуруҳида ва назорат гуруҳида тақсимланиши ва ноалкогол стеатоз келиб чиқишидаги аҳамияти

rs1260326	Биринчи кичик гуруҳ n=67	%	Қиёсий гуруҳ n=70	%	χ^2	P	(Нисбий хавф) RR		(Эхтимоллар нисбати) OR	
							Қиймат	95% CI	Қиймат	95% CI
<i>Аллеллар учун</i>										
С	98	73,1	117	83,6	4,4	0,036	0,75	0,581-0,96	0,54	0,297-0,96
Т	36	26,9	23	16,4			1,34	1,0-1,72	1,87	1,03-3,36
<i>Генотиплар учун</i>										
С/С	37	55,2	49	70	2,7	0,1	0,73	0,523-1,02	0,53	0,262-1,067
С/Т	24	35,8	19	27,1	1,2	0,27	1,22	0,864-1,72	1,5	0,725-3,096
Т/Т	6	9	2	2,9	2,3	0,13	1,58	1,022-2,46	3,3	0,65-17,2

Шуниндек, иккинчи кичик гуруҳ беморлари 31 тани ташкил этиб, бу гуруҳга ноалкоголли стеатогепатит касаллиги мавжуд беморлар киритилди ва касаллик ривожланиши ҳамда GCKR гени rs1260326 полиморфизми орасида ўзаро боғланиш текширилди. Бу гуруҳ беморларида аллеллар тақсимланишига кўра, ёввойи С - аллел 77,4% ни, ноёввойи Т – аллел эса 22,6% ташкил этди. Олинган натижалар, назорат гуруҳидан олинган натижаларидан сезиларли фарқ қилмади (назорат гуруҳида бу кўрсаткичлар 82,9% ва 17,1% ни ташкил этди). Бундан ташқари, генотиплар тақсимланишига кўра иккинчи кичик гуруҳ беморларида С/С генотип 61,3%ни, С/Т генотипи 32,3% ни ва Т/Т генотипи 6,4% ни ташкил этди (бу кўрсаткичлар назорат гуруҳида мос равишда, 68,6%; 28,6% ва 2,8% ни ташкил этди).

Аниқланган натижалардан турли хил хатоликлар содир бўлганини инкор этиш мақсадида, Харди-Вайнберг формуласи ёрдамида текширилди ва келтирилган қонунга бўйсиниши аниқланди ($\chi^2 < 3,84$ ва $p > 0,05$) (13-жадвалга қаралсин).

13-жадвал

GCKR гени rs1260326 полиморфизми бўйича иккинчи кичик гуруҳида кузатилган - эмпирик ва кутилган - теоретик кўрсаткичлар натижалари (df=1)

ноалкоголли стеатогепатит гуруҳи беморлари HWE	
Аллеллар	Фоизда тақсимланиши
С	77,4
Т	22,6

Генотиплар	Кузатиладиган	Кутилаётган	χ^2	P-value
Генотип C/C	0,613	0,60	0,014	
Генотип C/T	0,323	0,35	0,065	
Генотип T/T	0,064	0,05	0,11	
Жами	1	1	0,189	0,9

Гарчи, ёввойи аллелни касаллик ривожланишига нисбатан протектив таъсири ва мутант аллелни эса индуцирловчи таъсирлари мавжудлиги нисбий ҳавф ва эҳтимоллар нисбати кўрсаткичлари эътироф этган бўлсада, улар орасидаги боғланиш статистик аҳамиятилилиги топилмади. 5.2.8-жадвалда кўрсатилганидек, текширалётган генга оид турли генотиплар ва касаллик келиб чиқиши орасида ўзаро ишончли боғлиқлик аниқланмади.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотлар асосида хулоса қилиши мумкинки, МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизми мутант гомозигота - T/T шакли хужайраларда турли хил метаболик бузилишлар, хусусан арахидон кистотадан хужайра мембранаси таркибига кирувчи фосфолипидлар синтезини бузилиши натижасида, унинг хужайра ичида кўпайиши ва кўплаб яллиғланиш омиллари бўлган простагландинлар ва лейкотриенлар ҳосил бўлиши орқали яллиғланиш жараёни индуцирланиши, шу билан бирга хужайра ичида липолитик жараёнларни сусайиши ва липогенез жараёнини ошиши натижасида гепатоцитларда ёғ тўпланиши ва яллиғланиш жараёнини келтириб чиқариши мумкин. Бизнинг тадқиқотимиз ёрдамида, МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизми ва ЖНАЁХ орасида мусбат статистик ишончли боғланиш мавжудлиги ва айниқса бу боғланиш ноалкогол стеатогепатит ривожланган беморларда сезиларлироқ намоён бўлиши тасдиқланди. GSKR гени rs1260326 полиморфизми минор аллели статистик ишончили фарқ билан асосий гуруҳда устунликка эга бўлган бўлсада, генотиплар тақсимланишида минор аллел тутувчи беморлар (C/T ва T/T) ва ЖНАЁХ ривожланиши орасида статистик аҳамиятли боғлиқлик топилмади.

Иқтисодий ва ижтимоий самарадорлиги – беморни шифохонада ётиш кунини камайтириш ва даволаниш харажатларини қисқартиришдир.

Услубий тавсияноманинг иқтисодий самарадорлигини ҳисоблашда Пономарева Л.А. ва ҳаммуаллифлар [2016] томонидан модификация қилинган Шамшурина Н.Г. ва ҳаммуаллифлар [2008] ишлаб чиққан тамойиллар асосида ҳам ўтказилди. Шу тавсиялар асосида иқтисодий самарадорликни баҳолашда молиявий харажатларни қиёсий баҳолаш икки вақт оралиғида ўтказилди - ушбу ишланма тадбиқ этилгунча ва этилгандан сўнг.

Харажатлар минимализацияси таҳлили (cost minimization analysis) қуйидаги формула билан ўтказилди:

$$\text{ХМТ (СМА)} = \text{ТХҚ}_{\text{тадбиққача}} - \text{ТХҚ}_{\text{тадбиқдан сўнг (сўм)}}, \text{ бунда}$$

ХМТ - харажатлар минимализацияси таҳлили (cost minimization analysis);

ТХҚ - тиббий хизматлар қиймати, услубий тавсиянома тадбиқ этилгунча ва этилгандан сўнг.

$$\text{ХМТ} = \text{ТХҚ}_{\text{тадбиққача}} - \text{ТХҚ}_{\text{тадбиқдан сўнг}} = 369600000 - 295680200 = 73919800 \text{ сўм}$$

ТХК клиник тадқиқотлар ўтказишга сарфланган харажатларни ҳисобга олган ҳолда молия ходимлари томонидан ҳисобланади. Анъанавий даволаниш билан бир беморда кунлик харажатлар 168 000 сўмни ва ётоқ кунлари сони 10 кунни ташкил этди. Бир йил давомида 220 нафар бемор қабул қилинди. Жами сарф харажат 369 600 000 сумни ташкил этди. Амалиётга татбиқ этилгандан сўнг беморларни шифохонада қолиш муддати икки кунга қисқарган, яъни беморга сарф бўлган харажат бир беморга 1344000 сўмни ташкил қилди. 220 нафар беморга харажат 295680200 сўм. Ушбу услубий тавсиянома тадбиқ этилгач, бир йилда 73919800 сўм йил тежалди. Шундай қилиб, тиббий хизмат кўрсатилишидан эришилган иқтисодий самара 1 йилда ўртача 73 919 800 сўмни ташкил қилди.

АМАЛИЁТГА ТАВСИЯЛАР

1. ЖНАЁХ хасталиги аниқланган беморларда, МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизми ва ЖНАЁХ орасида мусбат статистик ишончли боғланиш мавжудлиги ва айниқса бу боғланиш ноалкогол стеатогепатит ривожланган беморларда сезиларлироқ намоён бўлганлиги сабабли, молекуляр -генетик текшириш ўтказилиши шарт.

2. ЖНАЁХ даво тўғри олиб борилиши ва асоратлари олдини олиш учун беморларда МВОАТ7 гени rs641738 полиморфизми текширилиши керак.

3. GSKR гени rs1260326 полиморфизми Т минор аллели натижасида экспрессияланувчи оксилни конформацияси ўзгариши, β-хужайраларига ҳам таъсир этади. Натижада, β-хужайралари GSK регуляцияси GSKR томонидан бошқарилиши бузилиши, хужайра ичида глюкоза концентрациясини ошишига ва шу сабабли, инсулин гиперсекрециясига сабаб бўлиши сабабли тана массаси юқори ва инсулинга резистент, метаболик синдром бор барча беморларда GSKR гени rs1260326 полиморфизми аниқлаши муҳим.

Адабиётлар

1. Ивашкин В. Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени // Методические рекомендации для врачей // Москва. - 2015. – С. 38.

2. Ильченко А.А., Долгашева Г.М. Ожирение как фактор неалкогольной жировой болезни желчного пузыря (холецистостеатоза, стеатохолецистита) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №8. – С. 80 – 93.

3. Подымова С.Д. Современный взгляд на патогенез и проблему лечения неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – №5. – С. 74 – 82.

4. Shen H, Pollin TI, Damcott CM, McLenithan JC, Mitchell BD, Shuldiner AR. Glucokinase regulatory protein gene polymorphism affects postprandial lipemic response in a dietary intervention study. *Hum Genet.* 2009 Oct;126(4):567-74. doi: 10.1007/s00439-009-0700-3. Epub 2009 Jun 13. PMID: 19526250; PMCID: PMC2918876.
5. Santoro N, Zhang CK, Zhao H, Pakstis AJ, Kim G, Kursawe R, Dykas DJ, Bale AE, Giannini C, Pierpont B, Shaw MM, Groop L, Caprio S. Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents. *Hepatology.* 2012 Mar;55(3):781-9. doi: 10.1002/hep.24806. Epub 2011 Dec 18. PMID: 22105854; PMCID: PMC3288435.
6. Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des.* 2010;16(17):1941-1951. doi:10.2174/138161210791208875
7. Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. *Nutrients.* 2017 Apr 14;9(4):387. doi: 10.3390/nu9040387. PMID: 28420094; PMCID: PMC5409726.
8. Xia Y, Huang CX, Li GY, et al. Meta-analysis of the association between MBOAT7 rs641738, TM6SF2 rs58542926 and nonalcoholic fatty liver disease susceptibility. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019;43(5):533-541. doi:10.1016/j.clinre.2019.01.008
9. Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, Pingitore P, Meroni M, Rametta R, Borén J, Montalcini T, Pujia A, Wiklund O, Hindy G, Spagnuolo R, Motta BM, Pipitone RM, Craxì A, Fargion S, Nobili V, Käkälä P, Kärjä V, Männistö V, Pihlajamäki J, Reilly DF, Castro-Perez J, Kozlitina J, Valenti L, Romeo S. The MBOAT7-TMC4 Variant rs641738 Increases Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals of European Descent. *Gastroenterology.* 2016 May;150(5):1219-1230.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.032. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26850495; PMCID: PMC4844071.

10. Johansen A, Rosti RO, Musaev D, Sticca E, Harripaul R, Zaki M, Çağlayan AO, Azam M, Sultan T, Froukh T, Reis A, Popp B, Ahmed I, John P, Ayub M, Ben-Omran T, Vincent JB, Gleeson JG, Abou Jamra R. Mutations in MBOAT7, Encoding Lysophosphatidylinositol Acyltransferase I, Lead to Intellectual Disability Accompanied by Epilepsy and Autistic Features. *Am J Hum Genet.* 2016 Oct 6;99(4):912-916. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.07.019. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27616480; PMCID: PMC5065650.
11. Loomba R, Schork N, Chen CH, et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology.* 2015
12. Helsley RN, Varadharajan V, Brown AL, et al. Obesity-Linked suppression of membrane-bound O-acyltransferase 7 (MBOAT7) drives non-alcoholic fatty liver disease. *eLife* 2019; 8.doi:10.7554/eLife.49882