

# Иммунопатогенетические аспекты формирования неалкогольной жировой болезни печени у больных подагрой и псевдоподагрой женского пола

М.М.Ташпулатова

К.А.Уткурова

А.А.Фолатова

Ташкентская медицинская академия

**Аннотация:** Современное представление о подагре включает в себя как традиционную метаболическую теорию нарушения пуринового обмена и внешнесредовое воздействие, так и участие иммуновоспалительных факторов. Воспаление является отличительной чертой острой тканевой реакции на кристаллы моноурата натрия при подагре, и пирофосфата кальция при псевдоподагре. Кристаллы взаимодействуют с мембранами плазматических клеток, с активацией NLRP3, протеолитическим расщеплением проинтерлейкина-1 $\beta$  и секрецией зрелого IL-1 $\beta$ , который модулирует ряд событий, приводящих к активации эндотелиальных клеток и нейтрофилов, что также предшествует жировой дистрофии печени. Данный обзор подробно охватывает последние данные по патогенетическим механизмам, служащим в качестве предикторов развития метаболических сдвигов и неалкогольной жировой болезни печени у больных подагрой.

**Ключевые слова:** подагра, неалкогольная жировая болезнь печени, воспаление, коморбидность

## Immunopathogenetic aspects of the formation of non-alcoholic fatty liver disease in female patients with gout and pseudogout

M.M.Tashpulatova

K.A.Utkurova

A.A.Folatova

Tashkent Medical Academy

**Abstract:** The modern understanding of gout includes both the traditional metabolic theory of purine metabolism disorders and environmental influences, as well as the participation of immunoinflammatory factors. Inflammation is the hallmark of the acute tissue reaction to sodium monourate crystals in gout, and calcium pyrophosphate in pseudogout. The crystals interact with plasma cell

membranes, with NLRP3 activation, proteolytic cleavage of pro-interleukin-1 $\beta$ , and secretion of mature IL-1 $\beta$ , which modulates a series of events leading to endothelial cell and neutrophil activation, which also precede fatty liver disease. This review covers in detail the latest data on pathogenetic mechanisms that serve as predictors of the development of metabolic changes and non-alcoholic fatty liver disease in patients with gout.

**Keywords:** gout, non-alcoholic fatty liver disease, inflammation, comorbidity

Подагра - системное заболевание пуринового обмена, сопровождающееся отложением кристаллов солей моноурата натрия (МУН) в различных тканях и воспалительным фоном, поражает 1-6% взрослого населения в развитых странах и представляет собой наиболее часто встречающийся тип артрита в популяции у лиц мужского пола [1-3]. Ряд эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что заболеваемость подагрой многократно увеличилась за последние десятилетия и продолжает неуклонно расти на фоне напряженной эпидемиологической обстановки по неинфекционным заболеваниям, таким как метаболический синдром, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа и их осложнения [4-7].

Гиперурикемия является метаболическим нарушением, лежащим в основе подагры. Данная проблема, несмотря на многовековую историю изучения, по-прежнему является плодотворной для клинических исследований, и последние экспериментальные данные, касающиеся механизмов, лежащих в основе метаболических нарушений, а также подтверждают возможные связи между гиперурикемией, кардиоваскулярными и метаболическими расстройствами.

Отложение кристаллов мочевой кислоты (МК) при подагрическом артрите имеет место преимущественно в суставном хряще [8], в то время как кальция пирофосфат (КПФ) при псевдоподагрическом артрите депонируется как в суставном хряще, так и межпозвоночных дисках, т.е. в гиалиновых и фиброзных структурах [9]. С целью прояснения и единообразного определения болезни отложения пирофосфата кальция (БОПК), целевая группа под эгидой Европейской антиревматической лиги (EULAR) недавно подготовила два перечня рекомендаций в отношении диагностики и терминологии и ведения больных подагрой и псевдоподагрой [11-13]. БОПК - это общий термин для всех случаев выявления отложения кристаллов КПФ, а хондрокальциноз (ХК) означает обызвествление хряща, выявленное путем радиологического или гистологического обследования [14]. ХК не всегда обусловлен БОПК и может проявляться изолированным поражением здорового сустава, или сосуществовать со структурными изменениями, сходными с остеоартрозом. В синовиальной жидкости (СЖ) определяются несколько типов и размеров

кристаллов КПФ, включая моноклинные и триклинные дегидратированные кристаллы КПФ (m-КПФ и t-КПФ:  $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) [15]. Несмотря на зачастую бессимптомное течение, осаждение кристаллов КПФ может быть связано с остеоартрозом, острым моно- или олигоартикулярным артритом и, более редко, с хроническим полиартритом и деструктивной артропатией. Острый моно- или олигоартикулярный артрит, вторичный по отношению к БОПК, могут имитировать приступы подагры, за что были первоначально названы псевдоподагрой. Примечателен тот факт, что воспаление, индуцированное натрием моноуратом (МУН) и КПФ происходит самопроизвольно [17-18].

Немаловажен тот факт, что, основываясь на открытии инфламмасом и их активации МУН и кристаллами КПФ, стали доступны новые таргетные методики лечения, актуальные как для пациентов, страдающих подагрой, но также в силу сходности звеньев патогенеза, и псевдоподагрой. Клетки, взаимодействующие и реагирующие с кристаллами, представлены не только общеизвестными лейкоцитами, в частности нейтрофилами и макрофагами, но и эндотелиальными клетками, синовиальными и тучными клетками [15, 20]. Резидентные макрофаги, т.е. гистиоциты, представляют особый интерес, поскольку они играют определенную роль в иницировании тканевого ответа на МУН. Тучные клетки также заслуживают упоминания, поскольку в экспериментальных животных моделях истощение пула тучных клеток ослабляет воспалительную реакцию нейтрофилов [19]. Наконец, гистиоциты и тучные клетки способны высвобождать  $\text{IL-1}\beta$  после активации кристаллами инфламмасом NALP3 [19-20]. Эти данные позволяют предположить, что эти клетки участвуют в острой реакции тканей на МУН и КПФ. Таким образом, инициация воспалительного ответа будет зависеть от резидентных клеток, которые были частично определены, в то время как усиление воспалительной реакции включает тучные клетки, макрофаги, моноциты, эндотелиальные клетки и полиморфноядерные нейтрофилы (ПМН) [8, 21-22]. Первый механизм взаимодействия между кристаллами МУН и иммунными клетками включает в себя фагоцитоз, который был необходим для активации нейтрофилов и макрофагов, и в случае макрофагов, могут играть определенную роль толл-подобные рецепторы (ТПР) [23]. ТПР - это важнейшие датчики сигналов антигенной опасности и инфекции для лейкоцитов и, как было доказано в ряде исследований, являются неотъемлемой частью иммунной системы. В этом контексте кристаллы МУН могут индуцировать сигналы опасности от поврежденных клеток, которые запускают врожденный иммунный ответ посредством ТПР. Экспериментальные данные отводят определенную роль ТПР2 и ТПР4 в распознавании МУН моноцитами/макрофагами, поскольку присутствие ТПР2 и ТПР4 усиливают индуцированную МУН продукцию  $\text{IL-1}\beta$

и ПМН [16, 24]. Аналогичным образом кристаллы КПФ и МУН индуцируют продукцию оксида азота путем активации ТПР2 в хондроцитах [25]. Однако, эти результаты противоречивы, поскольку в другом эксперименте на моделях перитонита у мышей было установлено, что ни один из известных ТПР не участвовал в иммунном ответе [26].

Второй механизм может включать прямое взаимодействие между кристаллами и клеточной мембраной, что приводит к активации внутриклеточных сигнальных каскадов. Действительно, атомно-силовая микроскопия показывает, что происходит специфическое взаимодействие кристаллов МУН с мембранами дендритных клеток. Это взаимодействие приводит к активации тирозинкиназы Syk, что может опосредовать интернализацию кристаллов или клеточный ответ [8]. На данный момент нет четких доказательств прямого связывания МУН кристаллов с другими клеточными мембранами, помимо мембран дендритных клеток [19, 27]. Что также характерно, до настоящего времени не доказано прямого взаимодействия между кристаллами КПФ и клеточными мембранами, а также активацией Syk [27].

Третий механизм включает в себя протеины на поверхности кристалла. Действительно были определены некоторые опсонизированные белки на поверхностях кристаллов МУН и КПФ, включая фракции комплемента, например, C1q, C5, C6, а также иммуноглобулины IgG и IgM, Fc фрагмент Ig, аполипопротеины E (апоЕ) [26], и, что немаловажно, липопротеиды высокой плотности и липопротеины низкой плотности [28-29].

Эти покрывающие белки играют важную роль в развитии воспалительной реакции и ее разрешении. Таким образом, фракция комплемента стимулирует выработку ПМН, тогда как апоЕ белки способствуют разрешению воспаления. Например, воспаление коленных суставов, индуцированное кристаллами МУН, тормозится у кроликов с дефицитом комплемента C6 в эксперименте, что отражается в сниженной продукции IL-8 и притоке ПМН в коленный сустав [8, 23]. Наконец, опсонизация IgG и/или фракции комплемента также облегчают фагоцитоз кристаллов и активацию иммунокомпетентных клеток [16].

### *Активация инфламмасом NLRP3 кристаллами МУН и КПФ и секреция IL-1 $\beta$*

Провоспалительные цитокины, несомненно, играют решающую роль в контроле воспалительной реакции на кристаллы МУН. Недавние исследования были посвящены роли IL-1 $\beta$ . IL-1 $\beta$  является прототипным воспалительным цитокином и оказывает различные эффекты на клетки и ткань суставов [16, 23, 27]. Цитокины производятся как неактивная промолекула иммунными клетками, такими как моноциты, макрофаги и дендритные клетки, а затем

расщепляется на активную форму p17 IL-1 $\beta$ , секретируемый клетками. Расщепление неактивной формы про-IL-1 $\beta$  катализируется каспазой-1 (также известной как IL-1-превращающий фермент, ИПФ) [16]. Каспаза-1 входит в семейство провоспалительных каспаз, которые включают каспазу-4, каспазу-5, каспазу-11 и каспазу-12 [27]; в контексте процессирования IL-1 $\beta$ , каспаза-1 является основным ферментом, которая требует формирования так называемой молекулярной платформы, известной как инфламасома. Также описаны другие пути процессинга IL-1 $\beta$  независимо от каспазы-1, включающие протеазы, производные нейтрофилов и тучных клеток [16].

Инфламасома NLRP3 является цитоплазматическим белковым комплексом, состоящим из NLRP3, семейства белков NLRP (или NALP), а также воспалительной каспазы-1. Адаптер ASC содержит домен PYD, который является посредником при взаимодействии с гомологичным доменом на NLRP, а также домена CARD, который взаимодействует с каспазой-1 [19-20]. Было также установлено, что многие неорганические частицы, включая кристаллы МУН и КПФ, способны активировать инфламасомы NLRP3, приводящие к секретированию активных форм IL-1 $\beta$ , IL-18. Перечень триггеров NLRP3 продолжает расти и на данный момент включает в себя алюминаты, гемин и ДНК [19]. Макрофаги, лишённые компонентов инфламасом NLRP3, были способны секретировать активный IL-1 $\beta$  после стимуляции кристаллами МУН и КПФ [20-21]. Кроме того, МУН-индуцированный перитонит в эксперименте был менее выражен у мышей с дефицитом адаптера ASC или каспазы-1. Колхицин, препарат, широко используемый в лечении острых приступов подагры, блокирует созревание антител IL-1 $\beta$ , влияя, вероятно, на эндоцитоз кристаллов или антигенную презентацию кристаллов инфламасомам [30]. Кристаллы МУН инициируют воспалительный каскад, отправной точкой которого является освобождение активного IL-1 $\beta$  из моноцитов и макрофагов.

Эти результаты, однако, не объясняют механизм клеточного контакта с кристаллами и активацией инфламасом. Он может включать общие механизмы, разделяемые другими активаторами инфламасом, например, оттоком калия, который регулируется K<sup>+</sup> каналами, такими как P2X7 [26], или активными формами кислорода и высвобождением содержимого лизосом, например, катепсин В [21].

Известно, что у пациентов могут быть отложения МУН, которые клинически инактивны, что указывает на дальнейшее регулирование на уровне реакции ткани на кристаллы уратов. Важно подчеркнуть, что кристаллы МУН являются мощным индуктором IL-1 $\beta$  [8], что подтверждено на клеточных линиях, предварительно активированных липополисахаридами. Такая преактивация необходима для индукции мРНК IL-1 $\beta$  и про-IL-1 $\beta$ . В

экспериментах с чистым МУН цитокины не высвобождались [21]. Было убедительно доказано, что свободные жирные кислоты C18:0, действующие на TLR2, могут объединяться с кристаллами МУН и активировать инфламмосомы и индуцировать выброс цитокинов [20-23]. Это показывает, что выброс свободных жирных кислот после приема пищи или алкоголя является «недостающим звеном» между метаболическими изменениями, активацией инфламмосом и приступами подагры.

### *Механизмы, индуцированные выбросом IL-1 $\beta$*

Как следует из приведенного выше, кристаллы МУН активируют инфламмосомы NLRP3 фагоцитов, что приводит к процессингу и секреции IL-1 $\beta$ . Последующий приток лейкоцитов в место, наиболее вероятно опосредовано эндотелиальной активацией, можно объяснить для последующим выбросом воспалительных медиаторов и известных воспалительных проявлений острого приступа подагры.

Несмотря на то, что кристаллы индуцируют несколько цитокинов и хемокинов, которые способствуют воспалению при подагре, в том числе фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, лиганды хемокиновых рецепторов CXCL1 и CXCL8 (также известный как IL-8) [6, 12, 17, 18], было высказано предположение о том, что они производятся в иерархическом виде, следуя за высвобождением IL-1 $\beta$  [12]. К примеру, в экспериментальном МУН-индуцированном воспалении, IL-1 $\beta$  имеет большую роль, чем ФНО- $\alpha$  [2]. Тем не менее, в различных экспериментальных условиях, роль CXCL8 четко продемонстрирована при КПФ и МУН индуцированном воспалении [21].

Несмотря на быстрое начало и тяжесть воспалительных процессов, имеется фактор самоограничения при подагрическом кризе и возвращения состояния пораженного сустава к прежнему без структурных изменений. Первое объяснение разрешения воспаления заключается в процессе покрытия кристаллов белками. Действительно было показано, что кристаллы, покрытые фрагментами IgG, были более потентными в индукции воспалительного ответа, чем непокрытые кристаллы, тогда как кристаллы, покрытые АпоВ и АпоЕ могут отчасти способствовать разрешению острого подагрического артрита [3]. Еще один механизм участвует в регулировании приступов микрокристаллиндуцированного артрита включает физиологическую трансформацию моноцитов в макрофаги [6]. Действительно, когда макрофаги дифференцируются *in vitro*, они становятся менее провоспалительными в отношении кристаллов МУН, даже несмотря на сохранившуюся фагоцитарную активность [8]. Разница в клеточном ответе также увязывается с состоянием макрофагов и фенотипическими изменениями макрофагов (макрофаги M1 и M2). Моноцит-макрофагальный «триггер» наблюдается при ремиссии

подагрического приступа и связан не только с уменьшением синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, ФНО- $\alpha$ ), но и с увеличением продукции провоспалительных цитокинов (IL-10 и TGF- $\beta$ ) [17]. Поэтому макрофаги начинают производить TGF- $\beta$ , ключевой цитокин в противовоспалительном процессе. TGF- $\beta$  таким образом способен уменьшить активацию эндотелиальных клеток, таким образом ограничивая продукцию ПМН и моноцитов, а также выраженность экспрессии цитокинов, например, IL-1 и его рецепторов. Кроме того, секреция TGF- $\beta$  стимулируется элиминацией макрофагами апоптотических нейтрофилов [18]. В этом контексте следует отметить, что элиминация апоптотических нейтрофилов может протекать легче под действием трансглутаминазой типа 2 [14]. Таким образом, саморегуляция воспаления фагоцитами вместе с дифференциальным покрытием кристаллов МУН могут объяснить самоограничивающийся характер острой подагры, а также тот факт, что присутствие кристаллов МУН в суставе не всегда сопровождается воспалительной реакцией.

*Параллели механизмов воспаления при жировом гепатозе, стеатогепатите и гиперурикемии*

Как известно, жировая дистрофия печени является результатом накопления различных липидов. Несколько механизмов могут привести к жировому гепатозу: (1) повышение притока свободных жирных кислот из-за увеличения липолиза висцеральной/подкожной жировой клетчатки и/или увеличения потребления алиментарных жиров; (2) сокращение свободного окисления жирных кислот; (3) повышение липогенеза в печени *de novo* и (4) пониженной экскреции липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов [6, 29]. На доставку свободных жирных кислот в печень приходится почти две трети накопленных липидов [31-32]. Следовательно, повышение липогенеза жирных кислот *de novo* преимущественно способствуют и накоплению липидов в печени при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Помимо хорошо известных факторов контроля липогенеза, таких как белок, связывающий стеролрегулирующие элементы SREBP или белок, связывающий элементы, регулирующие ответ на углеводы ChREBP, X-box связывающий белок 1 - XBP1, известный как ключевой регулятор отклика неструктурированных белков UPR, следующий за так называемым стрессом эндоплазматического ретикулума, является единственным открытым за последнее время регулятором печеночного липогенеза [33-35]. Триглицериды являются основными липидами, накапливающимися в печени у больных с НАЖБП. Несмотря на то, что ряд крупных эпидемиологических исследований указывают на исключительно отрицательное влияние триглицеридов на

течение заболевания, последние данные свидетельствуют, что триглицериды обладают потенциально протективными свойствами. Диацилглицерол ацилтрансфераза 1 и 2 - DGAT1/2 катализирует последнюю реакцию в синтезе триглицеридов. В модели алиментарного ожирения мышей с повышенной экспрессией DGAT1 в адипоцитах и макрофагах, их организм был защищен от активации макрофагов и их накопления в белой жировой ткани, а также от системного воспаления и резистентности к инсулину [12]. Ингибирование синтеза триглицеридов посредством «антисмысловых олигонуклеотидов» DGAT2 снижает выраженность стеатоза печени [15], но ухудшает гистологические признаки повреждения печени [17], что также позволяет предположить, что накопление триглицеридов в печени может быть защитным механизмом.

Стеатоз печени (т.е. накопление триглицеридов) не связан с резистентностью к инсулину у больных семейной гипобеталипопротеинемией, что также служит доказательством того, что повышенное содержание внутрипеченочных триглицеридов может быть маркером, но не причиной инсулинорезистентности [10]. В целом синтез триглицеридов представляется как адаптивный положительный ответ в тех случаях, когда гепатоциты подвергаются действию потенциально токсичных метаболитов триглицеридов. Таким образом, последние данные позволяют предположить, что накопление жира в печени во многих случаях не может рассматриваться как патология или болезнь, а скорее, как физиологический ответ на увеличение потребления калорий. Свободные жирные кислоты и холестерин, особенно при накоплении в митохондриях, считаются «агрессивными» липидами, обуславливающими ФНО $\alpha$ -опосредованное повреждение печени и формирование активных форм кислорода [36-38]. Эти липиды могут также присутствовать в печени без подтвержденного стеатоза, и индуцировать «воспалительные» реакции, усугубляющими поражение печени как у больных подагрой, так и лиц с бессимптомной гиперурикемией. Концепция липотоксичности является предметом последних обсуждений. Жировая дистрофия печени с одной стороны, будучи, как правило, доброкачественным и непрогрессирующим состоянием, и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) могут отражать различные органые поражения. Воспаление приводит к накоплению липидов и поэтому может предшествовать стеатозу при стеатогепатите [39]. Такой каскад подтверждается в ряде экспериментальных исследований. У больных НАСГ необязательно может быть стеатоз, т.е. воспаление может быть может предшествовать клинически выраженному и инструментально подтвержденному поражению печени. Лечение анти-ФНО антителами и метформином, противодиабетическими препаратами, подавляющими

выражение ФНО $\alpha$  в печени улучшает прогноз стеатоза [3, 9]. Другие провоспалительные медиаторы также могут способствовать развитию стеатоза, поскольку в некоторых исследованиях печеночный стеатоз не опосредован ФНО $\alpha$ , но при этом повышена экспрессия семейства ИЛ, а также CXCL1 и CXCL8 [31]. У больных тяжелым алкогольным гепатитом лечение инфликсимабом, анти-ФНО антителами, главным образом улучшает прогноз печеночного стеатоза. Снижение титра купферовских клеток также приводит к печеночному стеатозу, вероятно, путем опосредованного снижения титра защитного IL-10 из клеток Купфера [40-45]. Другие типы клеток также могут провоцировать печеночный стеатоз, поскольку ожирение приводит к увеличению популяции миелоидных клеток [3], что также способствует отложению липидов в печени.

Во всех описанных случаях печеночный стеатоз может рассматриваться как «неспецифический феномен» после воспалительных атак. Таким образом, весьма разнообразные процессы, включая токсичные метаболиты липидов, нутриенты и другие сигналы от кишечника и жировой ткани. В последние десятилетия в популяции резко возросло потребление трансжирных кислот, которые, в свою очередь, объективно приводят к увеличению размеров печени с поражением по типу стеатогепатита и резистентности к инсулину. Фруктоза, практически отсутствующая в диете в прошлом, становится неотъемлемой составляющей современной диеты. Имеется ряд исследований, когда пациенты с ожирением длительно потребляли фруктозосодержащие подслащенные напитки, у них повышался уровень глюкозы и инсулина в плазме натощак, и чувствительность тканей к инсулину понижается у лиц, потребляющих именно фруктозу, но не глюкозу [22, 39]. Ежедневное потребление фруктозы ассоциируется с повышением риска воспаления печени и ее фиброзированию [41]. Тем не менее, роль определенных нутриентов, которые могут непосредственно приводить к воспалительному поражению печени, является предметом дискуссий.

Таким образом, непоследовательный характер воспалительных процессов и развивающейся жировой дегенерации печеночной ткани при подагре затрудняет четкое разграничение патогенетических механизмов повреждения печени, но концепция «параллелизма множественных поражений» позволяет более глубокое понимание данного обменного заболевания и поиск новых точек терапевтического воздействия.

### Использованная литература

1. Набиева Д.А., Ризамухамедова М.З., Мухамедова С.М. Характеристика метаболических сдвигов у больных подагрой // Журнал лечебное дело. Москва. 2016 г. 1 том. Стр.52-55
2. Набиева Д.А., Ризамухамедова М.З., Курбанова Ш.Р. К метаболическим сдвигам у больных подагрой // Проблемы современной ревматологии. // Москва. 2015 г. 2 том. Стр. 84-87
3. Набиева Д.А., Ризамухамедова М.З., Курбанова Ш.Р. Плазмаферез в комплексной терапии подагры // Проблемы современной ревматологии. // Москва. 2015 г. 2 том. Стр. 105-108
4. Набиева Д.А., Алиева К.К., Пулатова Ш.Б. Клинические особенности подагры у женщин // Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге - 2019». Сборник тезисов. 2019, сентябрь.
5. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Матчанов С.Х., Нематова Н.А., Пулатова Ш.Б. Ступенчатая терапия ревмоксикамом (мелоксикамом) при остром подагрическом артрите // Журнал теоретической и клинической медицины.-2009.- №2.- С. 44-47.
6. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Ганиева Н.А. Применение левокарнитина (Алмибы) у больных тофусной подагрой // Терапевтический вестник Узбекистана.- 2013.-№ 2.-С. 66.
7. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Клинико функциональные особенности течения тофусной подагре // Журнал теоретической и клинической медицины.- 2016.- №2.-С. 23-27.
8. Набиева Д.А. Клинико диагностические особенности поражения печени при тофусной подагре // Вестник Ташкентской Медицинской Академии, спец выпуск.- 2016.-С. 93-94.
9. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Исакова Э.И. Диагностические и терапевтические аспекты поражения при подагре // Вестник Ташкентской Медицинской Академии.- спец выпуск.-2016.- С. 104-105.
10. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Тошпулатова М.М., Уткурова К.А. Взаимосвязи подагры и патологии печени // Ўзбекистон Терапия Ахборотномаси, Илмий-амалий журнал.- 2017.- №4.- С. 76-80.
11. Набиева Д.А., Тошпулатова М.М. Predictors of development of metabolic disorders in patients with tophaceous gout and asymptomatic hyperuricemia // Бюллетень Ассоциации врачей, илмий-амалий тиббиёт журнали, Узбекистана.- 2017.- №4.- С. 76-83.
12. Ризамухамедова М.З. Набиева Д.А., Махаматхаджаева Х.Б. Подходы к фармакотерапии у больных подагрой // Фармацевтический вестник Узбекистана.-2017.- №4.- С. 40-43.

13. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Стеатогепатоз у больных подагрой и пути его коррекции // Назарий ва клиник тиббиёт.- 2017.- №4.- С. 51-54.
14. Арипов А.Н., Набиева Д.А. Определение протеомных маркеров иммунологического профиля и их связь с метаболическими параметрами у больных подагрой // Клиническая лабораторная диагностика.- 2017.- № 62(8).- С. 485-489.
15. Набиева Д.А., Мухамедова Н.Х. Параллелизм множественных повреждений при неалкогольной жировой болезни печени у больных подагрой и псевдоподагрой // Ўзбекистон тиббиёт журналі.-2017.- №6.- С. 83-87.
16. Nabiyeva D.A. Quality of life of gouty patients // European journal of researchs.- №5(5).-2017.- P. 24.
17. Nabiyeva D.A. Dyslipidaemia and Cytokine Profile in patients wioth Gout: the role of IL-6, IL-18 and hyperurecemia in the development of metabolic disorders // Journal of Advances in Medicine and Medical research.- 2017.- № (23.12.) .- 1-10.
18. Набиева Д.А. Ризамухамедова М.З., Ганиева Н.А. Изучение эффективности плазмафереза у больных тофусной подагрой // Терапевтический вестник Узбекистана.- № 4.-2015.- С.93-96.
19. Набиева Д.А. Современные подходы к диагностике тофусной подагрой // «Ахолининг касалланиш кўрсаткичларига таъсир қилувчи хатарли омиллар ва уларни олдини олишда долзарб масалалар» илмий амалий конференция.- 2014, 15 ноябрь.- С. 68-72.
20. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Курбанова Ш.Р. Плазмаферез в комплексной терапии подагры // «Проблемы современной ревматологии» материалы конференции.- 22-23 апреля 2015.- С. 105-108.
21. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Курбанова Ш.Р. К метаболическим сдвигам у больных подагрой // «Проблемы современной ревматологии» материалы конференции.- 22-23 апреля 2015.- С. 84-87.
22. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Мухаммадиева С.М. Характеристика метаболических сдвигов у больных подагрой // «Лечебное дело» Москва, Россия.- 2016.- №1.- С.52-55.
23. Набиева Д.А. Патология гепатобилиарной системы и подагра // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. Вопросы организации и информатизации здравоохранения Минск.- 2016.- С. 240-243.
24. Неъматова Н.А., Набиева Д.А., Сагатова Д.Р. Терапия долаком (кеторолака трометамин) при остром подагрическом артрите // Врачаспирант. Журнал научно-практический.- Выпуск 2(39) .- С. 91-95.
25. Набиева Д.А. Взаимосвязи гиперурикемии и гиперлипидемии у мужчин первичной подагрой // Научный журнал молодая наука «Juvenis scienta» Санкт Петербург.- 2016.-№ 1.-С. 27-29.

26. Набиева Д.А. Патология гепатобилиарной системы и подагра // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов, Республика Беларусь.- 26-27 мая 2016 Минск.-С.240-243.

27. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А. Подагра билан оғриган беморларда пархез таомларини қўллаш // Соғлом пархез овқатланишнинг долзарб муаммолари. Илмий мақолалар тўплами, Тошкент.-2017.- С. 138-141.

28. Набиева Д.А., Неъматова Н.А., Ризамухамедова М.З., Пулатова Ш.Б. Дисметаболический сдвиги у больных подагрой // 5-съезд Ревматологов России.-2009 .-С.79.

29. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Сагатова Д.Р. Подагрик артрит хуружида долак (кеторолакнинг) самарадорлиги // «Достижения и перспективы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при заболеваниях внутренних органов». Научно-практическая конференция. Ташкент.- 2009.- С.106.

30. Ризамухамедова М.З, Набиева Д.А., Джураева Э.Р., Сагатова Д.Р., Неъматова Н.А. «Мизадж» подагры с точки зрения Ибн Сино // Великое наследие Ибн Сино и Современная Медицина (тезисы научно-практической конференции) С. 110.

31. Арипов А.Н., Набиева Д.А. Биомаркеры и алгоритм лабораторной диагностики ревматических заболеваний // «Метаболический синдром: патогенез, диагностика и лечение» тезисы Республиканской научнопрактической конференции.- 2011.- С.184.

32. Набиева Д.А. Лабораторная диагностика острофазового ответа при артритах // Метаболический синдром: патогенез, диагностика и лечение» тезисы Республиканской научно-практической конференции.- 2011.- С.184.

33. Набиева Д.А., Неъматова Н.А., Джураева Э.Р., Матчанов С.Х., Зияева Ф.К. Факторы риска кардиоваскулярной патологии при подагре // VII Всероссийская конференция ревматологов в реальной клинической практике (сборник материалов конференции) Владимир. -2012.- С.35.

34. Набиева Д.А., Миклиева З.М., Мирхамидов М.В., Дадаханов Н.Э. Скорость клубочковой фильтрации у больных тофусной подагрой и нефролитиазом.// Терапевтический вестник Узбекистана.- 2013.- №4.-С.197.

35. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Курбанова Ш.Р., Миклиев З.А., Ганиева Н.А. Подаграли беморларни Ибн Сино буйича ташхислаш ва даволаш тамойилларининг диагностик ва терапевтик ахамияти // Ибн Сино таълимоти фан тараккиётида 7 Халқаро Ибн Сино уқишлари, Бухоро.- 2013.- С.83.

36. Набиева Д.А. Подагра и метаболический синдром // «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решение» научно-практической конференция.-2013.-С.76-77.

37. Набиева Д.А. Изменения аминокислотного спектра плазмы у больных подагрой // Терапевтический вестник Узбекистана.-2014, № 4.- С. 170.
38. Набиева Д.А., Сагатова Д.Р., Курбанова Ш.Р., Матчонов С.Х. Подагра касаллигида метаболлик синдромни турли компонентларини ўзаро боғлиқлиги // Терапевтический вестник Узбекистана.-2014.-№ 4.- С. 170.
39. Набиева Д.А., Сагатова Д.Р., Курбанова Ш.Р., Матчонов С.Х. Эффективность применения тутукона у больных подагрической нефропатией // Терапевтический вестник Узбекистана.- 2014.- № 4.-С. 165.
40. Набиева Д.А., Курбанова Ш.Р. Риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с подагрой // Терапевтический вестник Узбекистана.- 2015.- № 3.- С.123.
41. Набиева Д.А. Взаимосвязь клинических проявлений метаболического синдрома при подагре // Терапевтический вестник Узбекистана № 3.-2015.- С.123.
42. Ризамухамедова М.З., Набиева Д.А., Курбанова Ш.Р. Клиническая характеристика подагры и ее влияние на трудоспособность и производительность труда //«Ўзбекистон республикаси ишловчи аҳолисининг саломатлигини сақлаш» III илмий амалий анжумани.-2015.- С.113-114.
43. Shodikulova G. Z. et al. The Correlation among Osteoporosis, Calcium-Phosphore Metabolism and Clinical Symptoms of Main Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – Т. 25. – №. 3. – С. 4185-4190.
44. Таирова З. К., Шодикулова Г. З. RISK FACTORS AND FEATURES OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS //ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ. – 2022. – Т. 7. – №. 6.
45. Таирова З. К., Шодикулова Г. З., Шо Назарова Н. Х. REVMATOID ARTRIT BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA KOMORBID KASALLIKLARNING UCHRASH CHASTOTASI //Журнал кардиореспираторных исследований. – 2022. – Т. 3. – №. 4.