

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

НАЗАРОВА НИГИНА ОТАБЕК ҚИЗИ

**ЛЮПУС НЕФРИТ РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-
ПАТОГЕНЕТИК ВА ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИНИ ПРОГНОСТИК
АҲАМИЯТИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Назарова Нигина Отабек қизи

Люпус нефрит ривожланишининг клиник-патогенетик ва
генетик жиҳатларнинг прогностик аҳамияти..... 3

Назарова Нигина Отабек қизи

Прогностическое значение клинико-патогенетических и генетических
особенностей прогрессирования волчаночного нефрита..... 21

Nazarova Nigina Otabek qizi

Prognostic significance of clinical, pathogenetic and
genetic features progression of lupus nephritis..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 43

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

НАЗАРОВА НИГИНА ОТАБЕК ҚИЗИ

**ЛЮПУС НЕФРИТ РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-
ПАТОГЕНЕТИК ВА ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИНИ ПРОГНОСТИК
АҲАМИЯТИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.2.PhD/Tib1879 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.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Жаббаров Озимбай Отаханович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Шодиқулова Гуландом Зикрияевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мухамедов Рустам Султанович
биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент давлат стоматология институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 1-ўқув биноси Мажлислар зали. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2022 йил «_____» _____ кунни тарқатилди.
(2022 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Бугунги кунда тизимли қизил бўрича (ТҚБ) сабабли келиб чиқадиган люпус нефрит (ЛН) ногиронлик ва ўлим кўрсаткичи юқорилигининг асосий сабаби бўлганлиги туфайли тиббий ва ижтимоий жиҳатдан соғлиқни сақлаш тизимининг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади ва уларнинг кўпайиши тобора ошиб бормоқда. Нефрология соҳасида эришилган ютуқларга қарамасдан, люпус нефрит тизимли қизил бўричанинг кенг тарқалган кўринишларидан бири бўлиб, касалликнинг учраш даражаси 40-60% ни ташкил қилади. Ҳозирги кунда ЛНнинг ривожланишидаги гемодинамик, метаболик ва генетик омилларнинг аҳамияти муҳокама қилинмоқда. Айниқса унда башорат қилувчи генетик омилларнинг тутган ўрни катта қизиқиш билан ўрганилмоқда. Аммо ЛН билан оғриган беморларда генларнинг клиник-патогенетик аҳамияти ва прогностик роли тўлиқ ўрганилмаган ҳамда унинг ривожланишига сабаб бўлувчи генетик мойиллик масаласида аниқ бир фикрга келинмаган. Ушбу муаммога бағишланган наشرларнинг таҳлилларига кўра, генларнинг ЛН патогенезига қўшадиган ҳиссаси билан боғлиқ бўлган кўплаб мунозарали масалалар илмий-тадқиқотларнинг долзарблигидан далолат беради.

Жаҳонда тизимли қизил бўрича билан оғриган беморларда люпус нефрит ривожланишининг прогностик аҳамиятини баҳолашга бағишланган қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ўзбек миллатидаги беморлар гуруҳларида люпус нефрит тарқалиши ва кечишини, ривожланишига метаболик ва гемодинамик омиллар таъсирини асослаш; ўзбек миллатида люпус нефрит $\beta 1$ ўсиш омилининг трансформацияси мутациясига олиб келувчи TGF $\beta 1$ генининг Arg25Pro полиморфизми ва моноцитлар дифференциацияси мутация антигенининг CD14 генининг C159T полиморфизмининг аллел ва генотипларини тарқалиш даражасини асослаш муҳим ҳисобланади. Ўзбек миллатига мансуб, ТҚБ билан касалланган беморлар гуруҳларида $\beta 1$ ўсиш омилининг трансформацияси мутациясига олиб келувчи TGF $\beta 1$ генининг Arg25Pro полиморфизми ва моноцитлар дифференциацияси мутация антигенининг CD14 генининг C159T полиморфизмининг аллел ва генотипларини тарқалиш даражасини ҳамда люпус нефрит ривожланишига сабаб бўладиган хавф гуруҳларини шакллантиришга қаратилган инфорацион генетик маркерларнинг диагностик алгоритмини ишлаб чиқишни такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Республикамизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, уни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолининг ижтимоий ҳимоялашга қаратилган қатор вазифалар белгиланган «...тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий этиш, диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш

тарзини кўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»¹ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар аҳолида буйрак касалликларини ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни кўллашни такомиллаштириш орқали сурункали буйрак касалликлари билан оғриган беморлар сонини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590–сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, 2018 йил 12 июлдаги ПҚ–3846–сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига нефрология ва гемодиализ ёрдами кўрсатиш самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2021 йил 25 майдаги ПҚ– 5124–сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация тадқиқоти Республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг турли мамлакатларида ўтказилган кўп сонли тадқиқотларда ЛНни ташхислаш ва даволашдаги ютуқларга қарамасдан, касалликнинг авж олишини таъминлайдиган аниқ ахборотли индикаторларни излаш ва шу асосда даволашга ёндашувларни танлаш орқали унинг ривожланишини камайтириш ҳамда диализгача бўлган даврни узайтиришга қаратилган изланишлар долзарб бўлиб қолмоқда. ЛН ривожланишининг патогенетик механизмларини аниқлашга қаратилган бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда ва улар хориж адабиётларида кенг ёритилмоқда.

Чет эл генетиклари Melissa E.Munroe ва Judith A.James келтирган маълумотларда ЛН ривожланишида генларни роли алоҳида таъкидлаб ўтилган. TNFRSF1B, KLK1, KLK3, ACE, AGE, AGT, APOL1 генлари буйрак ичи яллиғланиш жараёнини келтириб чиқаришга мойиллик чақирувчилар эканлиги аниқланган. Шунингдек, Европада ЛН ривожланишида муҳим генетик омил сифатида *IRF5*, *BLK*, *STAT4*, *ITGAM* генларини аниқлашган. Ушбу натижалар шуни кўрсатадики, генетика lupus нефритга ташхис қўйишда муҳим рол ўйнайди (Ilana B.Richman, Kimberly E.Taylor, Sharon A.Chung, Laura Trupin, Michelle Petri, Edward Yelin, Robert R.Graham, Annette Lee, Timothy W.Behrens, Peter K. Gregersen, Michael F.Seldin, Lindsey a.Criswell 2012). DNase I генининг Q222R полиморфизми Жанубий Хиндистондаги ЛН билан касалланган беморларда хавф омили эканлиги аниқланган (D.Panner, P.T.Antony, V.S.Negi 2013).

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590–сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

Ҳозирда ЛН ривожланишида иштирок этувчи турли хил генларнинг аҳамияти тўғрисида кўплаб маълумотлар бўлишига қарамасдан, унда ушбу омилларнинг ўрни тўғрисида аниқ фикр мавжуд эмас. Шунинг учун бу соҳадаги илмий тадқиқотларни давом эттириш долзарб ҳисобланади. Мамлакатимизда ЛН ривожланишини башоратлашни янги инновацион усулларни ишлаб чиқиш ва амалиётга татбиқ этиш соғлиқни сақлаш тизимининг муҳим вазифаларидан бири ҳисобланади. Улар касаллик ривожланиш хавфини олдиндан баҳолаш, диализгача бўлган даврни узайтириш, унинг натижасида келиб чиқадиган эрта ногиронликнинг олдини олиш ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш имкони туғилади.

Республикамизда юқори инновацион технологиялар имкониятларини ва уларни амалиётга жорий этилиши шаклланиш механизмлари, самарали ташхислаш усулларини ишлаб чиқиш каби муҳим жиҳатларини ўз ичига олган далилларга асосланган тиббиёт асосларини ривожлантиришга мақсадли ёндашиш, ЛН кечиш оғирлиги хавфини башорат қилиш имконини беради.

Диссертация тадқиқотининг у бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқотлар режасига мувофиқ «Соғлиқни сақлашнинг бирламчи бўғинида буйрак касалликларининг олдини олиш ва даволашни муқобиллаштириш, хавф–хатар омилларини баҳолаш ва унинг мезонларини изчиллигини таъминлаш» (2020–2023 й.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ўзбек миллатига мансуб тизимли қизил бўрича билан касалланган беморларда клиник ва генетик таҳлил натижаларига асосланган ҳолда люпус нефрит ривожланишининг прогностик аҳамиятини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

люпус нефрит ривожланмаган ва ривожланган тизимли қизил бўрича билан касалланган беморларда буйраклар функционал ҳолатини баҳолаш;

люпус нефрит ривожланмаган ва ривожланган тизимли қизил бўрича билан касалланган беморларда буйраклар ичи ва марказий гемодинамика кўрсаткичларини баҳолаш;

ўзбек миллатида тизимли қизил бўрича билан касалланган беморларда TGFb1генининг Arg25Pro полиморфизми ва CD14 генининг C-159T полиморфизмларининг тарқалиш сонини аниқлаш;

ўзбек миллатида люпус нефрит ривожланишига хавф солувчи генетик омиллар тўпламини аниқлаш;

кенг қамровли таҳлилларга асосланган ҳолда, буйрак зарарланишига сабаб бўладиган хавф гуруҳларини шакллантиришга ва башорат қилишга қаратилган ахборот генетик маркерларнинг диагностик алгоритминини яратиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2019–2021 йилларда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг кардиоревматология, ревматология ва нефрология бўлимларида шифохона ва амбулатория шароитида даволанган 117 нафар ТҚБ билан касалланган беморлар ҳамда 138 нафар соғлом шахсдан иборат назорат гуруҳи (108 та генетик ва 30 та клиник текширувлар) олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида ТҚБ мавжуд беморларнинг ЭхоКГ натижалари, буйрак томирлари доплерографияси, қон плазмасидаги CD14 ва TGFβ1 генларининг генотип ва аллелларининг текширув натижалари олинган.

Тадқиқот усуллари тадқиқотда клиник (умумий қон тахлили, умумий пешоб тахлили), биокимёвий (мочевина, креатинин, микроальбуминурия, холестерин, триглицеридлар, юқори зичликдаги липопротеидлар, паст зичликдаги липопротеидлар, коптокчалар фильтрацияси тезлиги), асбобий (буйрак томирлари доплерографияси, ЭхоКГ), генетик (CD14 генининг C-159T ва TGFβ1 генининг Arg25Pro полиморфизмларини электрофоретик детекция текширув усулида аниқлаш) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

люпус нефритни клиник белгилари, лаборатор ва асбобий текширув натижаларининг CD14 (C-159T) ва TGFβ1 (Arg25Pro) генлар полиморфизми билан узвий боғлиқлиги аниқланган;

Ўзбек миллатида люпус нефрит ривожланган беморларда CD14 генининг C159T полиморф маркерини функционал нохуш T аллелининг учраш даражаси 55,1%, ҳамда TGFβ1 генининг Arg25Pro полиморф маркерини функционал нохуш Pro аллелининг учраш даражаси 10,3% эканлиги аниқланган;

Ўзбек миллатида люпус нефрит чақиришига мойиллик туғдирувчи CD14 генининг C159T ва TGFβ1 генининг Arg25Pro полиморфизмларининг алоҳида ва ўзаро таъсир хусусиятлари аниқланган;

люпус нефрит ривожланишига сабаб бўладиган хавф гуруҳларини шакллантиришда ахборот генетик маркерларнинг диагностик аҳамияти асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

буйраклар фаолиятини баҳолашда биокимёвий кўрсаткичлар муҳимлиги исботланган;

ЭхоКГ, буйрак томирлари доплерографияси натижаларига кўра люпус нефритнинг ривожланиши бир вақтнинг ўзида буйрак ҳамда юрак марказий гемодинамикасида салбий ўзгаришлар келтириб чиқариши ва уларнинг узвий боғлиқлиги аниқланган;

генетик текширув натижаларига кўра люпус нефрит ривожланишида генетик омилларнинг алоҳида аҳамиятга эга эканлиги баҳоланган;

люпус нефрит ривожланиши хавфи бор беморларнинг текширув стандартига генетик текширувларни киритиш орқали сурункали буйрак касаллигини ривожланишини прогноз қилиш ва уларга қарши профилактик усуллар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотнинг услубий томондан тўғрилиги, текширилган беморлар сони етарли эканлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги ҳамда уларга замонавий компьютер технологияларини қўллаб статистик ишлов берилганлиги, олинган натижаларни маҳаллий, шунингдек халқаро адабиётлар билан

солиштирилганлиги, чиқарилган хулосалар ва натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти люпус нефрит ривожланишига таъсир кўрсатувчи хавф омиллари ичида генетик омилларнинг муҳимлиги, фенотипик ва генотипик белгиларнинг ўзаро боғлиқлиги, тизимли қизил бўрича билан касалланган беморларнинг текширув стандартига генетик таҳлил усуллариининг жорий қилиниши, беморларда люпус нефрит ривожланиш хавфини камайтиради, бу эса эрта ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларининг камайиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган натижалар асосида шаклланган амалий тавсияларнинг амалиётга татбиқ этилиши касаллик авж олишини секинлаштиришга ва асоратлар хавфини камайтиришга олиб келиши билан ифодаланади. Ушбу натижалар ёрдамида, содир бўлиши мумкин бўлган ўлим ва эрта ногиронлик ривожланишининг олдини олишга, шунингдек буйрак-ўринбосар терапия тадбирларигача бўлган даврни узайтиришга эришилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Люпус нефрит ривожланишининг клиник-патогенетик ва генетик жиҳатларини прогностик аҳамияти бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган:

люпус нефрит ривожланишининг клиник-патогенетик ва генетик жиҳатларининг прогностик аҳамияти бўйича олинган натижалар асосида ишлаб чиқилган «Люпус нефрит ривожланишининг клиник-патогенетик жиҳатларнинг прогностик аҳамияти» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 19 январдаги 8н-р/5-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома люпус нефрит мавжуд беморларда патогенетик механизмларни ҳисобга олган ҳолда, даволашда буйрак фаолиятини барқарорлаштириш натижасида сурункали буйрак касаллигининг даво самарадорлиги ошириш, унинг асоратлари эрта ривожланишининг олдини олиш ва ўз навбатида беморлар ҳаёт сифати яхшилаш имконини берган;

люпус нефрит ривожланишининг клиник-патогенетик ва генетик жиҳатларини прогностик аҳамиятини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси, Андижон давлат тиббиёт институти клиникаси ва Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий тиббиёт марказига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 29 сентябрдаги 08/30007-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга татбиқ этилиши люпус нефрит мавжуд беморларнинг умр давомийлиги узайиши, гемодиализга бўлган вақтни орқага суриш, аҳоли орасида ўлим ва ногиронликни камайтириб меҳнатга лаёқатсизлик муддатини қисқартириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та, жумладан, 3 та халқаро ва 2 та Республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси хорижий ва 2 таси маҳаллий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ҳамда зарурияти асосланган, мақсад ва изланиш масалалари кўйилган, фаннинг ва республикадаги технологияларнинг ривожини учун мос келувчи йўлланмалар келтирилган ҳамда предмет ва объектлар аниқланган, диссертация тузилишида илмий изланишлардан янгиликлар, ўтказилган илмий-амалий тадқиқот натижаларидан мисоллар келтирилган.

Диссертациянинг «**Люпус нефрит ривожланиши ва тарқалишининг ўзига хос жиҳатлари**» деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий илмий адабиётларнинг таҳлили келтирилган. Бунда ЛНнинг ривожланиши ва авж олишига сабаб бўлувчи бир қатор долзарб муаммолар ва уларнинг ечими тўғрисидаги баҳс-мунозаралар, ЛН ривожланишининг энг муҳим патогенетик бўғинлари, асосий ҳамда муҳим текширув тадбирлари, ЛНнинг ривожланишига таъсир қилувчи генларнинг ўрни ёритилган, изчил ўрганишни талаб қилувчи муаммолар жамланмаси аниқланган, ишнинг долзарблиги ва танланган мавзуда тадқиқот ўтказиш муҳимлиги асосланган. Ўзбек миллатига мансуб шахсларда ушбу касалликни шаклланишига олиб келувчи асосий номзод генларни топиш ва молекуляр генетик механизмларни баҳолаш тизими таҳлил қилинган. Мазкур муаммонинг илмий жиҳатдан ҳал этилишининг муаллифлик ёндошуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг «**Клиник материаллар ва тадқиқот усулларига умумий тавсиф**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотда қўлланилган объект, предметлар ва тадқиқот усуллари, ҳамда статистик усуллар келтирилган.

Тадқиқотга 255 нафар шахс жалб қилинган бўлиб, улардан 117 нафари асосий ва 138 нафар (генетик текширув учун 108 та, лаборатор-инструментал текширув учун 30 та) эса назорат гуруҳини ташкил қилди. Ўз навбатида асосий гуруҳ яна ҳодиса-назорат» асосида 2 та асосий гуруҳларга ажратиб ўрганилган.

1 гуруҳ. ТҚБ билан касалланган ЛН ривожланмаган беморлар гуруҳи. (n=47). Эркак n=47 (8,5%), аёл 43 (91,5%), ўртача ёш-36,4±1,9 йил.

2 гуруҳ. ТҚБ билан касалланган ЛН ривожланган беморлар гуруҳи. (n=70). Эркак n=6(8,6 %), аёл 64 (91,4%) ўртача ёш-36,7±2 йил.

Назорат гуруҳига лаборатор-асбобий текширувлар учун, ўз ихтиёрига кўра соғлом шахслардан қон генетик текширувлар учун ДНК банкидан соғлом донорларнинг ДНК намуналари олинди.

Тадқиқот бошланишидан аввал шифохонага мурожаат қилган беморлар танлаб олинди ва тадқиқотга олинган барча беморларда стационар давонинг 2-куни ва амбулатор давонинг 1-кунида текширувлар ўтказилди. Тадқиқотлар 2019 йил январидан 2021 йил майгача бўлган муддатда олиб борилди. Тадқиқот бошланишидан аввал ҳар бир беморда 2009 йил формуласининг 2011 йилдаги модификациясини қўллаш ёрдамида креатинин концентрацияси аниқланган ҳолда коптокчалар фильтрацияси тезлиги (КФТ) асосида буйрак функционал ҳолатига баҳо берилиб, барча натижалар ҳужжатлаштирилди.

Тадқиқот ЛН ривожланган ва буйрак фаолиятидаги ўзгаришларнинг патогенетик механизмларига турли хил омилларнинг таъсирини ўрганиш мақсадида унинг фаолиятига таъсир этувчи биокимёвий (мочевина, креатинин, умумий холестерин, триглицерид, юкори ва паст зичликдаги липопротеидлар, альбумин), гемодинамик (эхокардиография, буйрак томирлари доплерографияси, ўртача артериал босим) генетик текшириш натижаларини аниқлаш ва олинган кўрсаткичларни баҳолашни ўз ичига олган.

Биокимёвий текширувлар махсус қуйидаги усуллар ёрдамида амалга оширилган: микроалбуминурия-экспресс таёқча тест индикатор усулида текширилди. Барча биокимёвий таҳлиллар ТГА 3-клиникасининг марказий лабораториясида, гемодинамик текширувлар функционал диагностика ва нефрология бўлимларида олиб борилди. ЭхоКГ текшируви "SONOSCAPE S20" ултратовушли ускунада 3,5 МГцли датчикда анъанавий "Симсон" техникасидан фойдаланган ҳолда амалга оширилди.

Коптокчалар фильтрацияси тезлиги СКД-ЕРІ (мл/дакика/1,73м²) формуласи ёрдамида аниқланди.

ДНК изоляцияси ва полиморф ген белгиларининг таҳлили Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлигининг гематология илмий-амалий тиббиёт марказида амалга оширилди. Молекуляр генетик текширув жараёнида периферик қон лимфоцитларидан ДНКни ажратишда электрофоретик детекция усулларида фойдаланилди. Популяция назорати учун мазкур марказнинг молекуляр тиббиёт ва ҳужайралар технологияси бўлимининг ДНК банкидан шартли соғлом донорларнинг ДНК намуналари (n=108) (ТҚБ белгилари бўлмасдан) билан таъминланди.

Диссертациянинг «**Люпус нефрит ривожланмаган ва ривожланган гуруҳларда клиник текширув натижаларини баҳолаш**» деб номланган учинчи бобида биокимёвий ва гемодинамик текширув натижалари келтирилган. КФТ ни баҳолаш ва беморларни танлашда креатининнинг клиренс кўрсаткичидан фойдаланилган. Тадқиқотга олинган 1 ва 2 чи гуруҳ беморлар ўртасида биокимёвий, жумладан сийдикда микроалбуминурия (МАУ), қоннинг биокимёвий таҳлили мочевина, креатинин, холестерин (ХС), триглицеридлар (ТГЛ), юкори ва паст зичликдаги липопротеидлар (ЮЗЛП, ПЗЛП) ҳамда КФТ, буйрак томирлари доплерографияси, доплер эхокардиография (ЭхоКГ), ўртача артериал босим кўрсаткичлари натижалари ўрганилган.

Тадқиқот натижаларига кўра 1 ва 2 гуруҳ беморлари ўзаро таққосланган 1-гуруҳга нисбатан 2-гуруҳда сийдикда МАУ ишончли даражада кўп ажралиши кузатилди ва мос равишда $22,6 \pm 0,825$ ҳамда $248,5 \pm 5,39$ ($P < 0,05$) га тенг бўлди. Сийдикда МАУ миқдорининг ошиши қондаги мочевина ($r=0,48$), креатинин ($r=0,49$) ва буйрак томирлари доплерографияси резистентлик индекси (RI) билан ишончли ($P < 0,01$) мусбат корреляцион боғлиқлик борлигини ҳамда КФТ ($r=-0,75$) билан ишончли ($P < 0,01$) манфий корреляцион боғлиқлик борлигини кўрсатди (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Тизимли қизил бўрича билан касалланган люпус нефрит ривожланмаган ва ривожланган беморлар гуруҳларида биокимёвий кўрсаткичлар нисбати

Кўрсаткичлар	1 гуруҳ	2 гуруҳ
Ёши (йил)	$36,4 \pm 1,9$	$36,7 \pm 2$
Касалликнинг давомийлиги	$8,5 \pm 0,927$	$8,6 \pm 0,84$
Микроальбуминурия	$22,6 \pm 0,825$	$248,5 \pm 5,39^*$
Мочевина	$6,5 \pm 0,320$	$8,9 \pm 0,81^*$
Креатинин	$65,3 \pm 2,445$	$99,4 \pm 9,23^*$
Коптокчалар фильтрацияси тезлиги	$103,8 \pm 3,134$	$86,6 \pm 3,93^*$
Холестерин	$6,2 \pm 0,081$	$8,6 \pm 0,27^*$
Триглицеридлар	$2,1 \pm 0,047$	$6,8 \pm 3,64^*$
Паст зичликдаги липопротеидлар	$1,8 \pm 0,130$	$3,3 \pm 0,13$
Юқори зичликдаги липопротеидлар	$3,17 \pm 0,096$	$2,1 \pm 0,08$

Изох: *-ишончлилик даражаси ($p < 0,01$).

Ўрганилаётган гуруҳларда буйрак функционал ҳолатини баҳоловчи қондаги мочевина, креатинин ва КФТ кўрсаткичлари аниқланди. Бунга кўра, 1 ва 2-гуруҳ беморларидаги натижаларни гуруҳлараро қиёсланимизда люпус нефрит ривожланган гуруҳ беморларида буйракларнинг функционал ҳолати пасайганлиги кузатилди ва ишончли даражада қайд қилинди, мос равишда $8,9 \pm 0,81$, $99,4 \pm 9,23$, $86,6 \pm 3,93$ ($P < 0,05$).

Қонда мочевина ва креатининнинг ошиши КФТ камайиши билан кузатилди.

Мочевина ва креатинин кўрсаткичлари ўртасида ишончли ($P < 0,05$) мусбат корреляцион боғлиқлик борлиги ($r=0,63$) ҳамда мочевина КФТ ва креатинин КФТ ўртасида ишончли ($P < 0,05$) манфий корреляцион боғлиқлик борлиги аниқланди (мос равишда ($r=0,59$, $r=0,74$)).

Қондаги ХС, ТГ, ПЗЛП ва ЮЗЛП кўрсаткичлари гуруҳлараро солиштириб, таҳлил қилинди. 1 ва 2 гуруҳлар ўртасида ХС, ТГ, ПЗЛП ўрганилганда 2-гуруҳда 1-гуруҳга нисбатан юқорилиги кузатилди ва ишончли фарқ қайд қилинди ($P < 0,05$). ПЗЛП қондаги миқдорининг ошиши буйракларда томир резистентлик индекси ва пулс индекси билан ($r=0,22$, $r=0,18$) мусбат

корреляционли ва КФТнинг ($r=-0.22$) пасайиши, яъни манфий корреляцияли боғлиқлик билан кузатилди.

Ўрганилаётган гуруҳларда буйраклар гемодинамикасини ўрганиш орқали унинг фаолиятига баҳо берилди. Бўлаклараро қон оқимининг бошланғич систолик тезлиги (V_{max}), охири диастолик тезлик (V_{min}), резистентлик индекси яъни томирлар қаршилиги (RI), пульс индекси (PI) ва систоло-диастологик индекс (S/D) кўрсаткичлари ўрганилди. Бунга кўра, 1 ва 2-гуруҳлар солиштириб ўрганилганда 2-гуруҳ беморларида буйракда қон айланиши ишончли даражада ($P<0,05$) пасайганлиги кузатилди. RI $0,65\pm 0,01-0,78\pm 0,01^*$, PI $1,17\pm 0,02-1,29\pm 0,01^*$ билан мусбат корреляцияли боғланди ($r=0,29$). Охири диастолик тезлик, пульс индекси ва систо-диастолик индекс билан ишончлидаражада ($P<0,05$) манфий корреляция боғланди (2-жадвалга қarang).

Буйракларда томирлар қаршилигини ортиши КФТнинг пасайишига олиб келди яъни КФТ RI билан ишончли ($P<0,05$) манфий корреляцияли боғланишни, КФТ V_{max} билан эса ишончли ($P<0,05$) мусбат корреляцияли боғланишни ($r=0,37$) ташкил қилди.

2-жадвал

Тизимли қизил бўрича билан касалланган люпус нефрит ривожланмаган ва ривожланган беморлар гуруҳларида буйраклар томирлари доплерографияси кўрсаткичлари

Буйрак томирлари доплерографияси	1 гуруҳ	2 гуруҳ
Ёши (йил)	$35,2\pm 0,81$	$38,2\pm 2,81$
Касалликнинг давомийлиги (йил)	$4,49\pm 0,34$	$16,41\pm 1,4$
V_{max}	$0.48\pm 0,02$	$0,42\pm 0,02^*$
V_{min}	$0,17\pm 0,01$	$0,11\pm 0,01^*$
RI	$0,65\pm 0,01$	$0,78\pm 0,01$
PI	$1,17\pm 0,02$	$1,29\pm 0,02^*$
S/D	$2,03\pm 0,02$	$2,21\pm 0,02^*$

Изох: *-ишончлилик даражаси ($p<0,05$)

Шунингдек, RI, PI ва S/D кўрсаткичларининг ошиши қондаги мочевина, креатининнинг ошишига олиб келди яъни ишончли даражада ($P<0,05$) мусбат корреляция юзага келди. Буйрак томирлар қаршилигининг ортиши сийдикда МАУнинг ишончли даражада ($P<0,05$) ошишига олиб келди, яъни RI МАУ билан мусбат корреляцияли боғ хосил қилди ($r=0,62$). Буйрак томирларидаги резистентлик индекси (RI) ва пульс индекси (PI) чап қоринчанинг охири диастолик ҳажми (ЧҚОДХ) ва чап қоринчанинг охири диастолик ўлчами (ЧҚОДЎ) билан ишончли даражада ($P<0,05$) мусбат корреляция боғланди (мос равишда $r=0,25$, $r=0,33$, $r=0,25$, $r=0,32$).

Бундан ташқари, буйрак томирлари қаршилигининг ошиши қон босимининг ошишида ўз ифодасини топди, яъни резистентлик индекси (RI)

ишончли даражада ($P<0,05$) систолик артериал босим (САБ) ва диастолик артериал босим (ДАБ) ва ўртача артериал босим (ўртаБ) билан ҳам мусбат корреляцияли боғланишни ташкил қилди.

Ўрганилаётган гуруҳларда чап қоринчанинг структурив функционал ҳолати кўриб чиқилди. 1чи ва 2чи гуруҳларни ўзаро қиёслаб кўрганимизда чап қоринчанинг систолик дисфункцияси кузатилди яъни ЧҚОДХ ва ЧҚОСХ 1 чи гуруҳга нисбатан 2 чи гуруҳда ишончли даражада ($P<0,05$) фарқ кузатилди, мос равишда $141,3\pm 0,01-160\pm 0,01^*$; $50,9\pm 0,02-74,2\pm 0,02^*$. Шу билан бирга ЧҚОДЎ ва ЧҚОСЎ ҳамда зарб фракцияси (ЗФ) ҳам 1чи гуруҳга нисбатан 2чи гуруҳда ишонарли даражада ($P<0,05$) фарқ кузатилди, мос равишда $5,4\pm 0,02-5,7\pm 0,02^*$; $3,5\pm 0,01-4,1\pm 0,01^*$; $64\pm 0,01-53,6\pm 0,01^*$ ташкил қилди (3-жадвалга қаранг).

3-жадвал

Биринчи ва иккинчи беморлар гуруҳларида чап қоринча тузилмасини функционал ремоделланиш кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	1 гуруҳ	2 гуруҳ
Ёши (йил)	$35,2\pm 0,81$	$38,2\pm 2,81$
Касалликнинг давомийлиги (йил)	$4,49\pm 0,34$	$16,41\pm 1,4$
ЧҚОДХ (мл)	$141,3\pm 0,01$	$160\pm 0,01^*$
ЧҚОСХ (мл)	$50,9\pm 0,02$	$74,2\pm 0,02^*$
ЧҚОДЎ (см)	$5,4\pm 0,02$	$5,7\pm 0,02^*$
ЧҚОСЎ (см)	$3,5\pm 0,01$	$4,1\pm 0,01^*$
ҚАДҚ (см)	$1,0\pm 0,01$	$1,1\pm 0,01^*$
ЧҚММ (г)	$244\pm 0,02$	$287\pm 0,02^*$
ЧҚММИ ($\text{г}/\text{м}^2$)	$192\pm 0,01$	$226\pm 0,01^*$
ТЗСЛЖ	$1,0\pm 0,02$	$1,0\pm 0,02$
ЗФ (%)	$64\pm 0,01$	$53,6\pm 0,01^*$
ЗХ	$90,4\pm 0,01$	$85,8\pm 0,01^*$

Изох: *-ишончлилик даражаси ($p<0,05$)

Юрак хажмининг ва ўлчамларининг катталаниши яъни ЧҚОДХ, ЧҚОСХ, қоринчалараро девор қалинлиги билан, ЧҚММ ва ЧҚММИ билан ишончли даражада ($P<0,05$) мусбат корреляцияли боғланиш ҳосил қилди, мос равишда ($r=0,37$, $r=0,37$, $r=0,70$, $r=0,67$ $r=0,62$, $r=0,58$). ЧҚОДЎ, ЧҚОСЎ билан ҳам мусбат корреляцияли боғланиш бўлди. Аммо ЧҚ хажм ва ўлчамлари ЗФси билан ишончли даражада ($P<0,05$) манфий корреляцияли боғланиш ҳосил қилди.

ЧҚОДХ, ЧҚОСХ ва ЧҚОДЎ, ЧҚОСЎ КФТ билан ишончли даражада ($P<0,05$) манфий корреляцияли боғланиш ҳосил қилди, мос равишда ($r=0,38$, $r=-0,36$), ($r=0,38$, $r=-0,36$) кузатилди. Бу кўрсаткичлар қондаги мочевина билан ишончли даражада ($P<0,05$) мусбат корреляцияли боғланиш ҳосил қилди, мос равишда ($r=0,30$, $r=0,34$), ($r=0,27$, $r=0,27$) кузатилди. Юрак кўрсаткичларининг катталаниши буйрақларда КФТ пасайтирар экан ва димланишга ҳамда мочевинанинг ошишига олиб келди. Юракнинг хажм ва ўлчамлари қон босими

билан ишончли даражада ($P < 0,05$) боғлиқлиги кўрилди яъни ЧҚОДХ ва ЧҚОСЎ САБ ва ДАБ билан мусбат корреляцияли боғланиш ($r=0,28$, $r=0,28$), ЗФ билан эса манфий корреляцияли боғланиш ($r=-0,32$, $r=-0,34$) хосил қилди.

ЧҚОДХ ва ЧҚОСХ буйракларда қон айланиши билан яъни РІ билан мусбат корреляцияли боғ хосил қилди ($r=0,27$, $r=0,36$) ва ишончли даражада ($P < 0,05$) қайд қилинди. Юракнинг систолик ва диастолик хажм катталаниши ЗХ билан мусбат корреляцияли ($r=0,86$, $r=0,65$), ЗФ билан манфий корреляцияли ($r=-0,30$, $r=-0,34$), боғ хосил қилди. Юрак ўлчамлари ҳам юқоридагидек корреляцияли боғ хосил қилди. Юрак параметрлари ҚБ билан корреляцияли боғланди яъни ЗФ билан ишончли даражада ($P < 0,05$) мусбат корреляцияли боғланиш хосил қилди, мос равишда ($r=0,29$, $r=0,35$) кузатилди.

Тадқиқот натижаларига шуни кўрсатадики, ўрганилган гуруҳларда марказий гемодинамика кўрсаткичлари ЛН ривожланиб бориши билан юрак геометрияси кўрсаткичлари яъни ЧҚОДХ ва ЧҚОДЎлари чап қоринча миокард массаси индексининг (ЧҚММи) ошиши ва отиш фракциясининг (ОФ) пасайиши билан кечди ва бу буйраклар томирларининг резистентлик индекси (RI) ва пульс индексининг (PI) юқорилиги билан кузатилди, бу эса сурункали юрак ва буйрак етишмовчилигини ривожланишини кўрсатди.

Диссертациянинг 4 бобида **“Люпус нефрит ривожланмаган ва ривожланган гуруҳларда генетик текширув натижалари баҳолаш”** деб номланган тўртинчи бобида беморларнинг генетик натижалари келтирилган. Тадқиқот асосий ва назорат гуруҳларида текширишга олинган қуйидаги генлар ва уларнинг полиморф маркерлари яъни CD14 генининг C-159T маркери ва TGFb1 генининг Arg25Pro маркерларини текшириш натижаларига асосланган.

CD14 генининг C-159T маркери. CD14 генининг C-159T маркери 3 та СС, СТ, ТТ, генотипдан ташкил топган. Барча текширишга олинган асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда аллел ва генотипларнинг тарқалиш даражаси ўрганилди.

Ўрганилган асосий ва назорат гуруҳларида азалий С аллелнинг тарқалиш даражаси мос равишда 44,9% ва 49,1% ни ташкил қилди. Функционал нохуш Т аллелнинг тарқалиш даражаси эса мос равишда 55,1% ва 50,9% ни ташкил этди. Статистик ҳисобот натижасига кўра С аллел ташувчиларига нисбатан Т аллел ташувчиларида касалликнинг ривожланишига мойиллик эҳтимоли 1,2 баробар юқори бўлди ($\chi^2=0,8$; $P=0,4$; OR=1,2; 95% CI 0,82-1,72). Азалий С аллел эса ($\chi^2=0,8$; $P=0,4$; OR=0,8; 95% CI 0,58-1,22) касалликнинг ривожланишига нисбатан протектив самарадорликка эга эканлигини кўрсатди (4-жадвалга қаранг).

Асосий ва назорат гуруҳларидан олинган натижаларга кўра СС, СТ ва ТТ генотипларининг тарқалиш даражаси мос равишда 18,8%, 52,1%, 29,1% ва 23,1%, 51,9% 25,0 % ни ташкил қилди. Статистик таҳлилга кўра ТТ генотип ташувчиларда СС генотип ташувчиларига нисбатан касалликнинг ривожланишига мойиллик 1,2 баробар юқори бўлиб, улар орасидаги фарқ ишончли статистик аҳамиятга эга бўлмади ($\chi^2=0,5$; $P=0,5$; OR=1,2; 95% CI 0,68-2,22). Азалий СС генотиби асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан кам тарқалган, мос равишда 18,8% ва 23,1% ни ташкил қилди ҳамда касалликнинг

ривожланишига мойиллик эхтимоллигини кўрсатмади ($\chi^2=0.6$; $P=0,5$; $OR=0,8$; $95\% CI 0,4-1,46$). СТ генотиби ҳам асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ тарқалган ва мос равишда 52,1% ва 51,9%ни ташкил қилди ҳамда касаллик ривожланишига мойиллик эхтимоли юқори бўлмади ($\chi^2=0$; $P=0,975$; $OR=1,0$; $95\% CI 0,6-1,71$).

4-жадвал

CD14 генини С-159Т полиморф маркерининг аллел ва генотипларининг кузатувдаги асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда тарқалиш даражаси

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллел ва генотиплар сони				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи							
	n	%	n	%						
С	105	44,9	106	49,1	0,8	p = 0,4	0,9	0,64 - 1,3	0,8	0,58 - 1,22
Т	129	55,1	110	50,9	0,8	p = 0,4	1,1	0,75 - 1,59	1,2	0,82 - 1,72
С/С	22	18,8	25	23,1	0,6	p = 0,5	0,8	0,42 - 1,56	0,8	0,4 - 1,46
С/Т	61	52,1	56	51,9	0,0	p = 0,975	1,0	0,61 - 1,65	1,0	0,6 - 1,71
Т/Т	34	29,1	27	25,0	0,5	p = 0,5	1,2	0,68 - 1,97	1,2	0,68 - 2,22

Ўрганилган 1 ва 2 гуруҳларида азалий С аллелнинг тарқалиш даражаси мос равишда 55,3% ва 37,9% ни ташкил қилди. Функционал нохуш Т аллелнинг тарқалиш даражаси эса мос равишда 44,7% ва 62,1%ни ташкил этди. Статистик ҳисобот натижасига кўра С аллел ташувчиларга нисбатан Т аллел ташувчиларида касалликнинг ривожланишига мойиллик эхтимоли 2,0 баробар юқори бўлиб, улар орасидаги фарк ишончли статистик ахамиятга эга эканлиги аниқланди ($\chi^2=6.9$; $p=0,01$; $OR=2,0$; $95\% CI 1,2-3,45$). Азалий С аллел эса ($\chi^2=6.9$; $p=0,01$; $OR=0,5$; $95\% CI 0,29 - 0,83$) касалликнинг ривожланишига нисбатан протектив самарадорликка эга эканлигини кўрсатди. (5-жадвалга қаранг).

5-жадвал

CD14 генини С-159Т полиморф маркерининг аллел ва генотипларининг кузатувдаги 1 ва 2 гуруҳларда тарқалиш даражаси

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллел ва генотиплар сони				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	ЛНли		ЛНсиз							
	n	%	n	%						
С	53	37,9	52	55,3	6,9	p = 0,01	0,7	0,44 - 1,06	0,5	0,29 - 0,83
Т	87	62,1	42	44,7	6,9	p = 0,01	1,5	0,79 - 2,71	2,0	1,2 - 3,45
С/С	8	11,4	14	29,8	6,2	p = 0,025	0,4	0,13 - 1,18	0,3	0,12 - 0,78
С/Т	37	52,9	24	51,1	0,0	p = 0,9	1,0	0,58 - 1,86	1,1	0,51 - 2,25
Т/Т	25	35,7	9	19,1	3,7	p = 0,1	1,9	1,07 - 3,24	2,3	0,99 - 5,56

1 ва 2 гуруҳларидан олинган натижаларга кўра СС, СТ ва ТТ генотипларининг тарқалиш даражаси мос равишда 29,8%, 51,1%, 19,1% ва 11,4%, 52,9% 35,7 % ни ташкил қилди. Статистик таҳлилга кўра ТТ генотип ташувчиларда СТ генотип ташувчиларига нисбатан касалликнинг ривожланишига мойиллик 2,3 баробар юқори бўлиб, улар орасидаги фарк ишончли статистик аҳамиятга эга бўлди ($x^2=3.7$; $p=0,1$; $OR=2,3$; 95% CI 0,99-5,56). Азалий СС генотиби 1 гуруҳда 2 гуруҳига нисбатан кўпроқ тарқалган, мос равишда 29,8% ва 11,4% ни ташкил қилди ҳамда касалликнинг ривожланишига протектив самарадорликка эга эканлигини кўрсатди ($x^2=6.2$; $p=0,025$; $OR=0,3$; 95% CI 0,12-0,78). СТ генотиби ҳам 1 гуруҳда назорат 2 гуруҳига нисбатан кам тарқалган ва мос равишда 51,1% ва 52,9% ни ташкил қилди ҳамда касаллик ривожланишига мойиллик эҳтимоли юқори бўлди ($x^2=0$; $p=0,9$; $OR=1,1$; 95% CI 0,51-2,25).

Демак, CD14 генини С-159Т полиморф маркерининг аллел ва генотипларининг кузатувдаги 1 ва 2 гуруҳлари қиёсий таҳлил қилинганда асосий гуруҳда функционал нохуш Т аллел ташувчиларида касалликнинг ривожланишига мойиллик эҳтимоли 2,0 баробар юқори бўлиб, улар орасидаги фарк ишончли статистик аҳамиятга эга эканлиги аниқланди ($x^2=6,9$; $p=0,01$; $OR=2,0$; 95% CI 1,2-3,45). Азалий С аллели ($x^2=6,9$; $p=0,01$; $OR=0,5$; 95% CI 0,29 - 0,83) ва СС генотиплари ($x^2=6.2$; $p=0,025$; $OR=0,3$; 95% CI 0,12-0,78) касаллик ривожланишига қарши ўзининг протектив таъсирини кўрсатди.

TGFβ1 генининг Arg25Pro маркери. TGFβ1 генининг Arg25Pro маркери 3 та Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro генотипдан ташкил топган. Барча текширишга олинган асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда аллеллар ва генотипларнинг тарқалиш даражаси қиёсий баҳоланди.

Ўрганилган асосий ва назорат гуруҳларида азалий Arg аллелнинг тарқалиш даражаси мос равишда 89,7% ва 94,9% ни ташкил қилди. Функционал нохуш Pro аллелнинг тарқалиш даражаси эса мос равишда 10,3% ва 5,1%ни ташкил этди. Статистик ҳисобот натижасига кўра Arg аллел ташувчиларига нисбатан Pro аллел ташувчиларида касалликнинг ривожланишига мойиллик эҳтимоли 2,1 баробар юқори бўлиб, улар орасидаги фарк ишончли статистик аҳамиятга эга эканлиги аниқланди ($x^2=4,2$; $p=0,05$; $OR=2,1$; 95% CI 1,03-4,4). Азалий Arg аллел эса ($x^2=4,2$; $p=0,05$; $OR=0,5$; 95% CI 0,23-0,97) касалликнинг ривожланишига нисбатан протектив самарадорликка эга эканлигини кўрсатди (6-жадвалга қаранг).

Асосий ва назорат гуруҳларидан олинган натижаларга кўра Arg/Arg, Arg/Pro ва Pro/Pro генотипларининг тарқалиш даражаси мос равишда 82,1%, 15,4%, 2,6% ва 90,7%, 8,3% 0,9% ни ташкил қилди. Статистик таҳлилга кўра Arg/Pro генотип ташувчиларига нисбатан Pro/Pro генотип ташувчилари касалликнинг ривожланишига мойиллик 2,8 баробар юқори бўлди ($x^2=0,9$; $p=0,4$; $OR=2,8$; 95% CI 0,32-25,01). Азалий Arg/Arg генотиби назорат гуруҳда асосий гуруҳига нисбатан кўп тарқалган, мос равишда 90,7% ва 82,1%ни ташкил қилди ҳамда касалликнинг ривожланишига мойиллик эҳтимолини кўрсатди ($x^2=3.6$; $p=0,1$; $OR=0,5$; 95% CI 0,21-1,03). Arg/Pro генотиби ҳам асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан кўп тарқалган ва мос равишда

15,4% ва 8,3%ни ташкил қилди ҳамда касаллик ривожланишига мойиллик эҳтимоли юқори бўлди ($\chi^2=2,6$; $p=0,2$; $OR=2,0$; 95% CI 0,87-4,61).

6-жадвал

TGFB1 генининг Arg25Pro полиморф маркерининг аллел ва генотипларининг кузатувдаги асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда тарқалиш даражаси

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллел ва генотиплар сони				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи							
	n	%	n	%						
Arg	210	89,7	205	94,9	4,2	p = 0,05	0,9	0,59 - 1,52	0,5	0,23 - 0,97
Pro	24	10,3	11	5,1	4,2	p = 0,05	1,1	0,4 - 2,81	2,1	1,03 - 4,4
Arg /Arg	96	82,1	98	90,7	3,6	p = 0,1	0,9	0,52 - 1,57	0,5	0,21 - 1,03
Arg /Pro	18	15,4	9	8,3	2,6	p = 0,2	1,8	1,02 - 3,33	2,0	0,87 - 4,61
Pro /Pro	3	2,6	1	0,9	0,9	p = 0,4	2,8	0,89 - 8,63	2,8	0,32 - 25,01

Ўрганилган 1 ва 2 гуруҳларида азалий Arg аллелнинг тарқалиш даражаси мос равишда 92,6% ва 87,9% ни ташкил қилди. Функционал нохуш Pro аллелнинг тарқалиш даражаси эса мос равишда 7,4% ва 12,1%ни ташкил этди. Статистик ҳисобот натижасига кўра Arg аллел ташувчиларга нисбатан Pro аллел ташувчиларида касалликнинг ривожланишига мойиллик эҳтимоли 1,7 баробар юқори бўлди ($\chi^2=1,3$; $p=0,3$; $OR=1,7$; 95% CI 0,69 - 4,28). Азалий Arg аллел эса ($\chi^2=1,3$; $p=0,3$; $OR=0,6$; 95% CI 0,23 - 1,45) касалликнинг ривожланишига нисбатан протектив самарадорликка эга эканлигини кўрсатди (7-жадвалга қаранг).

7-жадвал

TGFB1 генининг Arg25 Pro полиморф маркерининг аллел ва генотипларининг кузатувдаги 1 ва 2 гуруҳлардаги тарқалиш даражаси

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллел ва генотиплар сони				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	ЛНли		ЛНсиз							
	n	%	n	%						
Arg	123	87,9	87	92,6	1,3	p = 0,3	0,9	0,55 - 1,65	0,6	0,23 - 1,45
Pro	17	12,1	7	7,4	1,3	p = 0,3	1,1	0,3 - 3,72	1,7	0,69 - 4,28
Arg /Arg	56	80,0	40	85,1	0,5	p = 0,5	0,9	0,48 - 1,85	0,7	0,26 - 1,89
Arg /Pro	11	15,7	7	14,9	0,0	p = 0,95	1,1	0,48 - 2,32	1,1	0,38 - 2,98

1 ва 2 гуруҳларидан олинган натижаларга кўра Arg/Arg, Arg/Pro ва Pro/Pro генотипларининг тарқалиш даражаси мос равишда 80,0%, 15,7%, 0% ва 85,1%, 14,9% 0% ни ташкил қилди. Статистик таҳлилга кўра Arg/Pro генотип ташувчиларда Arg/Arg генотип ташувчиларига нисбатан касалликнинг ривожланишига мойиллик 1,1 баробар юқори бўлиб, улар

орасидаги фарқ ишончли статистик аҳамиятга эга бўлмади ($\chi^2=0$; $p=0,95$; $OR=1,1$; 95% CI 0,38-2,98). Азалий Arg/Arg генотиби 1 гуруҳда 2 гуруҳига нисбатан кўп тарқалган, мос равишда 85,1% ва 80,0%ни ташкил қилди ҳамда касалликнинг ривожланишига протектив самарадорликка эга эканлигини кўрсатди ($\chi^2=0,5$; $p=0,5$; $OR=0,7$; 95% CI 0,26-1,89). Arg/Pro генотиби ҳам 2 гуруҳда 1 гуруҳга нисбатан кўп тарқалган ва мос равишда 14,9% ва 15,7%ни ташкил қилди ҳамда касаллик ривожланишига мойиллик эҳтимоли юқори бўлмади ($\chi^2=0$; $p=0,95$; $OR=1,1$; 95% CI 0,38-2,98).

Таъкидлаш жоизки, TGFB1 генининг Arg25Pro полиморф маркерининг аллел ва генотипларини генетик текшириш натижаларига кўра, асосий ва назорат гуруҳлари қиёсий таҳлил қилинганда асосий гуруҳда функционал нохуш Pro аллел ($\chi^2=4,2$; $p=0,05$; $OR=2,1$; 95% CI 1,03-4,4) ва Pro/Pro генотипларида ($\chi^2=0,9$; $p=0,4$; $OR=2,8$; 95% CI 0,32-25,01) касалликнинг ривожланишига мойиллик юқори бўлиб, улар орасидаги фарқ ишончли статистик аҳамиятга эга эканлиги аниқланди. Азалий Arg аллел эса ($\chi^2=4,2$; $p=0,05$; $OR=0,5$; 95% CI 0,23-0,97) касалликнинг ривожланишига нисбатан протектив самарадорликка эга эканлигини кўрсатди.

«Генларнинг ўзаро таъсирини ўрганиш» деб номланган бешинчи боб генетик текширувларнинг статистик таҳлили натижаларига асосланган. Ушбу статистик натижаларни таҳлил қилиб кўрганимизда, касалликнинг эрта ёки кеч ривожланиши, баъзи беморларда битта гендан ташқари, бошқа геннинг ҳам ўзаро таъсири билан боғлиқлиги аниқланди. Ушбу жараёнда иккита генларнинг функционал нохуш генотип ва аллелларининг биргаликдаги таъсири оқибатида касалликнинг эрта ривожланиши кузатилса, аксинча, иккита генларнинг генотип ва аллелларининг касалликка нисбатан протектив хусусияти борлиги сабабли касалликнинг ривожланиши кеч кузатилиши мумкин, лекин аксинча, бўлишиям мумкин, яъни бир геннинг функционал нохуш генотип ва аллеллари, бошқа геннинг протектив хусусиятига эга бўлган генотип ва аллеллари билан бирга келиши оқибатида касалликнинг эрта ёки кеч ривожланиш эҳтимоли мавжуд.

Юқоридаги маълумотлар ва барча текширув натижаларига асосланган ҳолда, ўзбек миллатидаги беморларнинг стандарт текширув усулларига генетик текширувни ҳам жорий этишни тавсия этамиз. Чунки ушбу усул люпус нефрит ривожланишини клиник намоён бўлишигача бўлган даврда аниқлаш имконини беради. Бу эса шифокорлар учун беморларга ташхис қўйиш, монанд даво танлаш ва беморларда люпус нефрит ривожланишини эрта аниқлаш натижасида гемодиализгача бўлган даврни узайтиришга ёрдам беради. Бундан ташқари, касаллик оқибатида келиб чиқадиган ногиронликнинг олди олинади.

ХУЛОСАЛАР

«Люпус нефрит ривожланишининг клиник-патогенетик ва генетик жиҳатларини прогностик аҳамияти» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Тадқиқот натижаларига кўра люпус нефрит ривожланган беморларда буйрақларнинг функционал фаолиятини баҳоловчи КФТнинг пасайиши пешобдаги МАУни ошиши билан узвий боғлиқликни ҳосил қилди ва креатинининг мос равишда юқорилиги билан ифодаланган бўлса, кондаги ТГЛ ва ПЗЛП микдорини ошиши буйрақларда максимал (V_{max}) ва минимал (V_{min}) қон айланишининг пасайиши билан кузатилди ва бу сурункали буйрақ касаллигини янада ривожланишига сабаб бўлди.

2. Ўрганилган гуруҳларда марказий гемодинамика кўрсаткичлари натижаларига кўра ЛН ривожланиб бориши билан юрак геометрияси кўрсаткичлари яъни ЧҚОДХ ва ЧҚОДЎлари чап қоринча миокард массаси индексининг ошиши ва отиш фракциясининг пасайиши билан кечди ва бу буйрақлар томирларининг резистентлик индекси (RI) ва пульс индексининг (PI) юқорилиги билан кузатилди, бу эса сурункали юрак ва буйрақ етишмовчилигини ривожланишини кўрсатди.

3. Ўзбек миллатида ЛН ривожланган беморларда CD14 генининг C159T полиморф маркерини функционал нохуш Т аллелининг учраш даражаси 55,1%, OR=1,2 (95% CI 0,82-1,72) ва мутацияланган гомозигот ТТ генотипининг учраш даражаси 29,1%, OR=1,2 (95%CI 0,68-2,22) ҳамда TGFb1 генининг Arg25Pro полиморф маркерини функционал нохуш Pro аллелининг учраш даражаси 10,3%, OR=2,1 (95%CI 1,03-4,4) ва мутацияланган гетерозигот Arg/Pro генотипининг учраш даражаси 15,4 %, OR=2,0 (95%CI 0,87-4,61) ҳамда мутацияланган гомозигот Pro/Pro генотипининг учраш даражаси 2,6%, OR=2,8 (95%CI 0,32-25,01) эканлиги аниқланди.

4. Текширишга олинган таҳлиллардан ЛНнинг ривожланишига хавф солувчи генетик омилардан - CD14 генининг C159T полиморф маркерининг функционал нохуш Т аллели ва мутацион гомозигот ТТ генотиби, TGFb1 генининг Arg25Pro полиморф маркерининг функционал нохуш Pro аллели ва мутацияланган гетерозигот Arg/Pro ҳамда мутацияланган гомозигота Pro/Pro генотиплари хавфли омилар сифатида қаралди.

5. Беморларнинг стандарт текширув усуллари алгоритмига генетик текширувни жорий қилиниши ЛНнинг патогенетик ривожланиш механизмини аниқлашга ижобий таъсир этади, натижада монанд даво усулини танлашга, касаллик асоратлари ривожланишини эрта аниқлашга ва улар туфайли келиб чиқадиган ногиронликнинг олдини олишга эришилади ҳамда ушбу жараён гемодиализгача бўлган даврни узайтиради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

НАЗАРОВА НИГИНА ОТАБЕК ҚИЗИ

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИКО-
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2021.2.PhD/Tib1879.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Жаббаров Озимбай Отаханович
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Шодикулова Гуландом Зикрияевна
доктор медицинских наук, профессор

Мухамедов Рустам Султанович
доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация:

**Ташкентский государственный
стоматологический институт**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2022 г. в ____ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Зал заседания 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, № ____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2022 год.
(Протокол рассылки № ____ от « ____ » _____ 2022 года)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

А..Л. Аляви

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время люпус нефрит (ЛН), который вызывается системной красной волчанкой, считается одной из актуальных проблем системы медико-социального здравоохранения в связи с тем, что инвалидность и смертность являются основными причинами высокой смертности, и увеличение этого типа пациентов увеличивается день за днём. Несмотря на достижения в области нефрологии, люпус нефрит является одним из наиболее распространенных проявлений системной красной волчанки, степень встречаемости заболевания составляет 40-60%, по результатам проведенного анализа, 20-30% от общего числа пациентов в европейских странах, приходится на лечения почечной обменной терапии (диализ, почечная трансплантация). В настоящее время обсуждается важность гемодинамических, метаболических и генетических факторов в развитии волчаночного нефрита. Особенно с большим интересом изучается роль генетических факторов, обуславливающих развитие волчаночного нефрита. Но клиничко-патогенетическая и прогностическая значимости генов у пациентов с ЛН до конца не изучены, и нет однозначного ответа на вопрос о генетической предрасположенности, вызывающей развитие ЛН. Проблема заключается в том, что, согласно анализу различных публикаций, существует много спорных вопросов, связанных со способностью ген патогенезу ЛН. Приведенное выше обсуждение вызвало у нас интерес к этой проблеме, и мы провели научную работу в этой области.

В мире проводятся ряд исследований по оценке прогностической ценности клиничко-патогенетических и генетических аспектов развития волчаночного нефрита у пациентов системной красной волчанки. Необходимо обосновать распространенность и процес заболевания люпус нефрита и в узбекских этнических группах, влияние метаболических и гемодинамических факторов на развитие заболевания; распределения аллелей и генотипов полиморфизма Arg25Pro в мутации гена трансформирующего роста фактора $\beta 1$ и C-159T в мутации антигена дифференциации моноцитов, и совершенствование разработки алгоритмов диагностики информационнх генетических маркеров, направленных на формирование и прогнозирование групп риска, которые могут способствовать развитию ЛН, имеют важное значение.

В нашей стране развитие медицинского сектора должно быть в состоянии адаптировать медицинскую систему к международным стандартам, с целью снизить осложнения путем диагностики клиничко- патогенетических и генетических аспектов развития ЛН у больных системной красной волчанки, определены задачи, как «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также поддержка здорового образа жизни и профилактики заболеваний путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания

эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации...»¹. Эти задачи позволят повысить уровень современной медицинской помощи при диагностике клиничко - патогенетических и генетических аспектов развития ЛН у больных СКВ и снизить заболеваемость и смертность от осложнений болезни за счёт совершенствования использования современных технологий в качественной медицинской помощи.

Данная диссертационная работа в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, № ПП- 3846 «О мерах по повышению эффективности оказания нефрологической и гемодиализной помощи населению Республики Узбекистан» от 12 июля 2018 года и Постановлении Президента Республики Узбекистан за № 4063 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» от 25 мая 2021 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследований основным приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике. Настоящее исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий в республике «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Несмотря на многочисленные достижения и исследования в диагностике и лечения ЛН, проведенные в разных странах мира, продолжают фокусироваться на снижение прогрессирования заболевания и продлении периода диализа путём поиска конкретных информативных показателей, способствующих прогрессированию заболевания. Ряд научных исследований были проведены с целью явления патогенических механизмов развития ЛН и были широко освещены в зарубежной литературе.

Согласно цитируемой статье генетиков зарубежных стран Melissa E.Munroe и Judith A.James была подчеркнута основная роль генов в развитии ЛН. Идентифицированные гены TNFRSF1B, KLK1, KLK3, ACE, AGE, AGT, APO1 имеют тенденцию вызывать предрасположенность внутрипочечного воспаления. Также, в европейских странах в качестве важного развития генетического фактора были идентифицированы такие гены как IRF5, BLK, STAT4, ITGAM. Эти результаты показывают, что генетика играет важную роль в диагностике волчаночного нефрита (Ilana B.Richman, Kimberly E.Taylor, Sharon A.Chung, Laura Trupin, Michelle Petri, Edward Yelin, Robert R.Graham, Annette Lee, Timothy W.Behrens, Peter K. Gregersen, Michael F.Seldin, Lindsey a.Criswell 2012). Было обнаружено, что полиморфизм Q222R в кодирующем гене DNase I, является фактором риска ЛН пациентов в южной Индии (D.Panner, P.T.Antony, V.S.Negi 2013).

¹ Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

Хотя в настоящее время имеется много информации о роли различных генов, участвующих в развитии ЛН, нет единого мнения о роли генетических факторов в развитии ЛН. Поэтому исследования в этой области очень важны. Разработка и внедрение новых инновационных методов развития ЛН в стране является одной из важных задач системы здравоохранения. То есть использование этих инновационных методов может предсказать риск прогрессирования заболевания, продлить период до диализа, предотвратить раннюю нетрудоспособность, вызванную этим заболеванием, и снизить смертность.

Целенаправленный подход к разработке основ доказательной медицины, включающий такие важные аспекты, как разработка механизмов формирования, эффективных методов диагностики и их внедрение в нашей республике, позволяет прогнозировать риск тяжести течения ВН.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках темы «Поиск альтернативных путей профилактики и лечения, оценки и разработки критериев оценки факторов риска хронический заболеваний почек в первичном звене здравоохранения, обеспечение их последовательности со специализированным учреждениям» (2020-2022 гг.), согласно плану научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии.

Целью исследования оценить прогностическую значимость развития волчаночного нефрита у больных системной красной волчанкой узбекской национальности на основании результатов клинико-генетического анализа.

Задачи исследования:

оценка функциональной активности почек у пациентов СКВ с неразвитой и развитой ЛН;

оценка показателей внутрпочечной и центральной гемодинамики у пациентов СКВ с неразвитой и развитой ЛН;

определение распространения частоты полиморфизма Arg25Pro в гене TGFb1 и C-159T в гене CD14 у пациентов с системной красной волчанкой в узбекской нации;

определение совокупности генетических факторов, представляющих риск развития волчаночного нефрита у пациентов узбекской нации;

разработка алгоритмов диагностики генетических маркеров, направленных на формирование и прогнозирование групп риска, способствующих развитию ЛН на основе многофакторного анализа ключевых показателей.

Объектом исследования стали 117 больных с СКВ проходивших лечение в стационарных и амбулаторных отделениях кардиоревматологии, ревматологии и нефрологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии, 2019-2021гг. Также, было отобрано 138 здоровых лиц (108 генетических и 30 клинических исследований) для контрольной группы.

Предмет исследования. Результаты биохимических исследований, ЭхоКГ, доплерография почечных сосудов, АКД, генотипы и аллели частоты полиморфизма Arg25Pro в гене TGFb1 и C-159T в гене CD14.

Методы исследования. В исследовании использованы общеклинические (общий анализ крови, общий анализ мочи), биохимические (мочевина, креатинин, ХС, ТГЛ, ЛПВП, ЛПНП, СКФ), инструментальные (доплерография почечных сосудов, ЭхоКГ) генетические (частоты полиморфизма Arg25Pro в гене TGFb1 и C-159T в гене CD14) и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

клинические признаки волчаночного нефрита, результаты лабораторного и инструментального обследования неразрывно связаны с полиморфизмом генов CD14 (C-159T) и TGFβ1 (Arg25Pro);

у больных, узбекской национальности, люпус-нефритом частота встречаемости функционально неблагоприятного аллеля T полиморфного маркера C159T гена CD14 составила 55,1%, определена частота встречаемости функционально неблагоприятного аллеля Pro полиморфного маркера Arg25Pro гена TGFb1 - 10,3%;

определены отдельные и взаимосвязанные характеристики генов полиморфизмов C159T гена CD14 и Arg25Pro гена TGFβ1, обуславливающие предрасположенность к волчаночному нефриту в узбекской нации

разработаны алгоритмы диагностики генетических маркеров, направленных на формирование и прогнозирование групп риска способствующих развитию ЛН, на основе многофакторного анализа ключевых показателей.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказана важность биохимических показателей в оценке функции почек; исследования ЭхоКГ, почечной доплерографии показали, что развитие и прогрессирование ЛН одновременно приводят к гемодинамическим изменениями в почках и сердце;

генетическое тестирование показало, что генетические факторы имеют важное значение в развитии ЛН;

разработаны профилактические методы для прогнозирования хронической болезни почек путем включения генетического тестирования в стандартную диагностику пациентам с риском развития ЛН.

Достоверность результатов исследования основана на теоретических подходах и методах, используемых в исследовании, методологической точности исследования, выборе адекватного материала, достаточности количества пациентов, современных используемых методах, клинических, биохимических, инструментальных; к прогностической оценке клинико патогенетических и генетических аспектов развития ЛН у пациентов с СКВ, сравнение международного и местного опыта обработки, заключение основано на подтверждении, полученных результатов компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследований.

Научная значимость результатов исследования заключается в важности генетических факторов среди факторов риска, влияющих на развитие ЛН, взаимосвязи фенотипических и генотипических признаков и включения методов генетического тестирования у СКВ. Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что выполнение практических рекомендаций, основанных на полученных результатах, может замедлить прогрессирование заболевания и снизить риск заболеваний. Эти результаты показывают, что это было достигнуто для предотвращения возможной смерти и развития ранней инвалидности, а также для продления периода до заместительной почечной терапии.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов оценки «Прогностической значимости клиничко-патогенетических и генетических особенностей прогрессирования волчаночного нефрита »:

разработана методическая рекомендация «Прогностической значимости клиничко-патогенетических особенностей прогрессирования волчаночного нефрита» (утверждено в Министерство здравоохранения РУз № 8н-д/5 от 19 января 2022г). Данная методическая рекомендация в результате стабилизации функции почек с учетом патогенетических механизмов у больных волчаночным нефритом повышает эффективность лечения хронической болезни почек, предупреждает раннее развитие ее осложнений и, в свою очередь, улучшает качество жизни больных.

Полученные научные результаты по определению "Прогностической значимости клиничко-патогенетических аспектов развития волчаночного нефрита" внедрены в практику понимания состояния здоровья, в том числе в отделениях ревматологии и артрологии многопрофильной клиники ТТА в г. Ташкенте, а также в отделениях аутоиммунных заболеваний Андижанского государственного медицинского института и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра нефрологии и трансплантации почек (заключение Министерства здравоохранения № 08/30007 от 29 сентября 2022г). Внедрение полученных научных результатов в практику позволило увеличить продолжительность жизни больных люпус-нефритом, продлить сроки до гемодиализа, снизив смертность и инвалидность среди населения, сокращая период нетрудоспособности.

Апробация работы. Результаты данного исследования были обсуждены на 3х международных и 2х республиканской научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 12 научные работы, из них 5 научных статей, в том числе 2 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов PhD диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 100 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность диссертационной работы, представлены направления соответствующие для развития предмета и технологии в республике, показан уровень изученности проблемы, связь с планом научно-исследовательской работы высшего образовательного учреждения, определены цель и задачи, объект и предмет, методы исследования, научная новизна обоснована достоверность, раскрыты научное и практическое значение, внедрение результатов на практике, представлен список опубликованных работ, объем и структура диссертации.

В первой главе диссертации «Особенности развития и распространения волчаночного нефрита» представлен анализ зарубежной и местной литературы. Обсужден ряд актуальных проблем и патогенетические компоненты развития ЛН, основные и важные исследования, роль генов, влияющих на развитие ЛН, вопросы, требующие дальнейшего изучения, актуальность и важность разработки выбранной темы. Проведен анализ молекулярно-генетических механизмов выявления основных генов-кандидатов, способствующих развитию этого заболевания в узбекских этнических группах. Разработан авторский подход к первой главе решению научных задач.

Вторая глава диссертации, озаглавленная «Материалы и методы оценки клинико-патогенетических и генетических аспектов развития люпус нефрита», представляет собой объекты, предметы и методы исследования, а также используемые статистические методы.

В исследовании приняли участие 255 человек, из них 117 человек составили основную группу и 138 человек - контрольную (108 для генетического исследования, 30 для лабораторно-инструментального исследования). В свою очередь, основная группа была разделена в зависимости от развития заболевания на две основные группы на основе «явления- контроля».

1 группа – группа больных с СКВ, у которых не развился ЛН (n=47). Мужчины n=4 (8,5%), женщины n=43 (91,5%), средний возраст $36,4 \pm 1,9$.

2 группа – группа больных с СКВ, с развитым ЛН (n=70). Мужчины 6 (8,6 %), женщины n=64 (91,4%), средний возраст $36,7 \pm 2$.

Для лабораторно-инструментальных исследований контрольной группы были взяты в основном здоровые люди по их собственному желанию для генетического тестирования из банка ДНК здоровых доноров.

Для лабораторно-инструментальных исследований контрольной группы были взяты в основном здоровые люди и для генетического тестирования из банка ДНК здоровых доноров.

Были отобраны пациенты, которые были госпитализированы до начала исследования, и все пациенты, проходящие исследование, находились на 2-й день стационарного лечения. Исследование проводилось с января 2019 года по май 2021 года. В начале исследования у каждого пациента оценивали почечную функцию на основе определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) путем установления концентрации креатинина с использованием формулы (СКД-ЕРІ (1,73 мл/мин/м²)) 2009 года, модифицированной в 2011 году, и все результаты были задокументированы.

С целью изучения влияния различных факторов на патогенетические аспекты развития ЛН и изменения функции почек, были проведены биохимические (мочевина, креатинин, общий холестерин, триглицерид, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности микроальбумин), гемодинамические (доплерография почечных сосудов, ЭхоКГ) сосудов, суточный мониторинг артериального давления) и определены результаты генетического исследования и оценка полученных результатов.

Биохимические анализы проводились с использованием специальных методов: экспресс тест-индикаторный анализ на микроальбуминурия, Все биохимические анализы были выполнены в центральном лабораторном отделении 3-й клиники Ташкентской медицинской академии.

Гемодинамические исследования проводились в отделениях функциональной диагностики и нефрологии. Сканирование ЭхоКГ проводилось на ультразвуковом устройстве SONOSCAPE S20 с датчиком 3,5 МГц с использованием традиционной техники «Simson».

СКФ определялась по формуле СКД-ЕРІ (1,73 мл/мин/м²).

Выделение ДНК и анализ полиморфных генных маркеров проводилось в НИИ гематологии и переливания крови. Во время молекулярно-генетического исследования была использована экстракция ДНК из лимфоцитов периферической крови, реакцию (ПЦР), с учетом результатов ПЦР. Контроль за больными осуществлялся с помощью образцов ДНК от обычных здоровых доноров (n=108) (без симптомов СКВ) из банка ДНК, отделения молекулярной медицины и клеточных технологий Научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

В третьей главе диссертации, озаглавленной **«Оценка результатов клинического обследования в группах с развитой и неразвитой ЛН»**, представлены результаты биохимических и гемодинамических исследований. Индекс клиренса креатинина использовался при оценке и отборе пациентов. Функциональное состояние почек 1 и 2 групп определялось на основании результатов анализов мочи, биохимического анализа крови на креатинин и мочевину, СКФ, доплерографии сосудов почек, ЭхоКГ, а также холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности.

Согласно результатам исследования, при сравнении 1-й и 2-й групп наблюдался достоверный уровень выделения значительного количества МАУ в моче 2-й группы по сравнению с 1-й группой (22,6±0,825 - 248,5±5,39)

($P < 0,05$). Увеличение количества МАУ в моче имеет достоверную ($P < 0,01$) положительную корреляцию с уровнем мочевины крови ($r = 0,48$), креатинина ($r = 0,49$) и индексом резистентности (RI) почечных сосудов, а также СКФ ($r = -0,75$) показал достоверную ($P < 0,01$) отрицательную корреляцию (см. Таблицу 1)

В исследуемых группах определены показатели мочевины, креатинина и СКФ, которые оценивают функциональное состояние почек. При сравнении результатов больных 1-й и 2-й групп наблюдалось и достоверно фиксировалось снижение функционального состояния почек в группе больных с развившимся ЛН на $8,9 \pm 0,81$, $99,4 \pm 9,23$, $86,6 \pm$ соответственно. $3,93$ ($R < 0,05$).

Таблица 1

Соотношение биохимических показателей у пациентов в группах

Показатели	1 группа	2 группа
Возраст	$36,4 \pm 1,9$	$36,7 \pm 2$
Продолжительность заболевания	$8,5 \pm 0,927$	$8,6 \pm 0,84$
МАУ	$22,6 \pm 0,825$	$248,5 \pm 5,39^*$
Мочевина	$6,5 \pm 0,320$	$8,9 \pm 0,81^*$
Креатинин	$65,3 \pm 2,445$	$99,4 \pm 9,23^*$
СКФ	$103,8 \pm 3,134$	$86,6 \pm 3,93^*$
ХС	$6,2 \pm 0,081$	$8,6 \pm 0,27^*$
ТГЛ	$2,1 \pm 0,047$	$6,8 \pm 3,64^*$
НПЛП	$1,8 \pm 0,130$	$3,3 \pm 0,13^*$
ВПЛП	$3,17 \pm 0,096$	$2,1 \pm 0,08$

Примечание: * - уровень достоверности ($P < 0,01$)

При снижении СКФ наблюдалось увеличение мочевины и креатинина в крови.

Было определено наличие достоверной ($P < 0,05$) положительной корреляционной связи между показателями мочевины и креатинина ($r = 0,63$) и достоверной ($P < 0,05$) отрицательной корреляции между показателями СКФ мочевины и СКФ креатинина (соответственно ($r = 0,59$, $r = 0,74$)).

Показатели холестерина, триглицеридов и липопротеидов высокой плотности в крови сравнивали и анализировали между группами. При исследовании холестерина, триглицеридов и липопротеидов между 1-й и 2-й группами отмечено, что он выше во 2-й группе по сравнению с 1-й группой, и отмечена достоверная разница ($P < 0,05$). Наблюдалось увеличение количества НПЛП в крови с положительной корреляцией с индексом сосудистого сопротивления и пульсовым индексом ($r = 0,22$, $r = 0,18$) и уменьшением СКФ ($r = -0,22$), т.е. с отрицательной корреляцией.

В исследуемых группах активность почек оценивали путём изучения гемодинамики почек. Были изучены начальная систолическая скорость

(Vmax), конечная диастолическая скорость (Vmin), индекс резистентности (RI), индекс пульса (PI) и систоло-диастолический индекс (S/D). Сравнительное исследование групп 1 и 2 показало, что у пациентов группы 2 наблюдалось значительное ($P<0,05$) снижение почечного кровотока. RI положительно коррелировал с $0,65\pm 0,01-0,78\pm 0,01^*$, PI $1,17\pm 0,02-1,29\pm 0,01^*(r=0,29)$. Достоверная ($P<0,05$) отрицательная корреляция была связана с конечно-диастолической скоростью, пульсовым индексом и систоло-диастолическим индексом (см. Таблицу 2).

Увеличение сопротивления почечных сосудов привело к снижению СКФ, то есть, с СКФ RI имел достоверную ($P<0,05$) отрицательную корреляцию, а с СКФ Vmax ($r=-0,35$) имел достоверную ($P<0,05$) положительную корреляцию ($r=0,37$).

Таблица 2

Показатели к доплерографическому исследованию почечных сосудов у пациентов в группах

Доплерография почечных сосудов	1 группа	2 группа
Возраст	$35,2\pm 0,81$	$38,2\pm 2,81$
Продолжительность заболевания	$4,49\pm 0,34$	$16,41\pm 1,4$
Vmax	$0,48\pm 0,02$	$0,42\pm 0,02^*$
Vmin	$0,17\pm 0,01$	$0,11\pm 0,01^*$
RI	$0,65\pm 0,01$	$0,78\pm 0,01$
PI	$1,17\pm 0,02$	$1,29\pm 0,02^*$
S/D	$2,03\pm 0,02$	$2,21\pm 0,02^*$

Примечание: *- уровень достоверности ($P<0,05$)

Наряду с этим, увеличение показателей RI, PI и S/D также привели к повышению уровня мочевины, креатинина в крови, то есть возникновению достоверного уровня ($P<0,05$) положительной корреляции. Повышение сосудистого сопротивления в почках привело к достоверному повышению МАУ в моче ($P<0,05$), то есть RI и МАУ составили положительную корреляцию ($r=0,62$).

Индекс резистентности (RI) в почечных сосудах и индекс пульса (PI) образовали достоверный уровень ($P<0,05$) положительной корреляционной связи с конечным диастолическим объёмом левого желудочка (КДОЛЖ) и конечным диастолическим размером левого желудочка (КДРЛЖ) (соответственно $r=0,25$, $r=0,33$, $r=0,25$, $r=0,32$).

Кроме того, повышение сопротивления почечных сосудов выразилось в повышении артериального давления, то есть, сформировался достоверный уровень ($P<0,05$) положительной корреляция индекса резистентности (RI) с систолическим артериальным давлением (САД), диастолическим

артериальным давлением (ДАД) и средним артериальным давлением (срАД).

В исследуемых группах исследовали структурно-функциональное состояние левого желудочка. При сравнении 1-й и 2-й групп наблюдалась систолическая дисфункция левого желудочка, то есть была достоверная разница ($P < 0,05$) во 2-й группе соответственно $141,3 \pm 0,01 - 160 \pm 0,01^*$; $50,9 \pm 0,02 - 74,2 \pm 0,02^*$. В то же время во 2-й группе по сравнению с 1-й группой наблюдалась достоверная разница ($P < 0,05$) по КДРЛЖ и КСРЛЖ и ударный объём (УО), соответственно $5,4 \pm 0,02 - 5,7 \pm 0,02^*$; $3,5 \pm 0,01 - 4,1 \pm 0,01^*$; $64 \pm 0,01 - 53,6 \pm 0,01^*$ (см. табл. 3).

Увеличение объёма и размеров сердца, т. е. КДОЛЖ, КСОЛЖ, толщины межжелудочной стенки, с ММЛЖ и ИММЛЖ показало положительную корреляцию ($P < 0,05$) соответственно ($r = 0,37$, $r = 0,37$, $r = 0,70$, $r = 0,67$, $r = 0,62$, $r = 0,58$). Также была положительная корреляция с КДРЛЖ и КСРЛЖ. Однако объём и размеры левого желудочка достоверно ($P < 0,05$) отрицательно коррелировали с фракцией выброса.

Таблица 3

Показатели к эхокардиографическому обследованию у пациентов в первой и второй группах

Показатели	1 группа	2 группа
Возраст	$35,2 \pm 0,81$	$38,2 \pm 2,81$
Продолжительность заболевания	$4,49 \pm 0,34$	$16,41 \pm 1,4$
КДО (мл)	$141,3 \pm 0,01$	$160 \pm 0,01^*$
КСО (мл)	$50,9 \pm 0,02$	$74,2 \pm 0,02^*$
КДР (см)	$5,4 \pm 0,02$	$5,7 \pm 0,02^*$
КСР (см)	$3,5 \pm 0,01$	$4,1 \pm 0,01^*$
ТМЖП (см)	$1,0 \pm 0,01$	$1,1 \pm 0,01^*$
ММЛЖ (г)	$244 \pm 0,02$	$287 \pm 0,02^*$
ИММЛЖ ($г/м^2$)	$192 \pm 0,01$	$226 \pm 0,01^*$
ТЗСЛЖ	$1,0 \pm 0,02$	$1,0 \pm 0,02$
ФВ (%)	$64 \pm 0,01$	$53,6 \pm 0,01^*$
УО	$90,4 \pm 0,01$	$85,8 \pm 0,01^*$

КДОЛЖ, КСОЛЖ и КДРЛЖ, КСЛРЖ имели достоверную ($P < 0,05$) отрицательную корреляцию с СКФ, соответственно ($r = 0,38$, $r = -0,36$), ($r = 0,38$, $r = -0,36$). Эти показатели положительно коррелировали с мочевиной крови на достоверном уровне ($P < 0,05$), соответственно ($r = 0,30$, $r = 0,34$), ($r = 0,27$, $r = 0,27$). Увеличение сердечных параметров приводило к снижению СКФ, соответственно к почечному застою и увеличению мочевины в крови. Видно, что объёмы и размеры сердца коррелируют с артериальным давлением на достоверном уровне ($P < 0,05$), то есть существует положительная корреляция между конечно-диастолическим объемом левого желудочка и конечно-

систолическим размером левого желудочка, систолическим артериальным давлением и диастолическим артериальным давлением ($r=0,28$, $r=0,28$), а с фракцией выброса была отрицательная корреляция ($r=-0,32$, $r=-0,34$).

Конечно-диастолический объем левого желудочка и конечно-систолический объем левого желудочка имели положительную корреляцию с почечным кровообращением, т.е. PI ($r=0,27$, $r=0,36$), и отмечалась на достоверном уровне ($R<0,05$). Увеличение систолического и диастолического объема сердца положительно коррелировало с ударным объемом ($r=0,86$, $r=0,65$) и отрицательно коррелировало с фракцией выброса ($r=-0,30$, $r=-0,34$). Размеры сердца также давали ту же корреляцию, что и вышеуказанное. Показатели сердца коррелировали с АД, т.е. с фракцией выброса на достоверном уровне ($P<0,05$), соответственно наблюдалась положительная корреляция ($r=0,29$, $r=0,35$).

Результаты исследования показывают, что при развитии ЛН у исследуемых групп увеличивались параметры центральной гемодинамики, показатели геометрии сердца, а именно КДРЛЖ и КДОЛЖ, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), и снижался ударный объем (УО), а это привело к повышению показателей индекса резистентности (РИ) почечных сосудов и пульса (ПИ), что свидетельствовало о развитии хронической сердечной и почечной недостаточности.

В четвертой главе диссертации, озаглавленной «**Результаты генетического исследования у пациентов с ЛН и без ЛН**», представлены генетические данные пациентов с ЛН. Исследование основано на результатах следующих генов, исследованных в основной и контрольной группах, и их полиморфных маркеров, а именно маркера Arg25Pro в гене TGFb1 и C-159T в гене CD14.

Маркер C-159T гена CD14. Маркер C-159T гена CD14 состоит из 3 генотипов CC, CT и TT. Была изучена распространенность аллелей и генотипов у всех пациентов контрольной и основной групп. Распространенность функционально благоприятного (дикий) аллеля C в изученных и контрольной группах составила 44,9% и 49,1%, соответственно. Показатели распространенности функционально неблагоприятного T аллеля составила 55,1% и 50,9%, соответственно. Согласно статистическому отчету, у носителей аллеля T вероятность развития заболевания в 1,6 раза выше, чем у носителей аллеля C, и разница между ними является достоверной статистической значимостью ($\chi^2=0,8$; $p=0,4$; OR=1,2; 95% CI 0,82-1,72). А благоприятный аллель C ($\chi^2=0,8$; $p=0,4$; OR=0,8; 95% CI 0,58-1,22) указывает на то, что он оказывает защитное действие на прогрессирование заболевания. (см.Таблицу 4)

Таблица 4

Частота распределения гена CD14 основной и контрольной группе аллелей и генотипов полиморфного маркера C-159T

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов	χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
-------------------	--	----------	---	----	-------	----	-------

	Основная группа		Контрольная группа							
	п	%	п	%						
С	105	44,9	106	49,1	0,8	p = 0,4	0,9	0,64 - 1,3	0,8	0,58 - 1,22
Т	129	55,1	110	50,9	0,8	p = 0,4	1,1	0,75 - 1,59	1,2	0,82 - 1,72
С/С	22	18,8	25	23,1	0,6	p = 0,5	0,8	0,42 - 1,56	0,8	0,4 - 1,46
С/Т	61	52,1	56	51,9	0,0	p = 0,975	1,0	0,61 - 1,65	1,0	0,6 - 1,71
Т/Т	34	29,1	27	25,0	0,5	p = 0,5	1,2	0,68 - 1,97	1,2	0,68 - 2,22

Согласно результатам основной и контрольной групп, распространенность генотипов СС, СТ и ТТ составила 18,8%, 52,1%, 29,1% и 23,1%, 51,9%, 25,0 % соответственно. Согласно статистическому отчету, у носителей генотипа ТТ вероятность развития заболевания в 1,2 раза выше, чем у носителей генотипа СТ, и разница между ними статистически значима. ($\chi^2=0.5$; $p=0,5$; $OR=1,2$; 95% CI 0,68-2,22). Благоприятный генотип СС был значительно ниже в группе, чем в контрольной группе, на 18,8% , 23,1% и не показал основной защитную активность против вероятности прогрессирования заболевания ($\chi^2=0.6$; $p=0,5$; $OR=0,8$; 95% CI 0,4-1,46). Генотип СТ также был более распространенным в основной группе, чем в контрольной группе, 52,1% и 51,9% соответственно, и не играл существенной роли в распространенности заболевания ($\chi^2=0$; $p=0,975$; $OR=1,0$; 95% CI 0,6-1,71).

При сравнении между исследуемыми группами 1 и 2 С аллеля составила 55,3% и 37,9% соответственно. Показатели распространенности функционально неблагоприятного Т аллеля составила 44,7% и 62,1%, соответственно. Согласно статистическому отчету, у носителей аллеля Т вероятность развития заболевания в 2,0 раза выше, чем у носителей аллеля С, и разница между ними является достоверной статистической значимостью ($\chi^2=69$; $p=0,01$; $OR=2,0$; 95% CI 1,2-3,45). А благоприятный аллель С ($\chi^2=6.9$; $p=0,01$; $OR=0,5$; 95% CI 0,29-0,83) указывает на то, что он оказывает защитное действие на прогрессирование заболевания. (см.Таблицу 5)

Таблица 5

Частота распределения гена CD14 1 и 2 группе аллелей и генотипов полиморфного маркера С-159Т

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	С ЛН		Без ЛН							
	п	%	п	%						
С	53	37,9	52	55,3	6,9	p = 0,01	0,7	0,44 - 1,06	0,5	0,29 - 0,83
Т	87	62,1	42	44,7	6,9	p = 0,01	1,5	0,79 - 2,71	2,0	1,2 - 3,45
С/С	8	11,4	14	29,8	6,2	p = 0,025	0,4	0,13 - 1,18	0,3	0,12 - 0,78
С/Т	37	52,9	24	51,1	0,0	p = 0,9	1,0	0,58 - 1,86	1,1	0,51 - 2,25

T/T	25	35,7	9	19,1	3,7	p = 0,1	1,9	1,07 - 3,24	2,3	0,99 - 5,56
-----	----	------	---	------	-----	---------	-----	-------------	-----	-------------

Согласно результатам 1 и 2 групп, распространенность генотипов СС, СТ и ТТ составила 29,8%, 51,1%, 19,1% и 11,4%, 52,9% 35,7 % соответственно. Согласно статистическому отчету, у носителей генотипа ТТ вероятность развития заболевания в 2,3 раза выше, чем у носителей генотипа СТ, и разница между ними статистически значима. ($\chi^2=3.7$; $p=0,1$; $OR=2,3$; 95% CI 0,99-5,56). Благоприятный генотип СС был значительно выше в основной группе, чем в контрольной группе, на 29,8% и 11,4% и показал запитную активность против вероятности прогрессирования заболевания ($\chi^2=0.6$; $p=0,5$; $OR=0,8$; 95% CI 0,4-1,46). Генотип также был более распространенным в 1 группе, чем в 2 группе, 51,1% и 52,9% соответственно, и не играл существенной роли в распространенности заболевания ($\chi^2=0$; $p=0,9$; $OR=1,1$; 95% CI 0,51-2,25).

Маркер Arg25Pro гена TGFB1. Маркер Arg25Pro гена TGFB1 состоит из 3 генотипов Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro. Была изучена распространенность аллелей и генотипов у всех пациентов контрольной и основной групп.

Распространенность функционально благоприятного (дикий) аллеля Arg в изученных и контрольной группах составила 89,7% и 94,9%, соответственно. Показатели распространенности функционально неблагоприятного Pro аллеля составила 10,3% и 5,1%, соответственно. Согласно статистическому отчету, у носителей аллеля Pro вероятность развития заболевания в 2,1 раза выше, чем у носителей аллеля Arg, и разница между ними является достоверной статистической значимостью (бўлди ($\chi^2=4.2$; $p=0,05$; $OR=2,1$; 95%CI 1,03-4,4). А благоприятный аллель Arg ($\chi^2=4.2$; $p=0,05$; $OR=0,5$; 95% CI 0,23-0,97). указывает на то, что он оказывает защитное действие на прогрессирование заболевания. (см.Таблицу 6)

Таблица 6

Частота распределения гена TGFB1 основной и контрольной группе аллелей и генотипов полиморфного маркера Arg25Pro

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
Arg	210	89,7	205	94,9	4,2	p = 0,05	0,9	0,59 - 1,52	0,5	0,23 - 0,97
Pro	24	10,3	11	5,1	4,2	p = 0,05	1,1	0,4 - 2,81	2,1	1,03 - 4,4
Arg /Arg	96	82,1	98	90,7	3,6	p = 0,1	0,9	0,52 - 1,57	0,5	0,21 - 1,03
Arg /Pro	18	15,4	9	8,3	2,6	p = 0,2	1,8	1,02 - 3,33	2,0	0,87 - 4,61
Pro /Pro	3	2,6	1	0,9	0,9	p = 0,4	2,8	0,89 - 8,63	2,8	0,32 - 25,01

Согласно результатам основной и контрольной групп, распространенность генотипов Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro составила 82,1%, 15,4%, 2,6% и 90,7%, 8,3%, 0,9% соответственно. Согласно статистическому

отчету, у носителей генотипа Pro/Pro вероятность развития заболевания в 2,8 раза выше, чем у носителей генотипа Arg/Arg, и разница между ними статистически значима. ($\chi^2=0.9$; $p=0,4$; $OR=2,8$; 95% CI 0,32-25,01). Благоприятный генотип Arg/Arg был значительно ниже в основной группе, чем в контрольной группе, на 82,1%, 90,7% и показал запитную активность против вероятности прогрессирования заболевания ($\chi^2=0.6$; $p=0,5$; $OR=0,8$; 95% CI 0,4-1,46). Генотип Arg/Arg также был более распространенным в основной группе, чем в контрольной группе, 2,1% и 51,9% соответственно, и не играл существенной роли в распространенности $\chi^2=3.6$; $p=0,1$; $OR=0,5$; 95% CI 0,21-1,03). (См. Таблицу 6).

При сравнении между исследуемыми группами 1 и 2 Arg аллеля составила 92,6% и 87,9% соответственно. Показатели распространенности функционально неблагоприятного Pro аллеля составила 7,4% и 12,1% соответственно. Согласно статистическому отчету, у носителей аллеля Arg вероятность развития заболевания в 1,7 раза выше, чем у носителей аллеля Pro, и разница между ними является достоверной статистической значимостью ($\chi^2=1,3$; $p=0,3$; $OR=1,7$; 95% CI 0,69-4,28). А благоприятный аллель Arg ($\chi^2=1.3$; $p=0,3$; $OR=0,6$; 95% CI 0,23-1,45) указывает на то, что он оказывает защитное действие на прогрессирование заболевания. (см.Таблицу 7)

Таблица 7

Частота распределения гена TGFB1 1 и 2 аллелей и генотипов полиморфного маркера Arg25Pro

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	С ЛН		Без ЛН							
	n	%	n	%						
Arg	123	87,9	87	92,6	1,3	p = 0,3	0,9	0,55 - 1,65	0,6	0,23 - 1,45
Pro	17	12,1	7	7,4	1,3	p = 0,3	1,1	0,3 - 3,72	1,7	0,69 - 4,28
Arg /Arg	56	80,0	40	85,1	0,5	p = 0,5	0,9	0,48 - 1,85	0,7	0,26 - 1,89
Arg /Pro	11	15,7	7	14,9	0,0	p = 0,95	1,1	0,48 - 2,32	1,1	0,38 - 2,98

Согласно результатам 1 и 2 групп, распространенность генотипов Arg/Arg, Arg/Pro ва Pro/Pro составила 85,1 %, 14,9 % ва 80,0%, 15,7 % соответственно. Согласно статистическому отчету, у носителей генотипа Arg /Pro вероятность развития заболевания в 1,1 раза выше, чем у носителей генотипа Arg/Arg, и разница между ними статистически значима. $p=0,95$; $OR=1,1$; 95% CI 0,38 - 2,98). Благоприятный генотип Arg/Arg был значительно выше в основной группе, чем в контрольной группе, на 85,1% и 80,0 и показал запитную активность против вероятности прогрессирования заболевания ($\chi^2=0.5$; $p=0,5$; $OR=0,7$; 95% CI 0,26-1,89). Генотип также был более распространенным в 1 группе, чем в 2 группе, 14,9% ва 15,7% соответственно, и не играл существенной роли в распространенности заболевания ($p=0,95$; $OR=1,1$; 95% CI 0,38-2,98).

Глава 5, озаглавленная **«Взаимодействие генов»**, основана на результатах статистического анализа генетического исследования. При анализе этих статистических результатов было обнаружено, что раннее или позднее развитие заболевания связано с взаимодействием нескольких генов более чем одним геном у некоторых пациентов, то есть, если происходит раннее развитие заболевания из-за комбинированного воздействия нескольких генов с функциональными неблагоприятными генотипами и аллелями, поскольку генотип и аллели генов имеют запитную природу от заболевания, развитие заболевания может быть отсрочено, но может быть противоположным; то есть функциональные дефектные генотипы и аллели одного гена могут вызывать раннее или позднее развитие заболевания из-за сочетания генотипов и аллелей другого гена с защитными свойствами.

На основании приведенных выше данных и всех результатов мы рекомендуем включить генетические исследования в стандартные методы исследования для узбекских пациентов, Рекомендуемый нами метод заключается в выявлении развития ЛН в доклинических условиях, что может помочь клиницистам продлить стадию предгемодиализа, выбора правильного лечения у пациентов. Это также предотвращает инвалидность и снижает уровень смертности.

ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований по PhD диссертации на тему **«Прогностическое значение клиничко-патогенетических и генетических особенностей прогрессирования волчаночного нефрита»** представлены следующие выводы:

1. По результатам исследований, у больных с люпусным нефритом, снижение СКФ, который определяет функциональную деятельность почек, непосредственно связано с повышением МАУ в моче и обозначено соответственно повышением креатинина; повышение количества ТГЛ и ПЗЛП в крови сопровождается максимальным (V_{max}) и минимальным (V_{min}) нарушения кровообращения в почках, что приводит к усугублению течения хронического заболевания почек.

2. По результатам исследования центральных гемодинамических показателей в исследуемых группах, развитие ЛН сопровождается изменением геометрии сердца, то есть повышением индекса миокардной массы левого желудочка (ИММЛЖ) и снижением фракции выброса, что приводит к повышению индекса резистентности почечных сосудов и индекса пульса. Это, в свою очередь, стало показателем развития хронической недостаточности сердца и почек.

3. У пациентов узбекской национальности с диагнозом ЛН, было обнаружено, что уровень функционального неприятного Т аллеля полиморфного маркера С159Т гена CD14 составил 55,1% OR=1,2 ($\chi^2=0.8$; $p=0,4$; OR=1,2; 95% CI 0,82-1,72), а уровень функционального неприятного Pro аллеля мутировавшего гомозиготного генотипа ТТ составил 29,1%

OR=1,2 ($\chi^2=0.5$; $p=0,5$; OR=1,2; 95% CI 0,68-2,22), в то время как уровень функционального неприятного Pro аллеля полиморфного маркера Arg25Pro гена TGFb1 составил 10,3% OR=2,1 ($\chi^2=4.2$; $p=0,05$; OR=2,1; 95% CI 1,03-4,4).

4. Из анализа, полученного для обследования угрожающего развития ЛН генетические факторы – Т аллель и мутационный гомозиготный TT генотип полиморфного маркера C159T гена CD14, Pro аллель и мутационный гомозиготный Pro/Pro генотип полиморфного маркера Arg25Pro гена TGFb1 рассматривались как факторы риска.

5. Внедрение генетических методов исследований в стандартные методы исследования пациентов узбекской национальности положительно влияет на патогенетический механизм ЛН. Разработка диагностического алгоритма поможет заблаговременно выявить заболевание, выбрать правильную тактику лечения и, следовательно, предотвратить инвалидность, вызванную осложнениями, а также, продлить период до гемодиализа.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

NAZAROVA NIGINA OTABEK QIZI

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CLINICAL, PATHOGENETIC AND
GENETIC FEATURES PROGRESSION OF LUPUS NEPHRITIS**

14.00.05 – Internal disease

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

TASHKENT-2022

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2021.2.PhD/Tib1879.

The dissertation was prepared at the Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” information educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser:	Jabbarov Ozimbay Otakhanovich Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
Official opponents:	Shodikulova Gulandom Zikriyaevna Doctor of Medical Sciences, Professor Mukhamedov Rustam Sultanovich Doctor of Biological Sciences, Professor
Leading organization:	Tashkent State Dental Institute

The defense of the dissertation will take place on «____» _____ 2022 y., at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No.____), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «____» _____ 2022 year.
(mailing report №.____ on «____» _____ 2022 year).

A.G. Gadaev

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

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

A.L. Alyavi

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to optimize the assessment of the influence of clinical pathogenetic and genetic factors on the development of lupus nephritis based on the results of a comprehensive analysis in the Uzbek nation.

The object of the research work in 2019-2021, the object of the study was 117 patients with SLE who were treated in inpatient and outpatient departments of cardiorheumatology, rheumatology and nephrology of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy. Also, 138 healthy individuals (108 genetic and 30 clinical studies) were selected for the control group.

The scientific novelty of the research is the followings.

clinical signs of lupus nephritis, the results of laboratory and instrumental examination are inextricably linked with the polymorphism of the CD14 (C-159T) and TGFβ1 (Arg25Pro) genes;

in patients of Uzbek nationality, lupus nephritis, the frequency of occurrence of the functionally unfavorable allele T polymorphic marker C159T of the CD14 gene was 55.1%, and the frequency of occurrence of the functionally unfavorable allele Pro polymorphic marker Arg25Pro of the TGFβ1 gene is 10.3% and was assessed as a risk factor;

the separate and interrelated characteristics of the genes of polymorphisms C159T of the CD14 gene and Arg25Pro of the TGFβ1 gene, which determine the predisposition to lupus nephritis in the Uzbek nation, have been determined;

algorithms for the diagnosis of genetic markers aimed at the formation and prediction of risk groups contributing to the development of LN, based on a multifactorial analysis of key indicators, have been developed.

Implementation of the research results. Based on the results of the evaluation of the "Prognostic significance of the clinical pathogenetic and genetic features of the progression of lupus nephritis":

The methodological recommendation "Prognostic significance of the clinical pathogenetic features of the progression of lupus nephritis " was approved. (Ministry of Health No 8n-d/21 dated December 30, 2021). This clinical and pathogenetic aspects recommendation has improved the assessment of clinical and pathogenetic aspects of LN in SLE;

The obtained scientific results on determining the "Prognostic significance of clinical and pathogenetic aspects of lupus nephritis development" have been introduced into the practice of understanding the state of health, including in the departments of rheumatology and arthrology of the multidisciplinary clinic of TTA in Tashkent, as well as in the departments of autoimmune diseases of the Andijan State Medical Institute and the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation (Ministry of Health No. 08/5a dated January 19, 2022). The introduction of the results of a clinical study into the algorithm of standard methods of examination of the pathogenetic mechanism of LN, to identify the disease in advance, to choose the right treatment tactics and, consequently, to prevent disability caused by complications, as well as to extend the period before hemodialysis and reduce mortality rates.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, a conclusion, and a list of references. The volume of the dissertation is 112 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Nazarova N.O., Jabbarov A.A., Abduhalikova N.F., Madazimova D.X. Lupus Nephritis In Systemic Lupus Erythematosus. // The American Journal Of Medical Sciences And Pharmaceutical Research. – 2020. – Volume 2. – Issue 10.– P. 145-150. (14.00.00; (23) SJIF 2020: 5,286)
2. Nazarova N.O., Jabbarov A.A., Abduhalikova N.F., Madazimova D.X. Genetic Features Of Kidney Damage In Patients With Systemic Lupus Erythematosus // Journal Of Xi'an Shiyou University, Natural Science Edition. – 2020. – Volume 16. – Issue 10.– P. 327-339. ISSN: 1673-064X (14.00.00; (3)SCOPUS) Q2 (Impact factor 5,6)
3. Nazarova N.O., Jabbarov A.A., Madazimova D.X., Mirzayeva G.P., Buvamuhamedova N.T. Decreased gene TGF- β 1 are associated with renal damage in female patients with lyupus nephritis // Oriental renaissance: innovative, educational, natural and social sciences. – 2021. – Volume 1. – Issue 11. – P. 1200-1203. ISSN 2181-1784. (14.00.00; (23) SJIF: 2021)
4. Назарова Н.О., Жаббаров А.А. Люпус нефрит ривожланишида CD14 генининг ахамияти. // О'zbekiston terapiya axborotnomasi. – Тошкент. 2022 – №2. – С.164-167 (14.00.00; №7).
5. Назарова Н.О. Жаббаров А.А. Люпус нефрит ривожланишида биокимёвий ва инструментал текширув натижаларини баҳолаш. // Тиббиётда янги кун. – Бухоро. 2022. – №9 (47). – 55-59-б. (14.00.00; №22).

II бўлим (II часть; II part)

6. Назарова Н.О., Жаббаров А.А. Частота Дислипидемии У Больных Волчаночным Нефритом // АКТУАЛЬНЫЕ ВЫЗОВЫ СОВРЕМЕННОЙ НАУКИ LV Международная Научная Конференция ISCIENCE.IN.UA., Переяслав, 26-27 января 2021 г. – С. 35-37.
7. Nazarova N.O., Jabbarov A.A., Madazimova D.X., Mirzayeva G.P., Buvamuhamedova N.T. Lyupus nefrit rivojlanishida mochevina va kreatininni klinik patogenetik baholash // “Tibbiy ta’lim transformatsiyasi: Megatrendlar” mavzusidagi XVII xalqaro o’quv – uslubiy konferensiya. Toshkent, 2021. 29-30 dekabr. – 189-191-b.
8. Nazarova N.O., Jabbarov A.A., Madazimova D.X., Mirzayeva G.P., Buvamuhamedova N.T. Role of lipids in the progression of renal disease in systemic lyupus erythematosus in patients // “Tibbiy ta’lim transformatsiyasi: Megatrendlar” mavzusidagi XVII xalqaro o’quv – uslubiy konferensiya. Toshkent, 2021. 29-30 dekabr. – 191-193-b.
9. Nazarova N.O., Jabbarov A.A. Study of kidney damage SIGNIFICANCE of Apol1 G1/G2 and HAS2 gene polymorphism in systemic lupus erythematosus in

the Uzbek nation // “Розвиток наукової думки постіндустріального суспільства: сучасний дискурс: матеріали міжнародної наукової конференції (Т. 2), 13 листопада, 2020 рік. Миколаїв, Україна: – С.54-55.

10. Nazarova N.O., Jabbarov A.A. Apolipoprotein L1 gene (Apo11) G1 and G2 renal-risk alleles (RRAS) with systemic lupus erythematosus with lupus nephritis. // “Zamonaviy ta`lim tizimini rivojlantirish va unga qaratilgan kreativ g`oyalar, takliflar va yechimlar” mavzusidagi 17-sonli respublika ilmiy-amaliy on-line konferensiyasi. – Farg`ona, 2021-yil 15-iyun. – 67-68-b.

11. Nazarova N.O., Jabbarov A.A. Lipid profile in patients with systemic lupus erythematosus, with special focus on lipoprotein(a) in lupus nephritis // “Zamonaviy ta`lim tizimini rivojlantirish va unga qaratilgan kreativ g`oyalar, takliflar va yechimlar” mavzusidagi 17-sonli respublika ilmiy-amaliy on-line konferensiyasi. – Farg`ona, 2021-yil 15-iyun. – 140-141-b.

12. Nazarova N.O., Jabbarov A.A. Urinary CD14 C159T identify SLE patients with proliferative lyupus nephritis // “Tibbiy ta`lim transformatsiyasi: Megatrendlar” mavzusidagi XVII xalqaro o`quv – uslubiy konferensiya. Toshkent, 2021. 29-30 dekabr. – 198-b.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: _____ 2022 года
Объем – 2,1 уч. изд. л. Тираж – 0. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № СИГ -2022. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru