

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

РУЗИБАКИЕВА МАЛИКА РУСЛАНОВНА

**СУРУНКАЛИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЛИ БЕМОРЛАРДА
ИММУНОГЕНЕТИК ПРОФИЛИНИ АНИҚЛАШ БУЙРАК
ТРАНСПЛАНТАЦИЯСИДА РЕЦИПИЕНТЛАРНИ ОЛИБ
БОРИШ ТАКТИКАСИНИНГ АСОСИ СИФАТИДА**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология
14.00.20 – Тиббий генетика**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ-2020

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации
Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Рузибакиева Малика Руслановна

Сурункали гломерулонефритли беморларда
иммуногенетик профилини аниқлаш буйрак
трансплантациясида реципиентларни олиб
бориш тактикасининг асоси сифатида..... 3

Рузибакиева Малика Руслановна

Иммуногенетический профиль больных
хроническим гломерулонефритом,
как основа тактики ведения реципиентов
при трансплантации почки..... 31

Ruzibakieva Malika Ruslanovna

Immunogenetic profile of patients
with chronic glomerulonephritis, as a basis
of tactics of recipient management
in kidney transplantation..... 59

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 63

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

РУЗИБАКИЕВА МАЛИКА РУСЛАНОВНА

**СУРУНКАЛИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЛИ БЕМОРЛАРДА
ИММУНОГЕНЕТИК ПРОФИЛИНИ АНИҚЛАШ БУЙРАК
ТРАНСПЛАНТАЦИЯСИДА РЕЦИПИЕНТЛАРНИ ОЛИБ
БОРИШ ТАКТИКАСИНИНГ АСОСИ СИФАТИДА**

**14.00.36-Аллергология ва иммунология
14.00.20-Тиббий генетика**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ-2020

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.4.DSc/Tib175 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:	Арипова Тамарахон Уктамовна тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик
Расмий оппонентлар:	Мухамедов Рустам Султанович биология фанлари доктори, профессор Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич тиббиёт фанлари доктори, Нестеренко Игорь Викторович (Россия) тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	«Иммунология институти ДИМ» Давлат федерал бюджет илмий корхонаси, Россия

Диссертация химояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгашнинг 2020 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qir.ru).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55.

Диссертация автореферати 2020 йил «_____» _____ кунни тарқатилди.

(2020 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.А.Исмаилова

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

З.С.Камалов

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

У.П.Набиева

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

КИРИШ (докторлик диссертацияси (DSc) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда сурункали гломерулонефрит (СГН) тиббий ва ижтимоий аҳамиятга эга кенг тарқалган буйрак касалликларининг тури бўлиб, ногиронлик кўрсаткичининг юқорилиги билан характерланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «... сурункали буйрак касалликларига учраган беморлар сони ортиб бормоқда. Унинг жадал ривожланиб бориши, одатда, сурункали буйрак етишмовчилигига олиб келиб, дастурий гемодиализ ёки буйрак трансплантациясига олиб келмоқда»¹. Иқтисодий ривожланаётган давлатларда буйрак етишмовчилигининг терминал босқичида бўлган беморлар сони йилдан йилга кўпаймоқда. Янада самаралироқ иммуносупрессия методларини қўллаш орқали буйрак трансплантининг вақтинча яшашини сифатини ошириш бўйича анча ютуқлар қўлга киритилганлигига қарамай, кўчирилган буйрак дисфункцияси жиддий муаммолигича қолмоқда, бу эса соҳа ходимлари олдида ҳал қилиниши зарур бўлган долзарб муаммолардан биридир..

Жаҳонда СГН пайдо бўлиши ва ривожланишида иммунжавоб кучи ва йўналишини белгиловчи генетик омиллар – HLA комплекси генларини аниқлашга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада тадқиқотлар турлича бўлиб, цитокин генларининг айрим полиморфизмлари қай даражада сурункали гломерулонефритга таъсир қилиши ҳамда беморларда кечадиган касалликнинг қайси хусусиятлари билан боғлиқлигини аниқлашдан иборат. Қатор тилмий тадқиқотларда цитокин генлари полиморф маркерлари ва ўсиш омилларининг сурункали гломерулонефрит ва касалликка чалиниш омиллари билан боғлиқлигини аниқлаш, сурункали гломерулонефрит ривожланиши жараёнида ренин-ангиотензин-альдостерон генлар тизими (РААТ) нинг ўрнини аниқлаш, РААТ нинг буйрак ичи қон айланиши, мезангиал ҳужайралар пролиферацияси, гломерулосклероз ривожланишига таъсири аниқлаш, нефросклероз ривожланиши ва сурункали буйрак етишмовчилигига олиб келадиган номзод генларни аниқлашдан иборат. Ҳозирги вақтда кўчириб ўтказилган буйракнинг ажралиб чиқишини эрта ташхислаш маркерларини аниқлашга йўналтирилган замонавий йўналишларини ишлаб чиқиш, тиббий хизмат кўрсатиш даражасини ошириш, молекуляр-генетик ташхислаш ва даволаш усулларини танлашга бўлган ёндашувларни такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни такомиллаштириш, сурункали буйрак касалликлари асоратларини камайтириш «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва

¹ЖССТнинг йиллик ҳиобот маълумотлари, 2017

диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини кўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»¹ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар сурункали гломерулонефритли беморлар буйрак трансплантациясидан кейин олиб боришда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали ногиронлик ва ўлим сабабларини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2017 йил 16 мартдаги ПФ-4985-сонли «Шошилинч тиббий ёрдамни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-5590-сонли Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари 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 технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI.«Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи². Сурункали гломерулонефритли беморлар буйрак трансплантациясида реципиентларни олиб бориш тактикасининг асоси сифатида иммуногенетик профилини аниқлашга қаратилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: Department of Nephrology Minneapolis Medical Research Foundation, Minneapolis (АҚШ), Department of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, MN (АҚШ), Department of Medicine, Hennepin County Medical Center, Minneapolis, MN, (АҚШ), Genetics of Acute Rejection after Kidney Transplantation, Universitair Ziekenhuis Leuven Leuven, (Бельгия), Hôpital Universitaire Necker Paris (Франция), Service de Néphrologie-Transplantation Adultes, Department of Pharmaceutical Sciences and Interdepartmental Research Center of Pharmacology and Pharmacogenomics-CRIF, Università del Piemonte Orientale 'A. Avogadro', Novara (Италия), ФДБУ «Академик В.И. Шумаков номидаги Трансплантология ва сунъий органлар Миллий тиббиёт тадқиқотлари маркази, Белгород давлат университети, Дипломдан кейинги таълим Россия тиббиёт академияси (Россия Федерацияси), И.П.Павлов номидаги Биринчи Санкт-Петербург давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси),

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

²Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.lstmed.ac.uk, www.otago.ac.nz, www.ufl.edu, www.snu.ac.kr, www.ibis-sevilla.es, www.ox.ac.uk, www.umd.edu, www.unimelb.edu.au, www.uzh.ch, www.auf.edu.ph, www.lshtm.ac.uk, www.cam.ac.uk, www.duke.edu, www.nibmg.ac.in, www.nie.gov.in, www.sanger.ac.uk, www.cgu.edu.tw, www.infectology.uz сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

Фундаментал ва клиник иммунология илмий-тадқиқот институти (Россия Федерацияси), Иммунология институтининг давлат илмий маркази (Россия Федерацияси), Иммунология ва инсон геномикаси институти (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Сурункали гломерулонефритли беморлар буйрак трансплантацияси натижасида юзага келадиган клиник-иммунологик жиҳатлар ва иммуногенетик профилини аниқлашга қаратилган илмий тадқиқотлар асосида қатор натижалар олинган, жумладан: HLA-генларнинг глобал тарқалиши борасидаги тадқиқотлар натижалари инсон миграциясини аниқлаш ва турли эпидемия тўлқинлари ва бошқа патоген омиллар жаҳондаги турли популяцияларга қай тариқа таъсир қилганини аниқланган (University of Geneva, Geneva, Швейцария); иммун ва ноиммун механизмларни ишга туширийдиган ва нефросклероз асосида ётувчи генетик маркерлар аниқланган (Трансплантология ва сунъий органлар Миллий тиббиёт тадқиқотлари маркази, РФ); ренин-ангиотензин-альдостерон тизим генларининг СГН ривожланиши билан боғлиқлиги аниқланган (University of Göteborg, Göteborg, Швеция); буйрак кўчирилишидан сўнг артериал гипертензия етарли даражада кенг тарқалиши асосланган (Hennerin County Medical Center, АКШ); органлар кўчирилгандан сўнг қўлланадиган иммунодепрессантлар β -хужайралар функциясини сусайтириши, тўқималарнинг инсулинга бўлган марказий ва периферик резистентликни келтириб чиқариши исботланган (Н.В. Склифосовский номидаги Тез ёрдам институти, РФ); буйрак кўчирилган беморларда CYP3A5 6986A> G полиморфизмининг минимал дозали такролимус концентрациясига таъсири аниқланган (Università del Piemonte Orientale 'A. Avogadro', Италия).

Дунёда сурункали гломерулонефритли беморлар буйрак трансплантациясида реципиентларни олиб бориш тактикаси ва иммуногенетик профилини аниқлаш бўйича қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, цитокин генларининг полиморфизмлари сурункали гломерулонефритга таъсир қилиши ҳамда беморларда кечадиган касалликнинг қайси хусусиятлари билан боғлиқлигини аниқлаш, цитокин генлари ва ўсиш омилларининг сурункали гломерулонефрит ва касалликка чалиниш омиллари билан боғлиқлигини аниқлаш, сурункали гломерулонефрит ривожланиши жараёнида ренин-ангиотензин-альдостерон генлар тизими аниқлаш, РААТ нинг буйрак ичи қон айланиши, мезангиал хужайралар пролиферацияси, гломерулосклероз ривожланишига таъсирини аниқлаш, нефросклероз ривожланиши ва сурункали буйрак етишмовчилигига олиб келадиган номзод генларни аниқлаш, кўчириб ўтказилган буйракнинг ажралиб чиқишини эрта ташхислаш маркерларини аниқлаш ва молекуляр-генетик ташхислаш ва даволаш усуллари танлашга бўлган ёндашувларни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон статистикаси ва маълумотларига кўра бугунги кунда дунёда сурункали буйрак касалликларига учраган беморлар сони ортиб бормоқда (Danovich G. et al., 2017, Delmonico F. Et al. 2018). Сурункали буйрак етишмовчилиги терминал

босқичини даволаш (тСПН) дастурий гемодиализ (ДГД) ўтказишдан иборат бўлиб, ўрнини босадиган буйрак терапиясининг энг самарали усулларида бири буйрак трансплантациясидир (Тареева В. ва ҳаммуал. 1988, Томилина Н.А. ва ҳаммуал.1994, Шумаков В.И. ва ҳаммуал. 2007, Готье С.В. ва ҳаммуал. 2015 Danovich G. et al., 2017).

Бугунги кунда сурункали гломерулонефрит шаклланишининг патогенетик механизмлари яхши ўрганилмаган, зеро улар мураккаб ҳамда аралаш характерга эга, шу боис ушбу муаммо янада чуқурроқ ҳамда батафсил ўрганилиши лозим (Couser WG. 2016). Одатда СГН пайдо бўлиши ва ривожланишининг патогенетик механизмлари асосида гломерулонефрит ривожланишининг иккита асосий механизми ётади: иммунокомплекс ҳамда антитаначали (Шестаков А.Е. 2006, Birck R, 2016). Ҳозирги кунда иммун жавоб кучи ва йўналишини тартибга солишда инсон гистомослашуви муҳим ўрин тутиши ҳақидаги тадқиқотлар кўп. Маълумки, антигенларга бўлган иммунжавоб кучи бир қатор генетик тизимлар томонидан тартибга солинади, улар эса ҳам омухта, ҳам алоҳида таъсир кўрсатади. Гистомослашувнинг асосий комплекси инсон геномидаги энг полиморф қисмларидан бири саналади (Хаитов Р.М., и др, 2017; Erlich R.L. et al. 2011, Robinson J,2015). Кўп йиллик тажрибалар асосида I синф HLA ҳамда II HLA да ҳам хавф-хатар борлиги аниқланди (Robson, K.J.2018). Сўнгги 10 йил ичида олиб борилган GWAS тадқиқотлар таъсирчанликнинг бир нечта локусларини идентификация қилди, улардан бири - HLA соҳаси энг кучли сигнални кўрсатди (Feehally, J,2010, Gharavi, A. G. et al. 2011), бунда HLA-DQ айниқса муҳим.

Жаҳон миқёсида иммуногенетика борасида доимий илмий изланишлар олиб борилади, маълумотларни бирлаштириш ва алмашиш мақсадида ягона маълумотлар базаси шакллантирилди IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system® <http://www.imgt.org> (Lefranc M-P 2014). Ўзбекистонда Б.Т. Даминов томонидан 1999 йилда гломерулонефрит бўлган беморларда I синф HLA антигенлари полиморфизмлари роли ўрганилди. Жалекеева П.А. томонидан Қорақалпоқ популяциясида болаларда гломерулонефритнинг клиник-генетик таҳлили амалга оширилди. Буларда ГН ва гаплоглобин 2-2 фенотиби Нр генетик маркерлари ҳамда церулоплазмин фракцияси Ср ўртасидаги алоқа аниқланди. Ўзбекистонда популяцион рестрикция ҳамда бу соҳадаги тадқиқотларнинг камлигини эътиборга олиб, сурункали гломерулонефрит ривожланишининг патогенетик асосларини ўрганишга қаратилган тадқиқотларни янада кенгайтириш лозим. Сўнгги ўн йилликларда СГН терапиясида анчагина натижага эришилди, аммо аксарият ҳолларда касалликнинг барқарор ремиссиясига эришиш, унинг терминал босқич СПН (тСПН)га ўтиб кетиш суръатини секинлаштиришга эришиб бўлмапти. Бир қатор ҳолларда СПН бўлган беморларни даволашнинг ягона усули буйрак кўчирилиши бўлиб қолмоқда.

Юқоридагиларни эътиборга олиб, СГН ривожланишининг иммунгенетик асослари, шунингдек, буйрак кўчирилгандан сўнг у билан боғлиқ асоратларни аниқлаш амалий тиббиёт учун муҳим ва долзарбдир.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Иммунология ва инсон геномикаси институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ФА-А11-Т054 «Турли генезли антифосфолипид синдромда (АФС) нефропатия иммунологик ўзгаришлари механизмлари» (2012-2014 йй.) лойихаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсадисурункали гломерулонефритли беморлар буйрак трансплантациясида реципиентларни олиб бориш тактикасининг асоси сифатида иммуногенетик профилини аниқлашдан иборат

Тадқиқотнинг вазифалари:

сурункали гломерулонефрит бўлган беморлар, уларнинг соғлом донорларида ва популяцион назорат гуруҳида II синф HLA гистомослашув комплекси генларининг тақсимланиш тавсифини аниқлаш;

СГНли ўзбек популяциясида ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО-А генлари полиморфизмларининг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

популяцион назорат гуруҳида ва сурункали гломерулонефрит бўлган беморларда ACE, AGT, AGTR1, CYP3A5 генлари тақсимланишини аниқлаш;

СГН бўлган беморларда АГ синдроми ривожланишида ACE, AGT, AGTR1 генлари полиморфизмлари ролини аниқлаш;

буйрак трансплантациясидан сўнг СГН бўлган беморларда +6986G/A CYP3A5 генотипининг такролимус миқдори билан боғлиқлигини аниқлаш;

СГН бўлган беморларда буйрак трансплантациясидан кейин гипергликемия ривожланишининг генетик маркерларини аниқлаш;

буйрак трансплантациясидан сўнг СГН бўлган беморларда АГ ривожланишида ACE, AGT, AGTR1 генлари полиморфизмлари ўрнини аниқлаш;

буйрак трансплантациясидан олдин ва кейин СГН бўлган беморларда энг аҳамиятли генетик маркерларни аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида HLA бўйича VII Workshop (1977 й.) тавсиясига кўра текширилганларнинг уч авлоддаги миллати аниқланган 611 нафар инсонлар олинди. Улардан 258 нафари сурункали гломерулонефритнинг терминал босқичидаги гемодиализ олган беморлар ҳамда назорат гуруҳини қариндошликнинг биринчи бўғини бўйича қариндош бўлган 353 нафар соғломлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида периферик қон ва зардоби молекуляр-генетик тадқиқотлар учун ҳамда такролимус миқдорини аниқлаш учун олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, иммуногенетик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ўзбек популяциясида СГН касалларида ва ушбу патологияга мойиллиги бўлганларда DRB1, DQA1 ва DQB1 HLA генлари ассоциацияси, хавф аллел вариантлари ҳамда уларнинг гаплотипик бирикмалари аниқланган;

илк бор гендер фарқланишга қараб, СҲГ бўлган беморларда DRB1, DQA1 и DQB1 локусларида аллеллар ҳамда II синф HLA генлари гаплотик кўринишлари частотаси ва тавсифидаги фарқланишлар аниқланган;

илк бор ўзбек популяциясида СҲГ бўлган беморларда ИЛ-1 β - 31Т/С, - 511Т/С, +3953 С/Т, ИЛ-2-330Т/Г, ИЛ-6-174С/Г, ИЛ-10 -592С/А, -819С/Т, - 1082Г/А, ИЛ-17А-197Г/А, TNFA-308Г/А ва -238Г/А цитокинлар генларининг полиморфизми аниқланган, сурункали гломерулонефрит бўлган беморлар гуруҳида яллиғланишга хос хусусиятига эга ИЛ-1 - 31Т/С –Т, ИЛ-1 +3953 С/Т - Т,Т/Т, ИЛ-2 -330Т/Г – Г, ИЛ-6 -174С/Г - Г/Г, ИЛ-17А -197Г/А- А, А/А, ФНО-А -308Г/А - А, А/А аллеллари ушбу патологияга мойиллик ривожланиши билан боғлиқлиги исботланган;

илк бор сурункали гломерулонефритли беморларда ангиотензинга айлантирувчи фермент (I/D ACE), ангиотензиноген AGT), I типдаги ангиотензин-II рецептори (-1166А/С AGTR1), цитохром 3А5 (+6986Г/А CYP3A5) генлари полиморфизмлари комплекс аниқланган;

ангиотензинга айлантирувчи фермент (I/D ACE), ангиотензиноген (AGT), I типдаги ангиотензин- II рецептори (-1166А/С AGTR1), цитохром 3А5 (+6986Г/А CYP3A5) генлари полиморфизмлари ўзбек популяциясида СҲГ ривожланиши билан боғлиқ эмаслиги асосланган;

илк бор СҲГ бўлган беморларда АГ синдроми ривожланиши ва унинг даражаси, гендер фарқига мос маркерлари I/D ACE, -235М/Т AGT, -1166А/С AGTR1 генлари полиморфизмларининг ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

илк бор буйрак трансплантациясидан сўнг СҲГ бўлган беморларда +6986Г/А CYP3A5 (GG генотиби +6986А CYP3A5 ташувчиларида қондаги такролимуснинг ўртача концентрацияси +G6986А CYP3A5 GA генотиби эгаларидан ортиқ) генотипининг такролимус концентрацияси билан боғлиқлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ўзбек популяциясида донорлик буйрак реципиентларида СГ ривожланишининг генетик детерминантлари комплекс баҳоланган.

СҲГ бўлган беморларда DRB1, DQA1 ва DQB1 генлари HLAлари ассоциациялари ўрганилди, хавф аллел вариантлари ҳамда уларнинг гаплотипик бирикувлари аниқланган, уларнинг мавжудлиги ушбу турдаги патологияга мойиллиги асосланган;

сурункали гломерулонефрит бўлган беморлар гуруҳида яллиғланишга хос цитокинлар ИЛ-1 - 31Т/С –Т, ИЛ-1 +3953 С/Т - Т,Т/Т, ИЛ-2 -330Т/Г – Г, ИЛ-6 -174С/Г - Г/Г, ИЛ-17А -197Г/А- А, А/А, ФНО-А -308Г/А - А, А/А аллеллари ушбу турдаги патологияга мойиллик ривожланишида аниқланган;

сурункали гломерулонефрит бўлган беморларда ангиотензинга айлантирувчи фермент (I/D ACE), ангиотензиноген (AGT), I типдаги ангиотензин-II рецептори (-1166А/С AGTR1), цитохром 3А5 (+6986Г/А CYP3A5) генлари полиморфизмлари ҳамда гендер фарқланишга қараб уларнинг тақсимланиши аниқланган;

+G6986A CYP3A5 генотипига қараб такролимусни дозалаштириш режимига алоҳида ёндашув бўйича ЭХМ учун дастурий маҳсулот ишлаб чиқилган;

ўзек популяциясида СГН бўлган беморларда посттрансплантацион гипергликемия ривожланиши маркерлари, предикторлари аниқланган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, СГН ва СБП ривожланиши учун хос, СГН ривожланишида иштирок этадиган турли генетик маркерларнинг генотиплари аниқланганлиги, бу эса келгусидаги тадқиқотларни янада ривожлантириш имкониятини беради. Тадқиқот натижалари сурункали гломерулонефрит ва СБП ривожланиши генетик механизмларини синчиклаб аниқлашга ҳисса қўшади, касаллик патогенези молекуляр-генетик асослари ҳамда патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти АГ юқори ва СГН бўлган беморлар гуруҳини аниқлаш учун қўшимча мезонларни ишлаб чиқиш, шунингдек, РААС маркерларини ўрганиш орқали буйрак трансплантациясидан сўнг АГ белгиларини бартараф этиш имконини беради. Буйрак кўчирилгандан сўнг гипергликемия ривожланиши генетик омиллари кўрсатилган, бу эса иммуносупрессив терапиянинг тўғри тактикасини қўллаш ёки калиневрин ингибиторлари конверсиясига асосли ёндашиш имконини беради. Иммуносупрессив терапиянинг самарали стратегияси ҳамда операциягача бўлган даврда препаратни дозалаш режимини танлаш ҳамда асоратларини олдини олиш билан ногиронликни камайтириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали гломерулонефритли беморлар буйрак трансплантациясида реципиентларни олиб бориш тактикасининг асоси сифатида иммуногенетик профилини аниқлаш бўйича илмий тадқиқотлар натижалари асосида:

«Сурункали гломерулонефрит бўлган беморларнинг HLA тизими генетик профили асосида буйрак трансплантациясида иммуносупрессив терапия тактикасини танлаш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 11 июндаги 8н-д/70-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома сурункали гломерулонефрит бўлган беморларни эрта аниқлаш, HLA тизими генетик профили асосида ўз вақтида иммуносупрессив даволаш чора-тадбирларини қўллашга хизмат қилган;

«Буйрак трансплантациясида СҮРЗА5 полиморфизмини ҳисобга олиб, такролимус дозасини оптималлаштириш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 11 июндаги 8н-д/70-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома буйрак трансплантациясида операциягача бўлган даврда СҮРЗА5 полиморфизмини аниқлаш ва ўз вақтида такролимусни дозасини танлашга хизмат қилган;

сурункали гломерулонефритли беморлар буйрак трансплантациясида реципиентларни олиб бориш тактикасининг асоси сифатида иммуногенетик профилини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, акад. В.В. Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази, Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий буйрак трансплантацияси ва нефрология тиббиёт маркази ва Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 30 октябрдаги 8н-з/136-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар сурункали гломерулонефритли беморлар буйрак трансплантациясида асоратларни эрта ташхислаш, шахсга хос даволашва ишлаб чиқилган даволаш чора-тадбирлари натижасида уларни шифоханада даволаниш муддатини қисқартириш орқали иқтисодий самарадорликка эришишга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 7 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 30 та илмий иш, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан 5 таси республика ва 7 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари, шунингдек, тадқиқотнинг объект ва предмети шакллантирилган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгиликлар ва тадқиқотнинг амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини жорий қилиш, чоп этилган ишлар ва диссертация структураси ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Буйрак донори реципиентларида СҮН, СБЕ ва баъзи трансплантациядан кейинги асоратлари шаклланишининг иммуногенетик хусусиятларини замонавий тушунчалари**» деб номланган биринчи бобида сурункали гломерулонефрит этиопатогенезининг

хусусиятлари ҳақидаги замонавий ғоялар таҳлил қилинади. HLA тизими ва унинг гломерулонефрит (ГН) ривожланиши билан боғлиқлиги ҳақида маълумотлар келтирилган. HLA-полиморфизми хусусиятлари баён қилинган. Цитокин генларининг полиморфизми ва уларнинг сурункали гломерулонефрит, вазоактив гормонлар патогенезидаги роли, уларнинг молекуляр генетик хусусиятлари ва тиббий-биологик аҳамияти тасвирланган. Кўчириб ўтказилгандан сўнг гипертензия келиб чиқишида РААСнинг роли таҳлил қилинди. Донор буйрак олувчиларда трансплантациядан кейинги диабетнинг ривожланишида иммуногенетик маркерларнинг роли ўрганилди. Буйрак трансплантациясини қабул қилувчиларда СҮРЗА5 полиморфизмини ўрганиш ва такролимусни даволашга таъсири тасвирланган.

Диссертациянинг «**Текширилган контингентлар тавсифи ва тадқиқотда фойдаланилган усуллар**» деб номланган иккинчи бобда тадқиқотда қўлланилган статистик, клиник-лабораториявий ва генетик тадқиқот усуллари келтирилган. Тадқиқот материаллари тасвирланган ва тавсифланган, натижалар статистик қайта ишланган. Тадқиқот 2010 йилдан 2019 йилгача ЎзР Фанлар Академиясининг Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган. Академик В.В. Воҳидов номидаги РИЖМ, ЎзР РШТЎИМ, ЎзР ФА иммунология ҳузуридаги “De Factum” ИФМ ва “Immunogen Test” ИФМда амбулатор ва стационар даволанишда бўлган беморлар ўрганилди. Жами 611 нафар ўзбек миллатига мансуб кишиларни текширдик. Мазкур тадқиқот учун шахсларни танлашда HLA бўйича VII Workshop (1977 год) тавсиясига кўра, уларнинг уч авлоддаги миллати ҳисобга олинди. Улардан 258 тасига сурункали гломерулонефрит ташхиси белгиланган бўлиб, ХБП терминал босқичи билан асоратланган, гемодиализ оладиган беморлар бўлди. Назорат гуруҳини биринчи авлод қариндошлари бўлган мутлақо соғлом 353 нафар киши ташкил этди. Гуруҳда 63 нафар аёл ва 194 та эркак бўлди, ўртача ёш $36,02 \pm 1,45$ ни ташкил этди. Донорлар орасида 180 нафар эркак ва 173 нафар эркак бўлди, ўртача ёш $42,6 \pm 1,29$ ни ташкил этди.

ЎзР Фанлар Академиясининг Иммунология ва инсон геномикаси институтида генетик тадқиқотлар ўтказилди. Геномик ДНК стандарт туз усули ёрдамида ажратиб олинди. Генотиплаш усули qPCR методидан фойдаланиб амалга оширилди (StratageneM*3005P, AgilentTechnologies, Germany; DT-Prime, ДНК-Технология, Россия). PCR-турлаш усули ёрдамида жами DRB1 генининг 14 та аллели *, - DQA1нинг 8 та аллели* ва - DQB1нинг 12 та аллели аниқланди *. DRB1, DQA1, DQB1 генларини HLA типлаштириш Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Иммунология институтида модификацияланган PCRmSSP (сиквенс-специфик праймерлар билан модификацияланган полимераза занжирли реакция) усулидан фойдаланиб, «HLA – ДНК-ТЕХ» («НПО ДНК-Технология», Москва) тўплами ёрдамида амалга оширилди (Трофимов Д.Ю., 1996). Амплификация маҳсулотларини аниқлаш ва уларнинг узунлик маркерига нисбатан тақсимланиши ультрабинафша нурда (310 нм) электрофорездан кейин 15 дақиқа давомида (оралиғи 3-4 см бўлган) ва этидий бромид билан бўяшда бажарилган.

СҮРЗА5 генининг полиморфизми ЎзР ФАнинг Иммунология ва инсон геномикаси институтида ўрганилди. Тадқиқот 2010 йилдан 2019 йилгача ЎзР Фанлар Академиясининг Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган. Академик В.В. Воҳидов номидаги РИЖМ, ЎзР РШТЎИМ, ЎзР ФА иммунология хузуридаги “De Factum” ИФМ ва “Immunogen Test” ИФМда амбулатор ва стационар даволанишда бўлган беморлар ўрганилган. СҮРЗА5 G6986A полиморфизмини PCR усулидан фойдаланиб, «Такролимус дори воситаси, СҮРЗА5 G6986A» («Генотехнология-Литех», Москва) тўплами ёрдамида турларга ажратилди. Жами 417 нафар ўзбек миллатига мансуб кишиларни текширдик. Мазкур тадқиқот учун шахсларни танлашда уларнинг уч авлоддаги миллати ҳисобга олинди. Улардан 283 тасига сурункали гломерулонефрит ташхиси қўйилган бўлиб, қариндош донордан буйрак кўчирилганча ва кейинги оладиган СПН терминал босқичи билан асоратланган беморлар бўлди. Назорат гуруҳини 134 нафар мутлақо соғлом шахслар ташкил этди.

Такролимус концентрацияси «De Factum Laboratories» НДЦ асосида аниқланди. Қондаги такролимус препаратининг таркиби Siemens Dimension Xpand (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., АКШ), анализаторида автоматлаштирилган усул ёрдамида, ўзига хос Tacrolim реагентлар тўплами ёрдамида амалга оширилди. Ушбу тест ўрганилаётган қон намунасидаги такролимус β-галактозидазанинг фаол бўлмаган қисми билан боғлиқ антитаначалар билан боғланиш учун рақобатлашадиган иммунтаҳлил усулини қўллайди. Усул препаратнинг концентрациясини 1.2-30 нг / мл оралиғида ўлчаш имконини беради.

Иммун жавобнинг 6 та генининг 11 та полиморф участкаси тест синовидан ўтказилди: *ИЛ-1β* (T-31C, C-3953T, T-511C); *ИЛ-2* (T-330G), *ИЛ-6* (C-174G), *ИЛ-10* (C-819, G-1082A), *ИЛ-17A* (G-197A), *TNF* (G-308A). Барча кўрсатилган SNP илгари тасдиқланган ва 1% ёки ундан кўп кичик аллель частотасига эга (NCBI dbSNP database, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/index.html>). Ўрганилган полиморф локусидаги генотипларнинг тарқалиши логистик регрессия таҳлилидан ва Фишер аниқ синовидан фойдаланган ҳолда Харди-Вайнберг мувозанатига мувофиқлигини текшириш орқали ўрганилди. Беморлар ва назорат гуруҳидаги шахсларнинг жинси ва ёши бўйича мослигини ҳисобга олдик. $p < 0,05$ даги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятлиги эътиборга олинди.

Барча кўрсатилган SNP илгари тасдиқланган ва 1% ёки ундан кўп кичик аллель частотасига эга (NCBI dbSNP database, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/index.html>). Ўрганилган полиморф локусидаги генотипларнинг тарқалиши логистик регрессия таҳлилидан ва Фишер аниқ синовидан фойдаланган ҳолда Харди-Вайнберг мувозанатига мувофиқлигини текшириш орқали ўрганилди. Беморлар ва назорат гуруҳидаги шахсларнинг жинси ва ёши бўйича мослигини ҳисобга олдик, $p < 0,05$ даги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли.

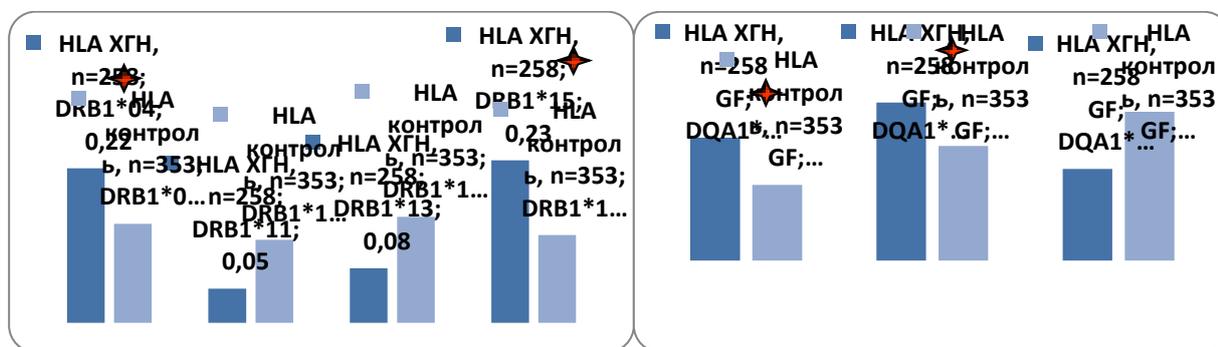
РШТЎИМ жарроҳлик трансплантацияси бўлимида амалга оширилган буйракни кўчирилишидан кейинги беморлар текширилди. Жами 68 нафар 18

ёшдан 59 ёшгача бўлган (ўртача – 32,14±1,23 ёш) ўзбек миллатидаги беморлар текширилди, улардан претрансплантацион диабет бўлмаган 48 таси эркек (70,6%) ва 20 таси (29,4%) аёлда БТси амалга оширилган. Барча беморлар БТдан кейин кальциневрин ингибиторларини ва микофенолат мофетил қабул қилишди. Мазкур тадқиқот учун шахсларни танлашда HLA бўйича VII Workshop (1977 й.) тавсиясига кўра, уларнинг уч авлоддаги миллати ҳисобга олинди. Улардан 12тасида иммунсупрессия стандарт схемасини қабул қилишда глюкоза миқдорининг барқарор ошиши кузатилди. Назорат гуруҳини худди шундай иммуносупрессия муолажаси схемасида қонда глюкоза миқдори ўзгармаган 56 та буйрак донорлигини олувчи ташкил этди.

ҚБни эрталаб, бемор ўтирган ҳолатида (тинч ҳолатга эришиш учун 15 дақиқадан кам бўлмаган вақт ичида мослашишдан кейин), камида 3 марта, систолик ҚБ (СҚБ) ва диастолик ҚБ (ДҚБ) нинг ўртача кўрсаткичини ҳисобга олиб ўлчадик. Гипертензия мезонлари сифатида СҚБ[^]140 мм сим. уст. ва/ёки ДҚБ>90 мм рт. ст., ва/ёки мунтазам антигипертензив дори воситаларини қабул қилишни белгиладик. Гипертензия антигипертензия дори воситаларини қабул қилишда қон босими ҚБ>160/110 мм сим. уст. га тенг бўлганда оғир ҳолатда деб баҳоладик.

Натижаларни баҳолаш ва статистик маълумотларни қайта ишлашни амалга ошириш учун Arlequin 2006дастурий пакетидан фойдаланилди (3.11 версия), Excel, SISASISA9.17®.

Диссертациянинг «Сурункали гломерулонефрит ва СБП бўлган беморларнинг HLA II синфи локуслари бўйича иммуногенетик профили» деб номланган учинчи бобида СГН келтириб чиқарган СБП иммунгенетик детерминацияни аниқлаш мақсадида таҳлил ўтказилган, DRB1, DQA1 ваDQB1 генлари HLA турларга бўлинган. СГН бўлган 258 нафар бемор таҳлилида DRB1 генининг 13 та гуруҳи аниқланди. Ушбу таҳлил намунасида фақат DRB1*18 киритилмаган. DRB1 генининг аллели гуруҳларининг полиморфизмини назорат гуруҳига нисбатан таҳлил қилинганда (N=353) юқорига ва пастга қараб бир қатор HLA II синфининг ўзига хослигининг юзага келиш частотасидаги фарқлари аниқланди.



1-расм. СГН бўлган беморлар умумий гуруҳида DRB1* и DQA1* локусларидаги аҳамиятли аллел вариантлари

Шундай қилиб, ХГН бўлган беморлар гуруҳида назорат гуруҳи билан таққослаганда статистик жиҳатдан HLA-DRB1*04 аллели учраши частотасининг ошиши қайд этилди ($\chi^2=12.899$; OR=1,719; 95% CI: 1.276

>1.719> 2.315; EF=0,092) ва HLA-DRB1*15 ($\chi^2=23,795$; OR=2,105; 95% CI: 1,155 >2,105> 2,85; EF=0,121). Назорат гуруҳи билан таққослаганда HLA-DRB1*11 ($\chi^2=17,675$; OR=0,382; PF=1,499) ва HLA-DRB1*13 ($\chi^2=14,945$; OR=0,476; PF=0,121) Д вариантлари ишончли камроқ турланди, бу эса ушбу аллеларнинг эҳтимолли ҳимоя таъсирини кўрсатади.

СГН бўлган беморларда HLA-DQA1* аллели локуслари тарқалишини таҳлил қилишда DQA1*0102 ($\chi^2=13,17$; OR=1,776; EF=0,08) ва DQA1*0301 ($\chi^2=12,85$; OR=1,508; EF=0,08) аллеллари учун ушбу локусда учраш частотаси ошиши кузатилди. Бундан ташқари, DQA1*0501 ($\chi^2=15,77$; OR=0,549; PF=0,733) варианты назорат гуруҳига қараганда сезиларли камроқ турланди.

DQB1 аллеларини тақсимлаш натижалари 11 та тадқиқ қилинаётган аллелдан 6 таси назорат гуруҳи билан таққослаганда учраш частотасида сезиларли фарқларга эга бўлди. Шундай қилиб, DQB1*0302 ($\chi^2=36,017$; OR=2,805; EF=0,12), DQB1*0305 ($\chi^2=4,698$; OR=4,841; EF=0,01), DQB1*0601 ($\chi^2=4,709$; OR=6,919; EF=0,073) 3та аллель учун ишончли ижобий бирлашиш хос бўлди.

Шу билан бирга DQB1* локусида DQB1*0201 ($\chi^2=5,781$; OR=0,706; PF=0,388) учта аллель учраш частотасининг статистик жиҳатдан сезиларли пасайиши, шунингдек, DQB1*0301 хусусиятлари учун ($\chi^2=41,331$; OR=0,308; PF=1,919), DQB1*0502 ($\chi^2=4,027$; OR=0,464; PF=1,131) частота пасайиши кузатилди.

1- жадвал

СГН бўлган беморларда мойиллик ва қаршилик маркерлари

Гуруҳ	Мойиллик маркерлари	Қаршилик маркерлари
СГН (n=258) / Соғлом донорлар (n=353)	DRB1*04, DRB1*15, DQA1*0102, DQA1*0301, DQB1*0302, DQB1*0305, DQB1*0601	DRB1*11, DRB1*13, DQA1*0501, DQB1*0201, DQB1*0301, DQB1*0502

Сўнг тегишли донорлар билан таққослаганда СГН умумий гуруҳда HLA II синфи генларининг уч локусли гаплотипик бирикмаларини тақсимлашнинг иммунгенетик хусусиятлари ўрганилди.

Тадқиқотнинг ушбу қисмида DRB1, DQA1 ва DQB1 генларини турлаш асосида максимал эҳтимоллик усулида таҳлил қилишда уч локусли гаплотиплар DRB1-DQA1-DQB1 частотаси ҳисобланди. Беморлар гуруҳида текширишда 301 та уч локусли HLA II синфидаги гаплотиплар мавжудлиги эҳтимолида 41 та аниқланди, соғлом қариндош донорларда ушбу таҳлил намунасида 334 та эҳтимоли вариациядан 50 та аниқланди. Беморлар гуруҳида (n=258) Харди-Вайнберг бўйича таҳлил $P \leq 0,05$ қиймати билан кутилган ва кузатилган гетерозиготалик ишончли муҳим кўрсаткичларини аниқлади.

Соғлом донорлар гуруҳидаги барча жуфтликлар учун ($n = 353$) мувозанатсиз боғлиқлик синови юқори даражадаги ишончилиликни кўрсатди. Беморлар гуруҳида учрайдиган барча гаплотиплар орасида кўп ҳолларда учта гаплотиплар кузатилган, улар HLA-DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 ($\chi^2 = 30,226$, $OR \geq 2,619$), HLA-DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02 ($\chi^2 = 25,289$, $OR \geq 2,611$) ва HLA-DRB1*15-DQA1*01:03-DQB1*06:01 ($\chi^2 = 4,805$, $OR \geq 1,774$). Бу, эҳтимол, ўзбек популяциясида СГН ривожланишига ушбу гаплотипли бирикувларнинг таъсир кўрсатаётганлигидан далолат беради. DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:01 гаплотипи учун ҳақиқатдан сезиларли манфий бирикма кузатилди, бу назорат гуруҳига нисбатан $OR \geq 0,058$, $\chi^2 = 14,536$ ва $PF = 15,841$ қийматда 17,1 баравар паст. Кейинроқ, қуйидаги 5 та гаплотиплар учун ҳам манфий бириқиш аниқланди: DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*02:01 $\chi^2 = 4,996$, $OR \geq 0,135$ ва $PF = 6,321$ кўрсаткичи билан HLA-DRB1*09-DQA1*03:01-DQB1*03:03, $\chi^2 = 15,531$, $OR \geq 0,626$ ва $PF = 0,589$ қиймати билан, HLA-DRB1*11-DQA1*05:01-DQB1*03:01, $\chi^2 = 15,923$, $OR \geq 0,380$ ва $PF = 1,523$ кўрсаткичи билан, HLA-DRB1*12-DQA1*05:01-DQB1*03:01, $\chi^2 = 4,117$, $OR \geq 0,337$ ва $PF = 1,939$ қиймати билан, HLA-DRB1*13-DQA1*01:03-DQB1*06:02-8 $\chi^2 = 7,421$, $OR \geq 0,520$ ва $PF = 0,885$ кўрсаткичи билан. Ушбу маълумотлар тақдим этилган гаплотипларнинг юқори химоя қобилиятини кўрсатади. Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар прогрессив СГН фонида СБП ривожланишида HLA-бириккан генетик омилларнинг муҳим аҳамиятини кўрсатади. Шуниси эътиборга лойиқки, муҳим гаплотиплар маркер аллеллари билан ҳам, нейтрал вариантлар билан ҳам ҳосил бўлган, бу аниқ бир гаплотип ген бирикмаларини янада чуқур ва батафсил ўрганиш зарурлигини яна бир бор исботлайди.

Сўнгра СГН бўлган беморларда HLA DRB1, DQA1 ва DQB1 генларининг аллели полиморфизми тасодифий популяция назорати билан таққосланди.

Илгари, HLA II синфининг DRB1, DQA1 ва DQB1 генларининг аллел полиморфизми ва СГН билан оғриган беморларда уларнинг гаплотип бирикмаларини таҳлил қилганда, маълумотларни таққослаш учун назорат гуруҳини 353 та биринчи авлод мутлақо соғлом қариндошлар ташкил этди.

Тадқиқотнинг ушбу қисмида назорат гуруҳи сифатида Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг Иммунология ва инсон геномикаси институти ва Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Иммунология институти томонидан ўтказилган популяцион тадқиқотлар давомида ташкил этилган 109 кишидан иборат ўзбек аҳолисининг назорат гуруҳи таҳлил этилади. Асосий ишчи гуруҳ таркибига, шунингдек, СГН билан касалланган 258 нафар бемор кирди.

DRB1 генининг аллел гуруҳлари полиморфизмини тасодифий назорат гуруҳига нисбатан таҳлил қилганда, юқорига ва пастга йўналган қатор HLA II синф ўзига хослигининг юзага келиш частотасидаги фарқлар ҳам аниқланди.

Аввал айтиб ўтилганидек, соғлом донорларнинг назорат гуруҳи бўлган беморлар гуруҳининг қиёсий таҳлилида DRB1 локуси бўйича тўртта муҳим

вариант қайд этилди: булар ҳимоя воситаси сифатида HLA-DRB1*04 и HLA-DRB1*15 ва мойиллик белгиси сифатида - HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*13.

Тасодифий бошқарув билан таққослаганда, ушбу маркерларни таҳлил қилганда, фақат соғлом шахслар гуруҳида кўпроқ тарқалган иккита муҳим маркер аниқланди ва шунинг учун ҳимоя вариантлари сифатида аниқланди: HLA-DRB1*11 ($\chi^2=9,347$; OR=0,411; PF=1,337) ва HLA-DRB1*13 ($\chi^2=5,544$; OR=0,547; PF=0,7762). HLA-DRB1*04 ва DRB1*15 мойиллик белгиларига келсак, шуни таъкидлаш керакки, статистик жиҳатдан муҳим фарқлар бўлмади, чунки ушбу намунада тасодифий бошқариш билан таққослаганда, ишончлилик тенденцияси кузатилди, яъни Пирсон бўйича коррекциялашда бу рақамлар муҳим аҳамиятга эга бўлмади. Шу тариқа, СГН бўлган беморлар гуруҳида назорат гуруҳи билан таққослаганда HLA-DRB1*04 ($\chi^2=2,288$; OR=1,371; Wald 95% CI: 0.91 >1.372> 2.068; EF=0,059) и HLA-DRB1*15 ($\chi^2=2,89$; OR=1,419; Wald 95% CI: 0.947 >1.42> 2.131; EF=0,0682) аллели учраш частотаси ошгани қайд этилди.

HLA-DQA1* локусида ҳам аллеллар учраши частотасида айрим фарқлар кузатилди, лекин уларнинг бирортаси ишончли эмас.

Аммо назорат гуруҳидаги маълумотлар қариндош донорлар томонидан тақдим этилган маълумотлар (n=353) билан таққослаш натижасида СГНли беморларда DQA1 локуси бўйича касалликка мойил ишончли маркерлар DQA1*0102 и DQA1*0301 ҳамда DQA1*0501 ҳимоя маркери қайд этилди.

DQB1 аллелларидан атиги 4 аллелда рандом назоратга қараганда учраш частотасида ишончли фарқлар кузатилди, қариндош донорлар билан қиёсланганда 6 та ишончли маркерлар аниқланди. Масалан, DQB1*0302 аллеллар учун ижобий ассоциация аниқланди (GF=0,197, назорат гуруҳида эса GF=0,11; $\chi^2=8,267$; OR=1,992; EF=0,098) ва DQB1*0601 (GF=0,085, назорат гуруҳида GF=0,032; $\chi^2=22,295$; OR=2,810; EF=0,055).

2- жадвал

Рандом назорат билан таққослаганда СГН бўлган беморларда мойиллик ва резистентлик аҳамиятли маркерлари

Гуруҳ	Мойиллик маркерлари	Резистентлик маркерлари
СГН (n=258) / Рандом назорат (n=109)	DQB1*0302, DQB1*0601	DRB1*11, DRB1*13, DQB1*0301, DQB1*0502

DQB1* локусида DQB1*0301 аллеллари учраш частотасининг пасайиши статистик аҳамиятли бўлди (GF=0,075, назорат гуруҳида GF=0,165; $\chi^2=13,398$; OR=0,413; PF=1,282) ва DQB1*0502 (GF=0,017, назорат гуруҳида GF=0,091; $\chi^2=22,295$; OR=0,176; PF=4,336).

Сўнгра рандом популяцион назорат билан қиёслаганда СГН бўлган беморларда HLADRB1, DQA1 ваDQB1 гаплотипик бирикувлар тақсимланиши ўрганилди.

Сўнгра биз рандом гуруҳ билан қиёслаганда СГН бўлган беморлар гуруҳида учлокусли гаплотипларнинг статистик таҳлилини амалга оширдик. Тадқиқотларимизда Ewens-Watterson гомозиготаликка тест ўтказилган бўлиб, бу тест нейтрал аллелларни саралаб олиш назариясига асосланган. Натижада гаплотипик (аллел) частоталарнинг саралаб олинган нейтрал тақсимланишида аллеллар (гаплотиплар)и частотасининг жами миқдори (F) диплоидлар учун кузатилган гомозиготаликка тенг. Беморларда II синф 301 та HLA учлокусли гаплотипларидан тадқиқотда 41 таси аниқланган бўлиб, рандом назоратда бу саралаб олишда 221 та эҳтимолий вариациядан 26 таси аниқланди.

Беморлар гуруҳида Харди-Вайнберг бўйича таҳлил натижалари (n=258) кутилаётган ва кузатилаётган гетерозиготаликнинг аҳамиятли кўрсаткичларини аниқлади, уларнинг кўрсаткичлари $P \leq 0,05$ га тенг бўлди.

Рандом гуруҳда Харди-Вайнберг бўйича таҳлил натижалари (n=109) кутилаётган ва кузатилаётган гетерозиготаликнинг аҳамиятли кўрсаткичларини аниқлади, уларнинг кўрсаткичлари $P \leq 0,01$ га тенг бўлди.

СГНли беморларда рандом гуруҳга қиёслаганда энг аҳамиятли II синф HLA учлокусли гаплотиплари. Рандом гуруҳ билан қиёслаганда энг кўп учрайдиган гаплотиплар орасида СГНли беморлар гуруҳида учта турдаги гаплотип кўпроқ учради: булар HLA-DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 ($\chi^2 = 6,181$, $OR \geq 1,824$), HLA-DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02-8 ($\chi^2 = 7,272$, $OR \geq 2,069$) и HLA-DRB1*15-DQA1*01:03-DQB1*06:01 ($\chi^2 = 4,379$, $OR \geq 2,492$). Бу ушбу гаплотипли ассоциацияларнинг ўзбек популяциясида касалликка мойил бўлиши мумкинлигини кўрсатади. DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:01 гаплотип учун ишончли манфий ассоциация қайд этилди, унинг частотаси назорат гуруҳига қараганда 12,8 марта камроқ эди, унинг кўрсаткичлари $OR \geq 0,069$, $\chi^2 = 10,62$ ва $PF = 13,227$ га тенг бўлди. DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*02:01 учун ҳам манфий ассоциация қайд этилди, унинг кўрстакичлари $\chi^2 = 12,942$, $OR \geq 0,059$ ва $PF = 15,599$, HLA-DRB1*11-DQA1*05:01-DQB1*03:01 бўлиб, қийматлари $\chi^2 = 8,012$, $OR \geq 0,418$ ва $PF = 1,315$, HLA-DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*05:02, қийматлари $\chi^2 = 11,99$, $OR \geq 0,136$ ва $PF = 6,137$. Бунда аҳамиятли гаплотиплар ҳам маркерли аллеллар, ҳам нейтрал вариантлар томонидан шакллантирилган, бу эса яна бир карра айнан гаплотип генлар комбинацияларини чуқурроқ ва батафсилроқ ўрганишни тақозо этади.

Шундай қилиб, ўзбек беморлар гуруҳида тасодиқий назорат билан таққослаганда HLA генлари тақсимланишини ўрганиш HLA-DRB1*04, DRB1*15, DQA1*0501, DQB1*0302, DQB1*0601 бир қатор аллел учраш частотасини ишончли ортганини кўрсатди, уларнинг мавжудлигини прогрессив СГН фонида СПН ривожланишининг HLA билан боғлиқ бўлган генетик омиллар сифатида баҳолаш мумкин. Таъкидлаш лозимки, HLA-аллели учрашини мутлақо соғлом қариндош донорлар билан таққослаганда

яна DQA1*0102, DQA1*0301, DQB1*0305 аниқланди. Ўзбек беморлар гуруҳида тасодифий назорат билан таққослаганда HLA гени тарқалиши ўрганилганда жами 2 та аллель HLA DQB1*0302, DQB1*0601 учраш частотасининг ишончли ошиши аниқланди, уларнинг мавжудлигини прогрессив СГН фонида СПН ривожланишининг HLA билан боғлиқ бўлган генетик омиллар сифатида баҳолаш мумкин. Таъкидлаш жоизки, СГН бўлган беморлар гуруҳида HLA-аллели учраш частотаси мутлақо соғлом қариндош донорлар гуруҳи билан таққослаганда яна қўшимча 5 та аллель DRB1*04, DRB1*15, DQA1*0102, DQA1*0301, DQB1*0305 аниқланди. СГН бўлган беморлар гуруҳида тасодифий назорат билан таққослаганда учраш частотаси пасайиши 4 та аллель учун хос бўлди: HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*13, DQB1*03:01, DQB1*05:02, шунингдек, бу беморларни соғлом шахсларнинг назорат гуруҳи (қариндош донорлар) билан таққослаганда қўшимча яна иккита аллель DQA1*0501 ва DQB1*0201 аниқланди. Аниқланган фарқлар тасодифий назорат гуруҳида кичик намуна ҳажми натижаси бўлиши мумкин ва яна бир бор ишончли ва аниқ маълумотларни олиш учун намунадаги миқдорий аҳамиятини кўрсатади. Шундай қилиб, СГН бўлган беморларда соғлом донорлар назорат гуруҳи билан аллели ва гаплотипларнинг қиёсий таҳлилида етти хавfli аллель ва 4 та гаплотип, шунингдек, 6 та химоя маркер ва 5 та гаплотип аниқланди, СГН бўлган беморларда тасодифий назорат гуруҳи билан аллель ва гаплотиплар таққосланганда фақат иккита муҳим хавfli аллель ва учта гаплотип, шунингдек, 4 та химоя маркер ва 4 та гаплотип аниқланди. Қолган муҳим маркерлар учун фақат ишончга нисбатан мойиллик кузатилди, бу эса назорат намунаси сонини ошириш заруратини тасдиқлайди. Олинган натижалар иммунгенетик тадқиқот кўрсаткичларининг қиёсий таҳлилида янада ишончли ва ишонарли маълумотлар олиш учун назорат гуруҳидаги шахслар сонини кўпайтириш зарурлигини яна бир бор кўрсатмоқда.

Сўнг биз СГН бўлган беморларда гендер фарқдан келиб чиқиб, HLA DRB1, DQA1 ва DQB1 аллель полиморфизми генларини ўргандик.

Олинган натижалардан кўриниб турибдики, сурункали гепатит С ва сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган беморларда HLA II синфи генларини тақсимлашда гендер фарқлари мавжуд, бужинс билан боғлиқ ҳолда таҳлил қилиш зарурлигини кўрсатади.

СГН бўлган эркакларда уч локусли HLA II гаплотипларни ўрганишда назорат гуруҳи билан таққослаганда қуйидаги гаплотипик бирикувлар сезиларли кўпроқ кузатилди: DRB1*04/DQA1*0301/DQB1*0302 ($\chi^2=18,112$; OR=2,628; EF=0,116) ва DRB1*15/DQA1*0102/DQB1*0602-08 ($\chi^2=7,529$; OR=1,892; EF=0,071). Шу билан бирга, СГН бўлган эркакларда учрашиш частотаси пасайиши қуйидаги гаплотиплар учун хос бўлди: DRB1*11/DQA1*0501/DQB1*0301 ($\chi^2=7,434$; OR=0,449; PF=1,160), DRB1*13/DQA1*0103/DQB1*0602-08 ($\chi^2=4,008$; OR=0,564; PF=0,742). Сўнгги иккита гаплотипик бирикувлар СГН бўлган беморлар гуруҳи билан таққослаганда назорат гуруҳида сезиларли кўпроқ учради. Уч локусли гаплотипик бирикувлар аёллар гуруҳида учраш частотаси таҳлил қилинганда 5

та муҳим гаплотиплар аниқланди, улардан учта гаплотин ҳимоя самарасига эга эди ва иккита гаплотип сезиларли даражада мойиликка эга бўлишган.

Шундай қилиб, DRB1*04/DQA1*0301/DQB1*0302 гаплотипик бирлик назорат гуруҳига нисбатан СГН бўлган аёллар ва эркаклар гуруҳида ҳам сезиларли кўпроқ ($\chi^2=9,258$; OR=2,499; EF=0,105), шунингдек, бу мойиллик DRB1*15/DQA1*0102/DQB1*0602-08 гаплотипига нисбатан ҳам кузатилди ($\chi^2=22,024$; OR=4,668; EF=0,137). Ҳимоя таъсири DRB1*09/DQA1*0301/DQB1*0303, $\chi^2=3,176$; OR=0,190 кўрсаткичи билан гаплотипида аниқланган; PF=4,131, гаплотип DRB1*11/DQA1*0501/DQB1*0301, ($\chi^2=7,313$; OR=0,258; PF=2,634), шунингдек DRB1*13/DQA1*0103/DQB1*0602-08 гаплотип ($\chi^2=4,502$; OR=0,333; PF=1,882), назорат гуруҳида СГН бўлган беморлар гуруҳига нисбатан кўпроқ учраган.

3- жадвал

СГН бўлган беморларнинг гендерлик фарқи бўйича HLADRB1, DQA1 ва DQB1 генларининг ахамиятли маркерлари

	Умумий гуруҳ, (n=258)	Эркаклар, (n=195)	аёллар, (n=63)
Мойиллик маркерлари	DRB1*04, DRB1*15, DQA1*01:02, DQA1*03:01, DQB1*03:02, DQB1*03:05, DQB1*06:01	DRB1*04, DRB1*15, DQA1*03:01, DQB1*03:02	DRB1*04, DRB1*15, DQA1*01:02, DQB1*03:02
Қаршилик маркерлари	DRB1*11, DRB1*13, DQA1*05:01, DQB1*02:01, DQB1*03:01, DQB1*05:02	DRB1*11, DRB1*13, DQA1*05:01, DQB1*03:01,	DRB1*09 DRB1*11, DRB1*13, DQA1*05:01, DQB1*03:01

Кейинчалик, ўзбек беморлар назорат гуруҳи таҳлилини кенгайтириш мақсадида ва тадқиқотда иштирок этаётган барча донорлар тўлиқ текширилгани ва мутлақо соғлом шахслар эканлигини ҳисобга олиб, соғлом донорлар ва тасодифий назорат гуруҳининг аллел ва гаплотип тарқалишининг таҳлили ўтказилди, назорат гуруҳида (n = 353) ва тасодифий назорат гуруҳида (n = 109) HLA- DRB1, DQA1, DQB1 ген локусларининг учраш частотасини қиёсий таққосладик, бу олдинроқ Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг Иммунология ва инсон геномикаси

институту ва Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Иммунология институтининг (Москва, Россия) биргаликдаги изланишлари натижасида олинган. (Болдарева М.Н.). Олинган маълумотлардан хулоса қилиш мумкинки, олинган маълумотлардан келтирилган икки намуна аллель тақсимотида мос келади, чунки ўрганилаётган локуснинг аллель вариантларининг юзага келиш частотасида деярли сезиларли фарқлар йўқ, соғлом донорлар ва тасодифий назорат гуруҳи иборат назорат гуруҳида уч локусли гаплотип бирикмалар учраш частотаси қиёсий таҳлилида сезиларли даражада муҳим фарқлар аниқланмади. Бу аҳоли назорат гуруҳини кўпайтириш мақсадида намунавий маълумотларни бир-бири билан бирлаштириш мумкинлигини кўрсатади.

Диссертациянинг «Ўзбек популяциясида сурункали гломерулонефритнинг ривожланиши билан цитокин генларининг полиморфик маркерлари бирикувларини ўрганиш», деб номланган тўртинчи бобида иммун жавобнинг 6 та генининг 11 та полиморф участкаси билан боғлиқлигини аниқлаш вазифаси белгиланган: *ИЛ-1 β* (Т-31С, С-3953Т, Т-511С); *ИЛ-2* (Т-330G), *ИЛ-6* (С-174G), *ИЛ-10*(С-819, G-1082A), *ИЛ-17A* (G-197A), *TNF* (G-308A).

4- жадвал

СГН бўлган беморларда интерлейкин ва ўсма некрози омилларининг мойиллик ва қаршилик маркерлари

	Мойиллик маркерлари	Қаршилик маркерлари
ИЛ-1 - 31Т/С	Т	С, С/С
ИЛ-1 -511Т/С	-	-
ИЛ-1 +3953 С/Т	Т,Т/Т	С, С/С
ИЛ-2 -330Т/G	G	Т,Т/Т
ИЛ-6 -174С/G	G/ G	С/ G
ИЛ-10 -592С/А	А, А/А	С
ИЛ-10 -819С/Т	-	-
ИЛ-10 -1082 G/А	-	-
ИЛ-17А -197G/А	А, А/А	G
ФНО-а -238G/А	-	-
ФНО-А -308G/А	А, G/А	G, G/G,

Ушбу бобда тақдим этилган натижалар сурункали гломерулонефрит бўлган беморлар гуруҳида яллиғланишга қарши таъсир кўрсатувчи ушбу патология ривожланишига мойиллик билан боғлиқ бўлган аллеллар аниқланганини кўрсатди (ИЛ-1 - 31Т/С –Т, ИЛ-1 +3953 С/Т - Т,Т/Т, ИЛ-2 - 330Т/G – G, ИЛ-6 -174С/G - G/G, ИЛ-17А -197G/А- А, А/А, ФНО-А -308G/А - А, G/А).

Диссертациянинг «Ўзбек популяциясида сурункали гломерулонефрит ривожланиши билан боғлиқ РААС генлар полиморфизмини аниқлаш» деб номланган бешинчи бобида вазоактив гормонларнинг етита генлари полиморфизмлари бирикиши таҳлили

келтирилган: ACE Alu Ins/Del I/D (rs46446994) ферментга айланувчи ангиотензин, AGT -235M/T (rs699) ангиотензиноген, (-1166A/C AGTR1) биринчи турдаги ангиотензина-II рецептори, сурункали гломерулонефрит шаклланиши ва ривожланиши билан боғлиқ 3A5 (+6986G/A CYP3A5). Тадқиқотнинг дастлабки босқичида вазоактив гормон генларининг полиморф маркерларининг сурункали гломерулонефрит ривожланиши билан муносабатини ўргандик. Назорат гуруҳи ва СГН билан касалланган беморларда /D ACE, AGT M235T, -1166A/C AGTR1 генларининг аллеллар ва генотипларининг тарқалиш частотаси қиёсий таҳлилида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар аниқланмади.

Шундай қилиб, олинган маълумотлар ACE, AGT, AGTR1 вазоактив гормонлари генларининг полиморфизми СГН ривожланиши билан боғлиқ эмас деган хулосага келишга имкон беради, аммо тадқиқотлар шуни кўрсатадики, кейинчалик улар сурункали гломерулонефрит патогенезида муайян роль ўйнайди.

5- жадвал

СГН бўлган беморлар умумий гуруҳида жинси ва ҚБ даражасидан келиб чиқиб РААС аллель ва генотип генлари тақсимланиши бўйича

умумий жадвал

	СГН гуруҳи n=183	СГН эркаклар n=146	СГН аёллар n=37	СГН ҚБ 140/90 - 160/110 n=130	СГН ҚБ юқори 160/110 n=53	СГН эркаклар		СГН аёллар n=37	
						ҚБ 140/90 - 160/110 0 n=105	ҚБ 160/110 n=41 юқори	ҚБ 140/90- 160/110 n=25	ҚБ 160/110 юқори n=12
Мойиллик маркерлари	-	-	-	AGTR1 A1166 C C/C	ACE D /D, AGTM 235T T/T, AGTR1 A1166 C A/C	AGTR1 A1166 C - C/C	ACE D, D /D, AGTR1 A1166 C A/C, C		AGTM23 5TT/T
Қаршилиқ маркерлари	-	-	-	AGTR1 A1166 C A/C	ACEI/I, AGTR1 A1166C A/A		ACEI/I, AGTR1 A1166C A		

CYP3A5 A6986G, rs776746, тақсимланишини аниқлашувчун, назорат гуруҳи сифатида биз 134 нафар ўзбек миллатига мансуб бўлган соғломодамларни текширдик. CYP3A5 бўйича AA генотиби назорат гуруҳидаги ҳолатларнинг

0,75 фоизда, GA генотиби текширилганларнинг 11,94 фоизда ($n = 16$), GG – 87,31 фоизда ($n = 117$), ва A аллель – 6,72 фоизда аниқланди ($n = 18$), G аллель 93,28% ($n=250$) беморда кузатилган. Олинган маълумотларга асосланиб, CYP3A5 (A6986G, rs776746) полиморфик маркировкасининг GA генотипини Ўзбекистон аҳолисида СГН ривожланишига мойилликнинг аҳамиятли белгиси деб хулоса қилиш мумкин. Шунингдек, СГН бўлган беморлар ва назорат гуруҳида *UMOD*- rs4293393 гени полиморф маркерлари аллеллари ва генотиплари тақсимланишини қиёсий таҳлил қилишда назорат гуруҳига нисбатан беморларда С аллель учраш частотасининг статистик жиҳатдан пасайиши белгиланди ($OR = 0,4282$; $95\% CI = 0,285 > 0,4282 > 0,644$; $\chi^2=17,135$). Шу билан бирга назорат гуруҳига нисбатан текширилаётган полиморфизмнинг Т аллели ҳам камайган ($OR = 2,335$; $95\% CI = 1,552 > 2,335 > 3,512$; $\chi^2=17,135$). Назорат гуруҳига нисбатан СГН бўлган беморлар гуруҳида Т аллель ва ТТ генотипининг учраш частотасида юқори даражадаги ишончлилик аниқланди.

Маълумки, ҳозирги кунга келиб уромодулин билан боғлиқ буйрак касалликларига сабаб бўлган *UMOD* генидаги 40 дан ортиқ мутация аниқланган. Ушбу мутацияларнинг аксарияти уромодулин ишлаб чиқаришга таъсир қилади. Ушбу мутациялар оқсил таркибини ўзгартириб, унинг буйрак ҳужайраларидан чиқиб кетишига тўсқинлик қилади. Уромодулиннинг ҳаддан ташқари кўп йиғилиши буйраклардаги ҳужайралар апоптозининг ривожланишига ҳисса қўшади ва уларга зарар етказади.

Тадқиқотдан келиб чиқиб, *UMOD*- rs4293393, унинг Т аллел варианты ва ТТ генотиби касалликка мойил бўлишда муҳим ҳисса қўшиши ва сурункали буйрак етишмовчилиги сурункали гломерулонефрит билан оғриган беморларда муҳим прогноз омили бўлишини тахмин қилиш мумкин.

Диссертациянинг «СНГ бўлган беморларда буйрак кўчирилгандан сўнг РААС ангиотензин бўғини генлари полиморфизми, цитокинлар полиморф генлари ва ГКГС генларининг аҳамияти» деб номланган олтинчи бобда СНГ бўлган беморларда буйрак кўчирилгандан сўнг трансплантацион гипергликемия ривожланишида HLA полиморфизм генлари, цитокин ва РААС кўрсаткичлари натижаси келтирилган. Тадқиқотларимизда такролимусдан фойдаланишда иммуносупрессив муолажа олган беморларнинг 17,64 фоизда буйрак кўчирилгандан сўнг гипергликемия ривожланган. ГГ бўлган ва ГГ бўлмаган гуруҳлар жинси ва ёши, шунингдек иммуносупрессия табиати бўйича фарқ қилмади.

А локусида учраган барча аллеллар орасида глюкоза кўрсаткичлари юқори бўлганлар гуруҳида HLA-A30 аллели кўп учраган ($\chi^2 = 8,791$, $OR \geq 4,200$). Таснифга кўра HLA-A30нинг серологик эквиваленти A19 бўлиб, A29, A30, A31, A32 ва A33 аллеллар гуруҳини ўз ичига олади. Бироқ, A19 гуруҳидаги санаб ўтилган вариантларнинг A30 дан ташқари бирортаси частотада сезиларли фарқларга эга эмас. Бу HLA генларини серологик усулдан кўра киритишнинг молекуляр усулининг аниқ устунлигини кўрсатиши мумкин, чунки молекуляр усул янада аниқ ва ўзига хосдир.

В локусда, глюкоза кўрсаткичлари юқори бўлган реципиентлар гуруҳида аҳамиятли, касалликка мойил маркерли вариантлар қуйидагилар эди: HLA-B27 ($\chi^2= 6,407$, $OR \geq 3,057$, $EF=0,084$), HLA-B42 ($\chi^2= 10,379$, $OR \geq 11,00$, $EF=0,152$), HLA-B44 (B12) ($\chi^2= 3,914$, $OR \geq 4,714$, $EF=0,098$).

I синф HLA гаплотипларининг 27 эҳтимолий вариацияларидан ПТСД бўлган реципиентлар гуруҳида тадқиқотда 16 таси аниқланди, эҳтимолий 116 вариациядан 65 таси аниқланди.

Буйрак кўчирилганидан сўнг беморлар қонида глюкоза миқдорининг ошишига алоқадор бўлган 3 та аҳамиятли гаплотип аниқланди. Буйрак кўчирилганидан сўнг қонда глюкоза миқдори ошган беморлар гуруҳида учраш частотаси $HF=0.125000$ бўлган A30/B42, A30/B27 гаплотипи ҳам аҳамиятли хавф гаплотипи бўлди ($\chi^2= 5,455$, $OR \geq 7,667$, $EF=0,217$), ушбу сараланган гуруҳда маркерланмаган A23 аллели ва B44 хавф аллелидан иборат учинчи, касалликка мойил гаплотип глюкоза миқдори юқори бўлган гуруҳда учраб, буйрак кўчирилган реципиентларнинг назорат гуруҳида учрамади.

6-жадвал

СНГ беморларда буйрак кўчирилгандан сўнг трансплантациядан кейинги гипергликемия ривожланишида HLA, цитокинлар ва РААС генлари тарқалишининг полиморфизми

HLA генлари хавфли маркерлари	Цитокинлар генлари хавфли маркерлари	РААС генлари хавфли маркерлари
HLA A30 (A19), A19, B27, B42, B44 (12) Гаплотиплари A30/B42, A30/B27, A23/B44	ИЛ-1 -511T/C – T, T/T, ИЛ-6 -174C/G – G, G/G	AGT M235 – T, T/T

Шу тариқа, ўтказилган тадқиқотлар буйрак кўчирилган беморларда глюкоза миқдори ошиши ва ПТСД ривожланишида HLA-ассоциацияланган генетик омиллар ўрни юқори эканлигидан далолат беради.

Тирик қариндош донордан буйрак кўчирилган СНГ ва ТСПН бўлган беморларда тадқиқотлар ўтказилди. Маълумки, P-450 3A5 (CYP3A5) цитохроми изоферменти айрим дори воситалар, жумладан, буйрак кўчирилгандан сўнг реципиентларда иммуносупрессия мажбурий протоколига киритилган такролимус метаболизмида муҳим ўрин тутиши мумкин. Ишимизда буйрак кўчирилганидан сўнг реципиентларда такролимус концентрациясини ўргандик. Биз қонда такролимус концентрацияси кўрсаткичларини таҳлил қилдик, уни трансплантациядан сўнг дастлабки 3-4 ой давомида олганмиз. Ҳар бир текширилаётган бемор учун такролимус концентрациясининг ўртача кўрсаткичларини ҳисоб-китоб

қилдик, сўнг олинган барча маълумотлардан битта ўртача қиймат чиқарилди. GG генотиби эгаларида такролимус концентрациясининг ўртача кўрсаткичи 16,12 нг/мл ни ташкил этиб, GA генотиби эгаларида концентрация 2,61 баробар паст бўлиб, 6,16 нг/мл ни ташкил этди. Сўнг конда такролимус концентрацияси кўрсаткичлари таҳлил қилиниб, улар реципиентларда буйрак кўчирилганидан сўнг 1-3 суткада аниқланди. Бундай тадқиқот дастлабки кунларда барча реципиентлар стандарт дозалаштириш режимида - 0,1 мг/кг /сут бўлиши муносабати билан ўтказилди. Ушбу тадқиқотда такролимус концентрациясининг дастлабки қийматлари ҳисоб-китоб қилиниб, барча кўрсаткичларнинг умумий ўрта қиймати чиқарилди. Бу ерда аввалги тадқиқотдаги каби айни манзара кузатилди: GG генотиби эгаларида такролимус концентрациясининг ўртача кўрсаткичи дастлабки уч суткада 18,45 нг/мл ни ташкил этиб, GA генотиби ташувчиларида эса концентрация 3,05 баравар паст бўлиб, 6,04 нг/мл ни ташкил этди. Олинган натижалар такролимус метаболизмининг CYP3A5 6986 генотипига боғлиқлигини кўрсатади.

Шуни кўрсатиш лозимки, 30% ҳолатда CYP3A5 GG полиморфизми генотиби бўлган беморларда токсиклик чегарадан анча ошган, яъни уларда такролимус концентрацияси 30 нг/млдан ошган. Бу вазоконстрикция, гипертензия ва нефротоксиклик каби ҳодисаларга сабаб бўлиши мумкин. Булар GG генотиби эгалари секин таъсир қилувчи метаболизатор эканлигини ҳамда такролимусни дозалаштиришни коррекциялаш лозимлигини кўрсатади.

Сўзсиз, CYP3A5 полиморфизмини генотиплаштириш терапевтик дорили мониторингни истисно этмайди, аммо фармакогенетик тестлар ва такролимусни дозалаштириш режимини танлашга персоналлашган ёндашув такролимус концентрацияси терапевтик диапазон чегараларида бўладиган ва зарарли таъсирга сабаб бўлувчи токсиклик чегарасидан ошмайдиган беморлар сонини кўпайтиради.

Донорлик буйрак олганларда БТгача ва ундан сўнг АБнинг ошиш частотасини ўрганиш натижалари. Буйрак кўчирилган, СГНли жами 169 та бемор натижаларини таҳлил қилдик. Кузатишларимиз буйрак кўчирилишидан аввал ҳамда кейин динамикада ўтказилди. Буйрак кўчиришдан аввалги кузатишлар давомида барча беморларда АБ қайд этилди (100% реципиентлада). 140 билан 160 мм сим. уст. диапазонида бўлган АБда 52,66% ҳолатларда аниқланган, уларнинг 78,65%и эркак бўлса, 21,34%ини аёллар ташкил этган. 160 мм сим.уст. дан юқори бўлган АБ 47,34% ҳолатда қайд этилган бўлса, улардан 85%ини эркаклар ва 15%ини аёллар ташкил этади. Буйрак кўчирилишигача юқори АБ 81,66% эркакларда ва 18,34% аёлларда қайд этилган. Сўнгра биз динамикада АБ борлиги ва ошганлик даражасини БТ операциясидан сўнг кузатдик. Умуман олганда, юқори АБ 31 кишида қайд этилган бўлиб (18,34%), уларнинг 67,74% ини эркаклар, 32,26% ини аёллар ташкил этади. Улардан АБнинг мўътадил ошиши (140-160 мм.сим.уст) БТ кейинги беморларнинг 16,56% ида қайд этилди, уларнинг 67,86%и эркаклар бўлса, 32,14%и аёллар. Шу билан бирга 160

мм.сим.уст.дан юқори АБ атиги 1,77% беморларда қайд этилган бўлиб, уларнинг 66,6%и аёллар бўлса, 33,3%и эркаклар.

АБ тонгда, бемор ўтирган ҳолда (нисбий тинчлик ҳолатига ўтгандан сўнг камида 15 дақиқа ўтиб) камида 3 марта ўлчанди, систолик АБ (САБ) ва диастолик АБ (ДАБ)нинг ўртача қийматлари ҳисобланди. АБ мезонлари куйидагилар: САБ¹⁴⁰ мм сим. уст. ва/ёки ДАБ⁹⁰ мм сим. уст., ва/ёки босимни туширадиган дориларни мунтазам қабул қилиш. Босимни туширадиган дориларни мунтазам қабул қилиб туриб АБ^{160/110} мм сим. уст. дан юқори бўлган ҳолат оғир даража ҳисобланди.

Олинган тадқиқотлар таҳлили кўрсатишича, БТ дан сўнг АБнинг ошиши хавфи ACE Alu Ins/Del I/D (rs46446994) гени полиморфизмларининг D аллели ва D/Dгенотиби учун хос. D/D генотиби БТдан кейин гломерулонефрит бўлган беморларда БТдан кейин АБ ошмаган умумий гуруҳ беморларга қараганда 3,14 марта кўпроқ учради, Пирсон бўйича ишончлик даражаси $\chi^2 \geq 4,654$ ва OR (95% CI) 1.066 >2.34 > 5.136ни ташкил этди.

Олинган жадвалга қараганда, БТдан сўнг АБ ошиши AGT M235T (rs699) гени полиморфизмининг T аллели ва T/T генотиби учун хосдир. Таъкидлаш жоизки, БТдан кейин гломерулонефрит бўлган беморларда T/T генотиби БТдан кейин АБ ошмаган умумий гуруҳ беморларга қараганда 1,74 марта кўпроқ учраган, Пирсон бўйича ишончлик даражаси $\chi^2 \geq 5,185$ ва OR (95% CI) 1.115 >2.434 > 5.312ни ташкил этган.

AGTR1 A1166C (rs5186) гени бир нуклеотидли полиморфизми ассоциациялари ўрганиш натижалари, БТдан сўнг АБ ошиши хавфи ушбу полиморфизм билан боғлиқ эмас, зеро учраш частотасида ишончли фарқланишлар бўлган бирорта аҳамиятли аллель ва генотип аниқланмади. Аммо ушбу полиморфизми аллеллари ва генотипларининг жинсга қараб тарқалиш характерини ўрганиш натижасида аниқландики, бир нуклеотидли AGTR1 A1166C (rs5186) полиморфизмининг CC генотиби БТ кейин юқори АБ ва СГН бўлган эркакларнинг 28,57%ида учради. Демак, асл ижобий ассоциация CC генотиби учун хос ($\chi^2=3,891$; OR=2,847).

Шу тарика, СГН ривожланишида генетик белгилар ва уларнинг роли ўраниш натижалари кўрсатишича, ГКГС аллелларининг аҳамиятли маркерлари ва гаплотиплари аниқланди, бунда локусда бу DRB1*04 ва DRB1*15 аллеллари бўлиб, уларнинг орасида фақат DRB1*04 мумтоз аутоиммун маркер бўлиб, бу эса ушбу касалликнинг кўпомиллиги ҳақидаги фаразни тасдиқлайди. Маълумки, ушбу патологияга асосан йигитлар ва ўрта ёшдаги эркаклар йўлиқади (65%:35%) (А.С.Чиж, 1988). Буни тадқиқотларимиз ҳам тасдиқлайди, шу боис, СГН бўлган беморларимиз гуруҳлари маълумотларини жинсий фарқланишга қараб таҳлил қилдик. Натижада, биз жинсига қараб СГН бўлган беморлар гуруҳида HLA-DRB1-DQA1-DQB1 генларининг учраш частотасида фарқланишларни кўрдик. Аёлларда DRB1*09 кўшимча химоя маркери аниқланиб, у аёлларнинг 4,3%ида учрайди. Цитокинлар генлари полиморф маркерлари таҳлил қилинганда аниқландики, биз ўрганган маркерлардан прояллиғланиш

таъсирга эга ИЛ-1 - 31Т/С –Т, ИЛ-1 +3953 С/Т - Т,Т/Т, ИЛ-2 -330Т/Г – Г, ИЛ-6 -174С/Г - Г/Г, ИЛ-17А -197Г/А- А, А/А, ФНО-А -308Г/А - А, А/А аллеллар сурункали гломерулонефрит бўлган беморлар гуруҳида ушбу патология ривожланиши билан боғлиқ, ўз навбатида, РААС генлари ўрганилганда СГН ривожланиши билан боғлиқ бундай алоқалар аниқланмади. Шунда биз касаллик бошланишида АГ мавжудлиги ва унинг даражасига қараб беморларимизни гуруҳларга ажратдик, кейинчалик жинсига қараб ва АБ даражасига қараб яна гуруҳладик. Бу тадқиқотларимиз РААС генетик маркерларининг АБ даражаси билан боғлиқлиги ҳамда уларнинг гендер фарқланиш билан боғлиқлигини кўрсатди. Сўзсиз, касаллик бошланишига боғлиқ бўлган маркерларни аниқлаш касаллик ривожланишининг патогенетик механизмларини чуқурроқ тушуниш ва унга оид янги фаразларни илгари суриш учун жуда муҳим, аммо шу билан бирга олинган натижалар эҳтимолий асоратларнинг олдини олиш, даволаш ва бартараф этиш бўйича янги концепцияларга йўл очади. Маълумки, СГН аксарият ҳолларда тСПН га олиб келади ва кейинчалик бемор буйрак кўчирилишига муҳтож бўлади. Маълумки, донорлик органнинг реципиент организмига мос бўлишига қарамай, беморлар операциядан сўнг бир умр иммуносупрессив терапия муолажасини олишади. Шу муносабат билан буйрак кўчирилганидан сўнг трансплантат функцияси, шунингдек, унинг яшовчанлиги ва ҳаёт сифатига таъсир қилувчи қатор муаммоларга дуч келишади. Тадқиқотимизда такролимусдан фойдаланиб иммуносупрессив терапия олаётган беморларда посттрансплантацион гипергликемия ривожланишига аҳамият қаратиб, HLA генлар ва цитокинлар генларининг маркерлари, хусусан, ИЛ-1 ва ИЛ-6 являються ПТГГ ривожланиши хавф маркерлари эканлигини аниқладик. Операциягача бўлган даврда ушбу маълумотга га бўлиб, иммуносупрессия чизмаларини коррекциялаш имконига эга бўламиз, ёки эҳтиёткорлик билан такролимусдан циклоспоринга ўта оламиз. Маълумки, такролимус бугунги кунда буйрак кўчирилгандан сўнг иммуносупрессия схемасида қўлланадиган кальциневрин ингибиторлари ичида асосий препаратларидан биридир. Такролимус жигардаги P450 IIIa5 цитохроми тизими орқали, ингичка ичакда алмашиниш эҳтимоли мавжуд. Сафро, сийдик ва нажаз билан аралашиб такролимус экскрецияси 1%дан камроғини ташкил этади. СҮР3А5 генетик полиморфизмитурли одамларда такролимус фармакокинетикаси вариабеллигини тақозо этади. Тадқиқотимизда +6986G/А СҮР3А5 генотипига қараб, такролимус концентрациясига алоқадорлигини таҳлил қилдик, СҮР3А5*3/*3 генотипли беморлар (СҮР3А5*1га қараганда) қонида етарли миқдорга эришиш учун такролимуснинг камроқ дозалари лозим бўлади.

Артериал гипертензия терминал сурункали буйрак етишмовчилигида 100 % ҳолатда кузатилади. Буйрак кўчирилганидан сўнг назорат қилинмайдиган артериал гипертензия мавжудлиги беморлар учун прогнозни ёмонлаштирувчи ҳал қилувчи омил саналади. Буйрак кўчирилгандан кейинги даврда яна бир нохуш ҳолат АБ бўлиб, ҳаммамизга маълумки,

буйрак ахволи ва артериал босим ўртасидаги алоқа жуда мураккаб. Шу тариха ёпиқ доира ҳосил бўладики, бунда буйраклар бир вақтнинг ўзида ҳам АБ сабабчиси, ҳам нишон-орган бўлиб қолади, чунки АГ нефроангиосклероз ривожланишини келтириб чиқариши мумкин.

Албатта, касаллик ривожланиши, кечиши ва якунига генетик омиллар катта таъсир кўрсатади. Маълумки, мураккаб патологиялар ривожланишига олиб келадиган битта ягона генетик маркер мавжуд эмас, аммо, касаллик ривожланиши патогенетик механизмлари ҳақидаги мавжуд қарашларга кўра, генлар гуруҳи, яъни номзод генлар гуруҳини кўрсатиш мумкинки, уларнинг маҳсулотлари бевосита ёки билвосита ушбу патология ривожланишига олиб келиши мумкин.

ХУЛОСА

1. Ўзбек популяцияси вакилларида HLA-DRB1*04 ва HLA-DRB1*15, DQA1*0102 ва DQA1*0301, DQB1*0302 ва DQB1*0305, DQB1*0601 аллелларининг СГН ва ТСПН га мойиллик билан боғлиқлиги, HLA-DRB1*11 ва HLA-DRB1*13, DQA1*0501, DQB1*0201, DQB1*0301 ва DQB1*0502 аллелларининг ушбу касалликка чидамлилиги аниқланди.

2. СГН ва ТСПН га мойиллик билан боғлиқ тўртта энг кўп учрайдиган гаплотиплар HLA-DRB1-DQA1-DQB1, HLA-DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02, HLA-DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02 ва HLA-DRB1*15-DQA1*01:03-DQB1*06:01 аниқланиб, олтига гаплотип DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*02:01, DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:01, HLA-DRB1*09-DQA1*03:01-DQB1*03:03, HLA-DRB1*11-DQA1*05:01-DQB1*03:01, HLA-DRB1*12-DQA1*05:01-DQB1*03:01 ва HLA-DRB1*13-DQA1*01:03-DQB1*06:02-8ларнинг улар билан боғлиқ эмаслиги аниқланди.

3. СГН бўлган беморларда жинсига қараб HLA-DRB1-DQA1-DQB1 генлари частотаси ўртасидаги фарқлар аниқланди. Аёлларнинг 4,3%ида учрайдиган DRB1*09 қўшимча протекторли маркер аниқланган.

4. Сурункали гломерулонефрит бўлган беморларда прояллиғланиш таъсирга эга ИЛ-1 - 31Т/С –Т, ИЛ-1 +3953 С/Т - Т,Т/Т, ИЛ-2 -330Т/Г – Г, ИЛ-6 -174С/Г - Г/Г, ИЛ-17А -197Г/А- А, А/А, ФНО-А -308Г/А - А, А/А аллелларининг ушбу патология ривожланишига мойиллиги билан боғлиқ.

5. Сурункали буйрак етишмовчилиги билан бирга СГН шаклланиши хавфининг генетик омилларига +6986 А СҮР3А5 (OR=2,253), +6986 ГА СҮР3А5 (OR=2,377) ва *UMOD*- rs4293393Т (OR=2,335), *UMOD*- rs4293393ТТ (OR=1,917) киради.

6. 140/90 дан 160/110 мм сим. уст. гача АБ бўлган СГНли беморларда 1-тип рецепторларининг С/С генотипининг ангиотензин II -1166А/С AGTR1 га боғлиқлиги аниқланди, 1-тип рецепторларининг А/С генотипи генларининг ангиотензин II -1166А/С AGTR1га резистентлиги аниқланди.

7. АБ 160/110 мм сим. уст. дан юқори, СГН бўлган беморларда ACE Alu-Ins/Del (rs46446994)- D/D, AGT M235T (rs699) – Т/Т генлари учун ижбий ассоциация аниқланди, А/А генотипи ACE Alu-Ins/Del (rs46446994) - I/I и - 1166А/С AGTR1 генлар учун резистентлик аниқланди.

8. АБ 140/90 билан 160/110 мм сим. уст. ўртасида бўлган СГНли беморларда 1-тип рецепторлари генининг С/С генотиби учун ангиотензин II - 1166А/С AGTR1га ижобий ассоциация аниқланди, АБ 160/110 мм сим. уст. дан юқори бўлган СГНли эркаклар учун эса А/С генотипининг ACE AluIns/Del - D/D и -1166 А/С AGTR1 генлари хос.

9. АБ 160/110 мм сим. уст. дан юқори бўлган СГНли аёллар учун эса Т/Тгенотиби AGT M235T (rs699) гени учун ижобий ассоциация аниқланди.

10. Буйрак кўчириб ўтказилгандан сўнг такролимус кўллаб иммуносупрессив терапия олган СГНли беморларнинг 17,64% ида посттрансплантация гипергликемия ривожланди.

11. СГНли беморларда қариндош донорлик буйрак трансплантацияси амалга оширилганан кейинги посттрансплантация гипергликемия ривожланишининг хавф маркерларига HLA A30(A19), B27, B42, B44 (B12) ва A30/B42, A30/B27, A23/B44 гаплотиплари киради.

12. +G6986A CYP3A5 генининг GG генотиби эгаларида қонда такролимус ўртача концентрацияси 18,45 нг/мл ни ташкил этиб, GA +G6986A CYP3A5генотиби эгаларида унинг концентрацияси 3,05 баробар пастроқ эди, бу эса ушбу препаратни дозалаштириш режимини коррективровка қилиш лозимлигини кўрсатди.

13. Буйрак кўчирилганидан сўнг СГНли бўлган беморларда АБнинг ошиши 18,34% ҳолатда қайд этилган: улардан 67, 74%и эркакларда, ва 33,3%и аёлларда аниқланган.

14. АЮ 160/110 мм сим. уст.дан юқори бўлган СГНли беморларда ACE Alu Ins/Del (rs46446994)- D/D, AGT M235T (rs699) – Т/Т генлари учун ижобий ассоциация аниқланди ва А/А генотиби ACE AluIns/Del (rs46446994)- I/I и -1166А/С AGTR1учун манфий ассоциация қайд этилди.

15. СГН ривожланиши билан боғлиқ бўлган энг аҳамиятли маркерлар - HLA A30(A19), B27, B42, B44 (B12), ИЛ-1 -511Т/Т, ИЛ-6 -174 G/G, AGT M235T – Т/Т - гипергликемия ривожланишида ва АГ ривожланиши учун хос ACE Alu Ins/Del - D/D, AGT M235T – Т/Т, AGTR1 A1166C –С/С генлар полиморфизмлари асосида буйрак трансплантациясидан кейин беморларни бошқаришда индивидуал ёндашиш мумкин.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ
ЧЕЛОВЕКА**

ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА

РУЗИБАКИЕВА МАЛИКА РУСЛАНОВНА

**ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ,
КАК ОСНОВА ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ РЕЦИПИЕНТОВ
ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ**

**14.00.36 - Аллергология и иммунология
14.00.20 – Медицинская генетика**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2020

Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2019.4.DSc/Tib175

Диссертация выполнена в Институте иммунологии и геномики человека.

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

Научный консультант:	Арипова Тамарахон Уктамовна доктор медицинских наук, профессор, академик
Официальные оппоненты:	Мухамедов Рустам Султанович доктор биологических наук, профессор Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич доктор медицинских наук Нестеренко Игорь Викторович (Россия) доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	«ГНЦ Институт иммунологии» ФГБУ, Россия

Защита состоится «__» _____ 2020 г. в ____ часов на заседании разового Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул. акад. Я. Гуляма, 74. Тел./факс: (+99871) 233-08-55; e-mail: immunologiya@qip.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за № ...). (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул. акад. Я. Гуляма, 74. Тел./факс: (+99871) 233-08-55.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2020 года).

А.А.Исмаилова

Заместитель председателя научного совета
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

З.С. Камалов

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

У.П.Набиева

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Хронический гломерулонефрит (ХГН) - наиболее распространенный вид заболевания почек, имеющий медицинское и социальное значение в мире и характеризующийся высокой инвалидизацией. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...число пациентов с хроническим заболеванием почек увеличивается. Его быстрое развитие обычно приводит к хронической почечной недостаточности, что приводит к программному гемодиализу или трансплантации почки». В экономически развивающихся странах количество пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности увеличивается с каждым годом. Несмотря на то, что был достигнут значительный прогресс в повышении качества выживаемости трансплантата за счет использования более эффективных методов иммуносупрессии, дисфункция трансплантированной почки остается серьезной проблемой, которая является одной из наиболее актуальных проблем, стоящих перед специалистами данной сферы.

В мире особое внимание уделяется исследованиям, направленным на выявление генов комплекса HLA - генетических факторов, определяющих силу и направленность иммунного ответа при возникновении и развитии ХГН. В этом направлении разными группами исследователей получены разнонаправленные результаты о вкладе отдельных полиморфизмов генов цитокинов в патогенез хронического гломерулонефрита. Также важная роль в процессе формирования хронического гломерулонефрита отводится генам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Значение генов кандидатов РААС заключается в регуляции внутрипочечной гемодинамики, пролиферации мезангиальных клеток, влиянии на скорость развития нефросклероза и хронической почечной недостаточности. В настоящее время важно разработать современные подходы, направленные на выявление маркеров ранней диагностики отторжения трансплантированной почки, повысить уровень оказания медицинской помощи, усовершенствовать подходы к выбору молекулярно-генетических методов диагностики и лечения. Развитие медицинского сектора страны, разработка медицинской системы, снижение осложнений хронической болезни почек «... эффективность медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, повышение качества и популярности, а также формирование системы медицинской стандартизации, за счет внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей патронажных служб и диспансеров, поддерживая здоровый образ жизни и профилактику заболеваний...», эти задачи позволяют снизить инвалидность и смертность пациентов с хроническим гломерулонефритом за счет использования современных технологий в их ведении после трансплантации почки.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП–4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП–4985 «О мерах по даль-

нейшему совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 16 марта 2017 года, №УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно–правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики - VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации¹. Научные исследования, направленные на разработку критериев предотвращения развития возможных осложнений, связанных с трансплантацией почек, проводятся в ведущих мировых научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе: Department of Nephrology, Minneapolis Medical Research Foundation, Minneapolis, MN, USA² Department of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA³ Department of Experimental and Clinical Pharmacology, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA⁴ Department of Medicine, Hennepin County Medical Center, Minneapolis, MN, USA, Universitair Ziekenhuis Leuven Leuven, Belgium, Hôpital Universitaire Necker Paris, France, Service de Néphrologie-Transplantation Adultes, Department of Pharmaceutical Sciences and Interdepartmental Research Center of Pharmacology and Pharmacogenomics-CRIF, Università del Piemonte Orientale 'A. Avogadro', Novara, Italy. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», Белгородский государственный университет, Российская медицинская академия последиplomного образования (Российская Федерация), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П.Павлова (Российская Федерация), Научно-исследовательский Институт фундаментальной и клинической иммунологии (Российская Федерация), Государственный научный центр института иммунологии (Российская Федерация), Институт иммунологии и геномики человека (Узбекистан).

На основании научных исследований, направленных на определение клиничко-иммунологических аспектов и иммуногенетического профиля пациентов с хроническим гломерулонефритом в результате трансплантации почки, был получен ряд результатов, в том числе: результаты исследований о глобальном распределении HLA-генов могут помочь в определении и изучении характера миграции человека и пролить свет на то, как влияли различные волны эпидемий и другие патогенные воздействия на различные мировые популяции (Genetics and peopling history, University of Geneva, Geneva, Швейцария); обнаружены генетические маркеры, лежащие в основе патогенеза

¹Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации

нефросклероза, и индуцируемые ими как иммунные, так и неиммунные механизмы (НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, Россия); изучение связи генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с ХГН показали значительный вклад данной системы в развитие патологии. (University of Göteborg, Göteborg, Швеция); доказано, что артериальная гипертензия после трансплантации почки является достаточно распространенной проблемой (Hennepin County Medical Center, Minneapolis, США); прогрессирующая дисфункция в пересаженной почке может также способствовать повышению артериального давления через нарушение удержания натрия и воды. Некоторые из процессов, которые могут привести к ухудшению функции трансплантата включают нефротоксичность ингибитора кальциневрина, тромботическую микроангиопатию, хроническое опосредованное антителами отторжение, рецидивирующее первичное заболевание почек или гломерулонефрит *denovo* (University of Alabama at Birmingham, США); выявлено, что большинство иммунодепрессантов, используемых после трансплантации органов, обладает диабетогенным свойством и снижает функцию β -клеток, вызывая центральную и периферическую резистентность тканей к инсулину (Институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Россия); имеются данные по оценке влияния полиморфизма CYP3A5 6986A>G на дозированную концентрацию такролимуса с минимальной дозой у пациентов, перенесших пересадку почки (Università del Piemonte Orientale 'A. Avogadro', Италия.).

В мире проводятся исследования по приоритетным направлениям для определения иммуногенетического профиля реципиентов при трансплантации почки пациентам с хроническим гломерулонефритом и тактики иммуносупрессивной терапии, генетическим факторам, важную роль в развитии ХГН играют цитокины, также важная роль в процессе формирования хронического гломерулонефрита отводится и генам РААС, которая заключается в регуляции внутрипочечной гемодинамики, пролиферации мезангиальных клеток, влиянии на скорость развития гломерулосклероза.

Степень изученности проблемы. По данным мировой статистики и литературы сегодня в мире идет увеличение числа больных с хронической болезнью почек (ХБП) (Danovich G. et al., 2017, Delmonico F. Et al. 2018). Лечение терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) заключается в проведении программного гемодиализа (ПГД), но одним из наиболее эффективных методов заместительной почечной терапии является трансплантация почки. (Тареева В. с соавт. 1988, Томилина Н.А. с соавт. 1994, Шумаков В.И. с соавт. 2007, Готье С.В. с соавт. 2015 Danovich G. et al., 2017.).

На сегодняшний день, патогенетические механизмы формирования хронического гломерулонефрита до конца не изучены, так как они носят достаточно сложный, смешанный характер, поэтому данная проблема требует более глубокого и детального исследования (Couser WG. 2016). Как известно, в основе патогенетического механизма развития и прогрессирования ХГН лежат два основных механизма развития гломерулонефрита: иммунокомплексный и антительный (Шестаков А.Е. 2006, BirckR, 2016). В настоящее время

достаточно исследований о том, что Главный комплекс гистосовместимости человека играет ведущую роль в регуляции силы и направленности иммунного ответа. Как известно, сила иммунного ответа на антигены контролируется рядом генетических систем, которые влияют, как сочетано, так и по отдельности. Главный комплекс гистосовместимости (МНС) является одним из наиболее полиморфных участков в геноме человека (Хаитов Р.М., и др, 2017; Erlich R.L. et al. 2011, Robinson J, 2015). Многолетние исследования показали наличие рискованных ассоциаций и в HLA класса I и HLA класса II (Robson, K.J. 2018). GWAS исследования, проведенные за последние 10 лет идентифицировали несколько локусов восприимчивости, из которых область HLA показала самый сильный сигнал (Feehally, J, 2010, Gharavi, A. G. et al. 2011), причем HLA-DQ особенно важен.

На мировом уровне ведутся постоянные научные исследования в области иммуногенетики, для объединения и обмена информацией, создана единая база данных IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system® <http://www.imgt.org> (Lefranc M-P 2014).

В Узбекистане Даминовым Б.Т. 1999г. было проведено исследование роли полиморфизма антигенов HLA I класса у больных с гломерулонефритом. Также, Жалекеева П.А., провела клинико-генетический анализ гломерулонефрита у детей в Каракалпакской популяции, где была выявлена связь между ГН и генетическими маркерами Hr 2-2 фенотипа гаплоглобина и Ср фракции церулоплазмينا. Принимая во внимание явление популяционной рестрикции и малочисленные исследования в данной области в Узбекистане, весьма актуальным является проведение дальнейших исследований, направленных на изучение патогенетических основ развития хронического гломерулонефрита. В последние десятилетия достигнут прогресс в терапии ХГН, однако в большом проценте случаев не удается добиться стойкой ремиссии заболевания, замедлить темпы его прогрессирования в терминальную стадию ХПН. В ряде случаев единственным методом лечения пациента с ХПН может быть только трансплантация почки.

Учитывая вышесказанное, изучение иммуногенетических основ развития ХГН, а также связанных с ними осложнений после трансплантации почки является актуальным и важным для практической медицины.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с основным направлением научных исследований Института иммунологии и геномики человека, ФА-А11-Т054. Механизмы иммунологических нарушений нефропатий различного генеза с антифосфолипидным синдромом (АФС) (2012-2014 гг.).

Целью исследования является изучить иммуногенетический профиль больных хроническим гломерулонефритом, как основу тактики ведения реципиентов при трансплантации почки.

Задачи исследования:

изучить характер распределения генов главного комплекса гистосовместимости HLA II класса у больных хроническим гломерулонефритом, у здо-

ровых родственных доноров и в популяционном контроле;

изучить взаимосвязь полиморфизма генов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО-А с ХГН в узбекской популяции;

изучить распределение полиморфизма генов ACE, AGT, AGTR1, CYP3A5 у больных хроническим гломерулонефритом и в популяционном контроле;

определить роль полиморфизмов генов ACE, AGT, AGTR1 в развитии АГ у больных ХГН;

выявить взаимосвязь генотипа +6986G/ACYP3A5 с концентрацией такролимуса у больных ХГН после трансплантации почки;

установить генетические маркеры развития посттрансплантационной гипергликемии у больных ХГН;

определить роль полиморфизмов генов ACE, AGT, AGTR1 в развитии АГ у больных ХГН после трансплантации почки;

выявить наиболее значимые маркеры генов у больных ХГН до и после трансплантации почки.

Объектом исследования явились 611 человек узбекской национальности. При отборе лиц для настоящего исследования учитывалась их национальная принадлежность в трех поколениях, согласно рекомендации VII Workshop по HLA (1977 год). Из них 258 человек были с диагнозом хронический гломерулонефрит, осложненный ХПН терминальной стадии, находящиеся на гемодиализе. Контрольную группу составили 353 практически здоровых лиц.

Предметом исследования явилась плазма и сыворотка венозной крови пациентов для проведения молекулярно-генетических исследований и определения уровня концентрации такролимуса.

Методы исследования. В исследовании использовались методы общеклинических, иммуногенетических, молекулярно-генетических и статистических исследований.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые у больных с ХГН изучена ассоциация HLA генов DRB1, DQA1 и DQB1 в узбекской популяции, выявлены рискованные аллельные варианты и их гаплотипические сочетания, наличие которых может говорить о предрасположенности к данной форме патологии.

впервые продемонстрированы различия в частоте и характере встречаемости аллелей, а также гаплотипических сочетаний генов HLAII класса, локусов DRB1, DQA1 и DQB1 у больных ХГН в зависимости от гендерных различий.

впервые комплексно изучен полиморфизм генов цитокинов ИЛ-1 β - 31T/C, -511T/C, +3953 C/T, ИЛ-2 -330T/G, ИЛ-6 -174C/G, ИЛ-10 -592C/A, -819C/T, -1082G/A, ИЛ-17A -197G/A, TNFA -308G/A и -238G/A у больных с ХГН в узбекской популяции. Выявлено, что аллели с провоспалительными эффектами ИЛ-1 - 31T/C -T, ИЛ-1 +3953 C/T - T,T/T, ИЛ-2 -330T/G - G, ИЛ-6 -174C/G - G/G, ИЛ-17A -197G/A- A, A/A, ФНО-А -308G/A - A, G/A в группе

больных хроническим гломерулонефритом связаны с предрасположенностью к развитию данной патологии и играют роль в патогенезе ее развития.

впервые комплексно изучен полиморфизм генов ангиотензин-превращающего фермента (I/D ACE), ангиотензиногена (AGT), рецептора ангиотензина- II первого типа (-1166A/C AGTR1), цитохрома 3A5 (+6986G/ACYP3A5) у больных хроническим гломерулонефритом, а также их распределение в зависимости от гендерных различий.

установлено, что полиморфизм генов ангиотензин-превращающего фермента (I/D ACE), ангиотензиногена (AGT), рецептора ангиотензина- II первого типа (-1166A/C AGTR1) не ассоциирован с развитием ХГН в узбекской популяции,

выявлена роль полиморфизмов генов I/D ACE, -235M/TAGT, -1166A/C AGTR1 в развитии АГ у больных ХГН, маркеры, дифференцированные в зависимости от степени выраженности АГ, а также в зависимости от пола.

впервые выявлена взаимосвязь генотипа + G6986A CYP3A5 с концентрацией такролимуса у больных ХГН после трансплантации почки. У носителей + G6986A CYP3A5 генотипа GG средняя концентрация такролимуса в крови больше, чем у носителей +G6986A CYP3A5 GA генотипа;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

проведена комплексная оценка генетических детерминант развития ХГ у реципиентов донорской почки в узбекской популяции;

у больных с ХГН изучена ассоциация HLA генов DRB1, DQA1 и DQB1 в узбекской популяции, выявлены рискованные аллельные варианты и их гаплотипические сочетания, наличие которых может говорить о предрасположенности к данной форме патологии;

выявлено, что аллели с провоспалительными эффектами ИЛ-1 - 31T/C – T, ИЛ-1 +3953 C/T - T, T/T, ИЛ-2 -330T/G – G, ИЛ-6 -174C/G - G/G, ИЛ-17A-197G/A- A, A/A, ФНО-А -308G/A - A, A/A в группе больных хроническим гломерулонефритом связаны с предрасположенностью к развитию данной патологии и играют роль в патогенезе ее развития;

изучен полиморфизм генов ангиотензин-превращающего фермента (I/D ACE), ангиотензиногена (AGT), рецептора ангиотензина-II первого типа (-1166 A/C AGTR1), цитохрома 3A5 (+6986G/A CYP3A5) у больных хроническим гломерулонефритом, а также их распределение в зависимости от гендерных различий;

разработан программный продукт для ЭВМ для персонализированного подхода к режиму дозирования такролимуса в зависимости от генотипа +G6986A CYP3A5.

выявлены генетические маркеры, предикторы развития посттрансплантационной гипергликемии у больных ХГН в узбекской популяции.

Достоверность результатов исследования основывается на подходах и методах, применяемых в исследовании, соответствии теоретических данных с полученными результатами, методологической правильности проведенных исследований, достаточности количества пациентов, обработки с использованием методов статистического обследования, а также сопоставимости ре-

зультатов исследования с международными и местными данными, утверждение выводов и полученных результатов соответствующими организациями.

Научное и практическое значение результатов исследования. Научная ценность результатов исследования заключается в определении генотипов различных генетических маркеров, участвующих в развитии ХГН, специфичных для развития ХГН и ХБП в исследуемой популяции, что послужит основой для проведения последующих более углубленных исследований. Полученные результаты исследований вносят вклад в детализированное понимание генетических механизмов развития хронического гломерулонефрита и ХБП, помогают сформировать более полное представление о молекулярно-генетических основах патогенеза заболевания.

Результаты проведенного исследования позволяют разработать дополнительные критерии для выделения групп больных ХГН с повышенным риском АГ, а также при помощи исследования маркеров РААС предотвратить симптомы АГ после трансплантации почки. Выделены генетические факторы риска развития гипергликемии после трансплантации почки, что позволяет выбирать правильную тактику иммуносупрессивной терапии, либо обоснованно подходить к конверсии ингибиторов калиневроина. Показана необходимость генетического тестирования больных ХГН с целью выбора эффективной стратегии иммуносупрессивной терапии и выбора режима дозирования препарата в дооперационном периоде.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов научного исследования по изучению иммуногенетического профиля больных хроническим гломерулонефритом, как основы тактики ведения реципиентов при трансплантации почки:

утверждены методические рекомендации “Выбор тактики иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки на основании генетического профиля HLA системы больных хроническим гломерулонефритом” (заключение Министерства здравоохранения № 8н-д/70 от 11 июня 2020 года). Внедрение научных результатов послужило отбору оптимальных методов ранней диагностики и своевременного выбора тактики иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки;

утверждены методические рекомендации «Оптимизация дозирования такролимуса с учетом полиморфизма CYP3A5 при трансплантации почки» (заключение Министерства здравоохранения № 8н-д/70 от 11 июня 2020 года). Данные методические рекомендации позволили разработать дифференцированную диагностику с целью выбора эффективной стратегии иммуносупрессивной терапии и выбора режима дозирования такролимуса в дооперационном периоде;

полученные научные результаты внедрены в практическое здравоохранение и используется в работе отделения хирургии и трансплантации почки РСНПМЦХ им. акад. В.В. Вахидова, отделения трансплантологии РСНЦЭМП, РСНПМЦН и ТП (заключение Министерства здравоохранения № 8н-д/70 от 11 июня 2020 года). Внедренные результаты позволили повысить качество медицинской помощи, избежать побочных эффектов и осложнений, связан-

ных с иммуносупрессивной терапией, выбрать тактику и режим дозирования такролимуса на этапе подготовки к трансплантации, снизить процент осложнений, улучшить качество жизни пациентов, добиться экономической эффективности за счет снижения продолжительности госпитализации, используя новые методы ранней диагностики и лечения.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены, в частности на 7 международных и 1 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 30 научных работ, из них 12 журнальных статей, в том числе 5 - в республиканских и 7 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций,

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, резюме, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическую медицину, по опубликованным работам и по структуре диссертации.

В первой главе «**Современные представления иммуногенетических особенностей формирования ХГН, ХПН и некоторых посттрансплантационных осложнений у реципиентов донорской почки**» диссертации проанализированы современные представления об особенностях этиопатогенеза развития хронического гломерулонефрита. Представлены данные о системе HLA и ассоциации с развитием гломерулонефрита (ГН). Описаны особенности HLA-полиморфизма. Описан полиморфизм генов цитокинов и их роль в патогенезе хронического гломерулонефрита, гены и продукты РААС, их молекулярно-генетическая характеристика и медико-биологическая значимость. Проанализирована роль РААС в возникновение гипертонии после трансплантации. Исследована роль иммуногенетических маркеров в развитии посттрансплантационного диабета у реципиентов донорской почки. Описаны данные по изучению полиморфизма CYP3A5 у реципиентов почечного трансплантата и влияние на лечение такролимусом.

Во второй главе «**Характеристика обследованного контингента и использованных методов исследований**» диссертации представлены статистические, клинико-лабораторные и генетические методы исследования, которые были использованы в работе. Описан и охарактеризован материал ис-

следования, представлена статистическая обработка результатов. Исследование выполнено в Институте Иммунологии и геномики человека АН РУз в период с 2010 по 2019 г.г. Набор пациентов, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении, осуществлялся на базе Института иммунологии АН РУз, РСЦХ им. акад. В.В.Вахидова, РНЦЭМП МЗ РУз, НДЦ “DeFactum” и НДЦ “ImmunogenTest”. Всего было обследовано 611 человек узбекской национальности. При отборе лиц для настоящего исследования учитывалась их национальная принадлежность в трех поколениях согласно рекомендации VII Workshop по HLA (1977 год). Из них 258 человек были с диагнозом хронический гломерулонефрит, осложненный ХПН терминальной стадии, находящиеся на гемодиализе. Контрольную группу составили 353 практически здоровых лиц, являющиеся потенциальными донорами почки. В группе больных было 63 женщины и 194 мужчины, средний возраст составил $36,02 \pm 1,45$. Среди доноров было 180 мужчин и 173 женщины, средний возраст составил $42,6 \pm 1,29$.

Генетические исследования проводились в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз. Выделение геномной ДНК проводилось стандартным солевым методом. Метод генотипирования был проведен с использованием метода qPCR (StratageneM*3005P, Agilent Technologies, Germany; DT-Prime, ДНК-Технология, Россия). Всего методом PCR-типирования идентифицировались 14 аллелей гена DRB1*, 8 аллелей - DQA1* и 12 аллелей - DQB1*. HLA типирование генов DRB1, DQA1, DQB1 проводили при помощи наборов «HLA –ДНК-ТЕХ» («НПО ДНК-Технология», Москва) с использованием метода PCRmSSP (полимеразная цепная реакция с сиквенс-специфическими праймерами модифицированная) в модификации ГНЦ – Института иммунологии МЗ РФ (Трофимов Д.Ю., 1996). Идентификацию продуктов амплификации и их распределение по отношению к маркеру длин проводили в ультрафиолетовом свете (310 нм) после электрофореза в течение 15 минут (пробег составлял 3-4 см) и окрашивания бромистым этидием.

Исследование полиморфизма гена CYP3A5 выполнено в Институте Иммунологии и Геномики Человека АН РУз. Набор пациентов, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении, осуществлялся в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи МЗ РУз и РСЦХ им.акад. В.В.Вахидова. Типирование полиморфизма CYP3A5 G6986A проводили при помощи наборов «Лекарственное средство-такролимус, CYP3A5 G6986A» («Генотехнология-Литех», Москва) с использованием метода PCR. Всего нами было обследовано 417 человек, узбекской национальности. При отборе лиц для настоящего исследования учитывалась их национальная принадлежность в трех поколениях. Из них 283 человека были с диагнозом хронический гломерулонефрит, осложненный ХПН терминальной стадии, до и после трансплантации почки от живого родственного донора. Контрольную группу составили 134 практически здоровых лиц.

Определение концентрации такролимуса проводили на базе НДЦ «DeFactum Laboratories». Содержание препарата такролимуса в крови проводили автоматизированным методом на анализаторе Siemens Dimension Xpand,

(США) с использованием набора специфических реагентов Tacrolimus (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США). В данном тесте применяется метод иммуноанализа, при котором такролимус в исследуемом образце крови конкурирует за связывание с антителом со связанным с неактивным фрагментом β -галактозидазы такролимусом. Метод позволяет измерять концентрацию препарата в диапазоне 1,2-30 нг/мл.

Протестировано 11 полиморфных участков 6 генов иммунного ответа: *ИЛ-1 β* (Т-31С, С-3953Т, Т-511С); *ИЛ-2* (Т-330G), *ИЛ-6* (С-174G), *ИЛ-10*(С-819, G-1082A), *ИЛ-17A* (G-197A), *TNF* (G-308A), все указанные SNP являются ранее подтвержденными и имеют частоту минорного аллеля 1% и более (NCBI dbSNP database, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/index.html>). Распределение генотипов в исследуемых полиморфных локусах было изучено с использованием логистического регрессионного анализа и с проверкой на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Учитывали соответствие больных и лиц контрольной группы по полу и возрасту. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Все указанные SNP являются ранее подтвержденными и имеют частоту минорного аллеля 1% и более (NCBI dbSNP database, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/index.html>). Распределение генотипов в исследуемых полиморфных локусах было изучено с использованием логистического регрессионного анализа и с проверкой на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Учитывали соответствие больных и лиц контрольной группы по полу и возрасту. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Набор пациентов после проведенной трансплантации почки осуществлялся на базе отделения хирургической трансплантологии РНЦЭМП МЗ РУз, НДЦ «DeFactum Laboratories». Всего нами было обследовано 68 реципиентов узбекской национальности в возрасте от 18 до 59 лет (в среднем – $32,14 \pm 1,23$ лет), среди которых 48 (70,6%) мужчин и 20 (29,4%) женщин без претрансплантационного диабета, которым была выполнена ТП. Все пациенты после ТП получали ингибиторы кальциневрина и микофенолаты. При отборе лиц для настоящего исследования учитывалась их национальная принадлежность в трех поколениях согласно рекомендации VII Workshop по HLA (1977 год). Из них у 12 человек было отмечено стойкое повышение уровня глюкозы на фоне приёма стандартной схемы иммуносупрессии. Контрольную группу составили 56 реципиентов донорской почки без изменения уровня глюкозы в крови на фоне аналогичной схемы иммуносупрессивной терапии.

АД измеряли в утренние часы в положении больного сидя (после периода адаптации не менее 15 минут для достижения им состояния относительного покоя) не менее 3 раз, с расчетом среднего значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). Критериями АГ считали САД \geq 140 ммрт. ст. и/или ДАД \geq 90 мм рт. ст., и/или постоянный прием антигипертензивных препаратов. АГ расценивалась как тяжелая при АД \geq 160/110 мм рт. ст. на фоне приема антигипертензивных препаратов.

Для оценки полученных результатов и проведения статистической обработки данных в данной работе использовался пакет программ Arlequin (версия 3.5.2.), Excel, SISA9.17®.

В третьей главе «Иммуногенетический профиль больных хроническим гломерулонефритом и ХБП по локусам HLA II класса» диссертации представлен анализ выявления иммуногенетической детерминированности ХБП, вызванной ХГН. Было проведено HLA типирование генов DRB1, DQA1 и DQB1. В анализируемой выборке у 258 больных с ХГН определялись 13 групп аллелей гена DRB1. В данной выборке не представлена лишь аллель DRB1*18. При анализе полиморфизма групп аллелей гена DRB1 в сравнении с контрольной группой (N=353) установлены различия в частоте встречаемости ряда специфичностей HLA II класса, как в сторону увеличения, так и в сторону снижения.

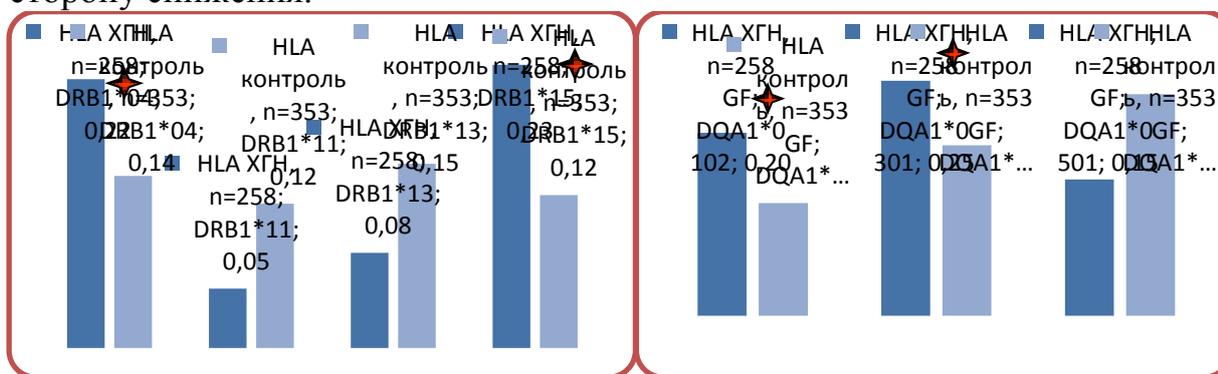


Рис.1. Значимые аллельные варианты локусов DRB1* и DQA1* в общей группе больных ХГН

Так, в группе больных с ХГН в сравнении с контролем зарегистрировано статистически значимое повышение частоты встречаемости аллеля HLA-DRB1*04 ($\chi^2=12.899$; OR=1,719; 95% CI: 1,276 > 1,719 > 2,315; EF=0,092) и HLA-DRB1*15 ($\chi^2=23,795$; OR=2,105; 95% CI: 1,155 > 2,105 > 2,85; EF=0,121). Достоверно реже по сравнению с контролем типировался вариант HLA-DRB1*11 ($\chi^2=17,675$; OR=0,382; PF=1,499) и HLA-DRB1*13 ($\chi^2=14,945$; OR=0,476; PF=0,121), что свидетельствует о возможном протективном действии данных аллелей.

При анализе распределения аллелей HLA-DQA1* локуса у больных с ХГН было отмечено повышение частоты встречаемости в данном локусе для аллелей DQA1*0102 ($\chi^2=13,17$; OR=1,776; EF=0,08) и DQA1*0301 ($\chi^2=12,85$; OR=1,508; EF=0,08). Кроме того, значительно ниже, чем в контроле типировался вариант DQA1*0501 ($\chi^2=15,77$; OR=0,549; PF=0,733).

Результаты распределения аллелей DQB1 показали, что из 11 исследованных аллелей всего 6 аллелей имели значимые различия в частоте встречаемости по сравнению с контролем. Так, достоверно позитивная ассоциация была характерна для 3-х аллелей DQB1*0302 ($\chi^2=36,017$; OR=2,805; EF=0,12), DQB1*0305 ($\chi^2=4,698$; OR=4,841; EF=0,01), DQB1*0601 ($\chi^2=4,709$; OR=6,919; EF=0,073).

В то же время в локусе DQB1* отмечалось статистически значимое снижение частоты встречаемости 3-х аллелей: DQB1*0201 ($\chi^2=5,781$; OR=0,706; PF=0,388), также снижение частоты отмечено для специфичности DQB1*0301 ($\chi^2=41,331$; OR=0,308; PF=1,919), DQB1*0502 ($\chi^2=4,027$; OR=0,464; PF=1,131).

Таблица 1

Маркеры предрасположенности и резистентности у больных ХГН

Группа	Маркеры предрасположенности	Маркеры резистентности
ХГН (n=258) / Здоровые доноры (n=353)	DRB1*04, DRB1*15, DQA1*0102, DQA1*0301, DQB1*0302, DQB1*0305, DQB1*0601	DRB1*11, DRB1*13, DQA1*0501, DQB1*0201, DQB1*0301, DQB1*0502

Далее были изучены иммуногенетические особенности распределения трехлокусных гаплотипических сочетаний генов HLA II класса в общей группе ХГН по сравнению с родственными донорами.

В данном разделе исследований анализируемой выборке на основании типирования генов DRB1, DQA1 и DQB1 методом максимального правдоподобия (maximum likelihood) были рассчитаны частоты трехлокусных гаплотипов DRB1-DQA1-DQB1. В группе больных из 301 возможных трехлокусных гаплотипов HLA II класса в исследовании было выявлено 41, а у здоровых родственных доноров в данной выборке из 334 возможных вариаций выявлялись 50.

Анализ в группе больных (n=258) по Харди-Вайнбергу установил достоверно значимые показатели ожидаемой и наблюдаемой гетерозиготности со значениями $P \leq 0,05$.

Тест неравновесного сцепления для всех пар локусов в группе здоровых доноров (n=353) показал высокий уровень достоверности.

Среди всех встречающихся гаплотипов, в группе больных наиболее часто отмечались три гаплотипа, это HLA-DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 ($\chi^2=30,226$, OR \geq 2,619), HLA-DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02 ($\chi^2= 25,289$, OR \geq 2,611) и HLA-DRB1*15-DQA1*01:03-DQB1*06:01 ($\chi^2= 4,805$, OR \geq 1,774). Это, возможно, свидетельствует о предрасполагающем влиянии данных гаплотипических ассоциаций на развитие ХГН в узбекской популяции. Истинно значимая отрицательная ассоциация была установлена для гаплотипа DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:01, имеющую в 17,1 раз меньшую частоту, чем в контроле, при значениях OR \geq 0,058, $\chi^2= 14,536$ и PF=15,841. Далее, также отрицательная ассоциация была отмечена для следующих 5 гаплотипов: DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*02:01 со значением $\chi^2= 4,996$, OR \geq 0,135 и PF=6,321 HLA-DRB1*09-DQA1*03:01-DQB1*03:03, со значением $\chi^2= 15,531$, OR \geq 0,626 и PF=0,589, HLA-DRB1*11-DQA1*05:01-DQB1*03:01, со значени-

ем $\chi^2 = 15,923$, $OR \geq 0,380$ и $PF = 1,523$, HLA-DRB1*12-DQA1*05:01-DQB1*03:01, со значением $\chi^2 = 4,117$, $OR \geq 0,337$ и $PF = 1,939$, HLA-DRB1*13-DQA1*01:03-DQB1*06:02-8 со значением $\chi^2 = 7,421$, $OR \geq 0,520$ и $PF = 0,885$. Эти данные свидетельствуют о предположительно высоких протективных способностях представленных гаплотипов. Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о существенном значении HLA-ассоциированных генетических факторов в развитии ХБП на фоне прогрессирующего ХГН. Интересно отметить то, что значимые гаплотипы были сформированы как маркерными аллелями, так и с нейтральными вариантами, что ещё раз доказывает необходимость более глубокого и детального изучения именно гаплотипических комбинаций генов.

Далее был проанализирован аллельный полиморфизм генов HLA DRB1, DQA1 и DQB1 у больных ХГН в сравнении с рандомным популяционным контролем.

Ранее при анализе аллельного полиморфизма генов HLA II класса DRB1, DQA1 и DQB1 и их гаплотипических сочетаний у больных ХГН контрольную группу для сравнения данных составили 353 практически здоровых лиц, являющиеся родственниками по первой линии родства обследуемых больных.

В данном разделе исследований в качестве контрольной будет представлена группа рандомного контроля из 109 человек узбекской популяции, установленная при проведении популяционных исследований Института иммунологии АН РУз и Института Иммунологии МЗ РФ. Основную исследуемую группу также составляют 258 больных ХГН.

При анализе полиморфизма групп аллелей гена DRB1 в сравнении с группой рандомного контроля также установлены различия в частоте встречаемости ряда специфичностей HLA II класса как в сторону увеличения, так и в сторону снижения.

Как было описано ранее, при сравнительном анализе группы больных с контрольной группой здоровых доноров было отмечено четыре значимых варианта по локусу DRB1: это HLA-DRB1*04 и HLA-DRB1*15 - как протекторные варианты и HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*13 - как маркеры предрасположенности.

При анализе данных маркеров по сравнению с рандомным контролем было выявлено только два значимых маркера, которые встречались чаще в группе здоровых лиц и поэтому определялись как протекторные варианты: HLA-DRB1*11 ($\chi^2 = 9,347$; $OR = 0,411$; $PF = 1,337$) и HLA-DRB1*13 ($\chi^2 = 5,544$; $OR = 0,547$; $PF = 0,7762$). Что касается маркеров предрасположенности HLA-DRB1*04 и DRB1*15, то следует отметить, что здесь статистически значимых различий выявлено не было, так как в данной выборке при сравнении с рандомным контролем наблюдалась лишь тенденция к достоверности, т.к. это были несущественно значимые цифры при коррекции по Пирсону. Так, в группе больных с ХГН в сравнении с контролем зарегистрировано повышение частоты встречаемости аллеля HLA-DRB1*04 ($\chi^2 = 2,288$; $OR = 1,371$; Wald

95% CI: 0.91 > 1.372 > 2.068; EF=0,059) и HLA-DRB1*15 ($\chi^2=2,89$; OR=1,419; Wald 95% CI: 0.947 > 1.42 > 2.131; EF=0,0682).

В HLA-DQA1* локусе также отмечались некоторые различия в частоте встречаемости аллелей, но ни один из них не достигал истинной значимости. Хотя, при сравнении данных в контроле со значительно большим числом наблюдений (n=353), представленных родственными донорами, у больных ХГН по локусу DQA1 были выявлены достоверно значимые маркеры предрасположенности DQA1*0102 и DQA1*0301, а также протекторный маркер DQA1*0501.

Из аллелей DQB1 всего 4 аллеля имели значимые различия в частоте встречаемости по сравнению с рандомным контролем, тогда как при сравнении с родственными донорами было выявлено 6 достоверных маркеров. Так, достоверно позитивная ассоциация была характерна для аллелей DQB1*0302 ($\chi^2=8,267$; OR=1,992; EF=0,098) и DQB1*0601 ($\chi^2=22,295$; OR=2,810; EF=0,055).

Статистически значимым в локусе DQB1* было снижение частоты встречаемости аллелей DQB1*0301 ($\chi^2=13,398$; OR=0,413; PF=1,282) и DQB1*0502 ($\chi^2=22,295$; OR=0,176; PF=4,336), что указывает на протективный вклад данных аллелей.

Таблица 2

Значимые маркеры предрасположенности и резистентности у больных ХГН в сравнении с рандомным контролем

Группа	Маркеры предрасположенности	Маркеры резистентности
ХГН (n=258) / Рандомный контроль (n=109)	DQB1*0302, DQB1*0601	DRB1*11, DRB1*13, DQB1*0301, DQB1*0502

Затем изучили распределение гаплотипических сочетаний HLA DRB1, DQA1 и DQB1 у больных ХГН в сравнении с рандомным популяционным контролем.

Далее мы провели статистический анализ трехлокусных гаплотипов в группе больных ХГН, по сравнению с рандомным контролем. В наших исследованиях был проведен тест на гомозиготность Ewens-Watterson, основанный на теории выборки нейтральных аллелей, который показал, что при селективно нейтральном распределении гаплотипических (аллельных) частот, суммарная величина частот аллелей (гаплотипов) (F) эквивалентна ожидаемой гомозиготности для диплоидов. В группе больных из 301 возможных трехлокусных гаплотипов HLA II класса в исследовании было выявлено 41, а в рандомном контроле в данной выборке из 221 возможных вариаций выявлялись 26.

Анализ в группе больных (n=258) по Харди-Вайнбергу показал достоверно значимые показатели ожидаемой и наблюдаемой гетерозиготности, со значениями $P \leq 0,05$.

Анализ в группе случайного контроля (n=109) по Харди-Вайнбергу показал достоверно значимые показатели ожидаемой и наблюдаемой гетерозиготности, со значениями $P \leq 0,01$.

Наиболее значимые трехлокусные гаплотипы HLA II класса у больных ХГН в сравнении с случайным контролем. Среди всех встречающихся гаплотипов, в группе больных ХГН по сравнению с случайным контролем, наиболее часто определялись три гаплотипа: это HLA-DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 ($\chi^2 = 6,181$, $OR \geq 1,824$), HLA-DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02-8 ($\chi^2 = 7,272$, $OR \geq 2,069$) и HLA-DRB1*15-DQA1*01:03-DQB1*06:01 ($\chi^2 = 4,379$, $OR \geq 2,492$). Это, возможно, свидетельствует о предрасполагающем влиянии данных гаплотипических ассоциаций на развитие ХГН в узбекской популяции. Достоверно значимая отрицательная ассоциация была установлена для гаплотипа DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:01, имевшего частоту в 12,8 раз меньшую, чем в контроле, при значениях $OR \geq 0,069$, $\chi^2 = 10,62$ и $PF = 13,227$. Далее, отрицательная ассоциация была отмечена для DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*02:01 со значением $\chi^2 = 12,942$, $OR \geq 0,059$ и $PF = 15,599$, HLA-DRB1*11-DQA1*05:01-DQB1*03:01, со значением $\chi^2 = 8,012$, $OR \geq 0,418$ и $PF = 1,315$, HLA-DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*05:02, со значением $\chi^2 = 11,99$, $OR \geq 0,136$ и $PF = 6,137$. В данной выборке также значимые гаплотипы были сформированы как маркерными аллелями, так и нейтральными вариантами, что ещё раз подтверждает необходимость более глубокого и детального изучения именно гаплотипических комбинаций генов.

Таким образом, изучение распределения генов HLA в группе больных узбекской популяции в сравнении с случайным контролем выявило достоверное повышение частоты встречаемости ряда аллелей HLA-DRB1*04, DRB1*15, DQA1*0501, DQB1*0302, DQB1*0601, наличие которых можно оценивать, как предрасполагающие HLA-ассоциированные генетические факторы развития ХПН на фоне прогрессирующего ХГН. Следует отметить, что при сравнении частот встречаемости HLA-аллелей с группой практически здоровых родственников доноров выявлялись ещё DQA1*0102, DQA1*0301, DQB1*0305. Изучение распределения генов HLA в группе больных узбекской популяции в сравнении с случайным контролем выявило достоверное повышение частоты встречаемости всего 2-х аллелей HLA DQB1*0302, DQB1*0601, наличие которых можно оценивать как предрасполагающие HLA-ассоциированные генетические факторы развития ХПН на фоне прогрессирующего ХГН. Следует отметить, что при сравнении частот встречаемости HLA-аллелей больных ХГН с группой практически здоровых родственников доноров выявлялись ещё дополнительных 5 аллелей DRB1*04, DRB1*15, DQA1*0102, DQA1*0301, DQB1*0305. Понижение частоты встречаемости в группе больных ХГН в сравнении с случайным контролем было характерно для 4-х аллелей: HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*13,

DQB1*03:01, DQB1*05:02, в то время как при сравнении этих же больных с контрольной группой здоровых лиц (родственных доноров) определялись дополнительно еще 2 аллеля DQA1*0501 и DQB1*0201.

Выявленные различия могут быть следствием меньшего объёма выборки в группе рандомного контроля и ещё раз показывает количественную значимость выборки для получения более достоверных и точных данных. Таким образом, при сравнительном анализе аллелей и гаплотипов у больных с ХГН с контролем здоровых доноров было выявлено семь рисковых аллелей и четыре гаплотипа, а также шесть протективных маркера и пять гаплотипов, тогда как при сравнении аллелей и гаплотипов у больных с ХГН с рандомным контролем было выявлено лишь два значимых рисковых аллеля и три гаплотипа, а также четыре протективных маркера и четыре гаплотипа. Для остальных значимых маркеров наблюдалась лишь тенденция к достоверности, что подтверждает необходимость увеличения численности контрольной выборки. Полученные результаты лишней раз свидетельствуют о необходимости увеличения числа лиц контрольной группы для получения более достоверных и убедительных данных при сравнительном анализе показателей иммуногенетических исследований.

Далее мы изучили аллельный полиморфизм генов HLADRB1, DQA1 и DQB1 у больных ХГН в зависимости от гендерных различий.

Таблица 3

Значимые маркеры генов HLADRB1, DQA1 и DQB1 у больных ХГН в зависимости от гендерных различий

	Общая группа, (n=258)	Мужчины, (n=195)	Женщины, (n=63)
Маркеры предрасположенности	DRB1*04, DRB1*15, DQA1*01:02, DQA1*03:01, DQB1*03:02, DQB1*03:05, DQB1*06:01	DRB1*04, DRB1*15, DQA1*03:01, DQB1*03:02	DRB1*04, DRB1*15, DQA1*01:02, DQB1*03:02
Маркеры резистентности	DRB1*11, DRB1*13, DQA1*05:01, DQB1*02:01, DQB1*03:01, DQB1*05:02	DRB1*11, DRB1*13, DQA1*05:01, DQB1*03:01,	DRB1*09 DRB1*11, DRB1*13, DQA1*05:01, DQB1*03:01

Как видно из полученных результатов, существуют некоторые гендерные различия в распределении генов HLAII класса у больных с ХГ и ХПН,

указывающие на необходимость проведения анализа с обязательным учетом половой принадлежности.

При изучении трехлокусных гаплотипов HLA II класса у мужчин с ХГН значительно чаще по сравнению с контрольной группой установлены следующие гаплотипические сочетания: DRB1*04/DQA1*0301/DQB1*0302 ($\chi^2=18,112$; OR=2,628; EF=0,116) и DRB1*15/DQA1*0102/DQB1*0602-08 ($\chi^2=7,529$; OR=1,892; EF=0,071). В то же время, у мужчин с ХГН снижение частоты встречаемости было характерным для гаплотипов: DRB1*11/DQA1*0501/DQB1*0301 ($\chi^2=7,434$; OR=0,449; PF=1,160), DRB1*13/DQA1*0103/DQB1*0602-08 ($\chi^2=4,008$; OR=0,564; PF=0,742). Последние два гаплотипических сочетаний значительно чаще встречались в контрольной группе по сравнению с группой больных ХГН.

При анализе частоты встречаемости трехлокусных гаплотипических сочетаний в группе женщин было выявлено пять значимых гаплотипов, из которых три гаплотипа обладали протективным эффектом и два гаплотипа были значимо предрасполагающими. Так, гаплотипическое сочетание DRB1*04/DQA1*0301/DQB1*0302 встречалось в группе женщин, также, как и в группе мужчин с ХГН значительно чаще по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=9,258$; OR=2,499; EF=0,105), та же тенденция наблюдалась и для гаплотипа DRB1*15/DQA1*0102/DQB1*0602-08 ($\chi^2=22,024$; OR=4,668; EF=0,137). Протективный эффект был выявлен для гаплотипа DRB1*09/DQA1*0301/DQB1*0303, с показателями $\chi^2=3,176$; OR=0,190; PF=4,131, гаплотипа DRB1*11/DQA1*0501/DQB1*0301, ($\chi^2=7,313$; OR=0,258; PF=2,634), а также гаплотипа DRB1*13/DQA1*0103/DQB1*0602-08 ($\chi^2=4,502$; OR=0,333; PF=1,882), которые значительно чаще встречались в контрольной группе по сравнению с группой больных ХГН.

Далее был проведен анализ аллельного гаплотипического распределения контрольной группы здоровых доноров и рандомного контроля с целью расширения выборки контрольной группы узбекской популяции, и учитывая тот факт, что все доноры, участвующие в этом исследовании, являлись полностью обследованными и практически здоровыми лицами, мы провели сравнительный анализ частоты встречаемости генов HLA-DRB1, DQA1, DQB1 локусов в контрольной группе (n=353) с рандомным контролем (n=109), который был получен ранее в результате совместных исследований Института иммунологии АН РУз и Института иммунологии МЗ РФ (Москва, Россия) (Болдарева М.Н.). Из полученных данных следует, что из полученных данных, две представленные выборки являются сопоставимыми по аллельному распределению, т.к. практически не имеется существенно значимых различий в частоте встречаемости аллельных вариантов исследованных локусов. При сравнительном анализе частоты встречаемости трехлокусных гаплотипических сочетаний в контрольной группе, состоящей из здоровых доноров и группы рандомного контроля, не было выявлено достоверно значимых различий. Это свидетельствует о том, что данные выборки могут быть объединены между собой с целью увеличения группы популяционного контроля.

В четвертой главе «Изучение ассоциаций полиморфных маркеров генов цитокинов с развитием хронического гломерулонефрита в узбекской популяции» диссертации поставлена задача выявить взаимосвязь 11 полиморфных участков 6 генов иммунного ответа: *ИЛ-1 β* (Т-31С, С-3953Т, Т-511С); *ИЛ-2* (Т-330G), *ИЛ-6* (С-174G), *ИЛ-10*(С-819, G-1082A), *ИЛ-17A* (G-197A), *TNF* (G-308A).

Таблица 4

Маркеры предрасположенности и резистентности по значениям интерлейкинов и фактора некроза опухоли у больных ХГН

	Маркеры предрасположенности	Маркеры резистентности
ИЛ-1 - 31Т/С	Т	С, С/С
ИЛ-1 -511Т/С	-	-
ИЛ-1 +3953 С/Т	Т, Т/Т	С, С/С
ИЛ-2 -330Т/G	G	Т,Т/Т
ИЛ-6 -174С/G	G/ G	С/ G
ИЛ-10 -592С/А	А, А/А	С
ИЛ-10 -819С/Т	-	-
ИЛ-10 -1082 G/А	-	-
ИЛ-17А -197G/А	А, А/А	G
ФНО-а -238G/А	-	-
ФНО-А -308G/А	А, G/А	G, G/G,

Полученные результаты, представленные в данной главе свидетельствуют о том, что в группе больных хроническим гломерулонефритом нами выявлены аллели с провоспалительными эффектами (ИЛ-1 - 31Т/С –Т, ИЛ-1 +3953 С/Т - Т, Т/Т, ИЛ-2 -330Т/G – G, ИЛ-6 -174С/G - G/G, ИЛ-17А -197G/А- А, А/А, ФНО-А -308G/А - А, G/А), которые тесно связаны с предрасположенностью к развитию данной патологии.

В пятой главе «Изучение ассоциаций полиморфизмов генов РААС с развитием хронического гломерулонефрита в узбекской популяции» диссертации представлен анализ ассоциаций полиморфизмов семи генов вазоактивных гормонов: ангиотензин-превращающего фермента ACE Alu-Ins/Del I/D (rs46446994), ангиотензиногена AGT -235M/T (rs699), рецептора ангиотензина-II первого типа (-1166A/C AGTR1), цитохрома3A5 (+6986G/A CYP3A5) с формированием и прогрессированием хронического гломерулонефрита. На начальном этапе исследования изучили взаимосвязи полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов с развитием хронического гломерулонефрита. При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов I/D ACE, AGT M235T, -1166A/C AGTR1 в контрольной группе и среди больных ХГН статистически достоверных различий выявлено не было.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что полиморфизм генов вазоактивных гормонов ACE, AGT, AGTR1 не ассоции-

рован с развитием ХГН, но как показывают исследования, проведенные далее, играют определенную роль в патогенезе хронического гломерулонефрита.

С целью определения характера распределения СYP3A5 A6986G, rs776746, в качестве контрольной группы, нами было обследовано 134 практически здоровых лиц узбекской национальности. Генотип AA по СYP3A5 обнаружен в 0,75% случаев в контрольной группе, генотип GA встречался у 11,94%, GG у 87,31% обследованных, А аллель выявлялся в 6,72%, аллель G встречался в 93,28%.

Таблица 5

Сводная таблица по распределению аллелей и генотипов генов РААС в общей группе больных ХГН в зависимости от пола и уровня АД

	Группа ХГН n=183	ХГН мужчины n=146	ХГН женщины n=37	ХГН АД 140/90- 160/110 n=130	ХГН АД выше 160/110 n=53	ХГН Мужчины n=146		ХГН женщины n=37	
						АД 140/90- 160/110 n=105	АД выше 160/110 n=41	АД 140/90- 160/110 n=25	АД выше 160/110 n=12
Маркеры предрасп оложенн ости	-	-	-	AGTR1 A1166 C C/C	ACE D /D , AGTM2 35T T/T, AGTR1 A1166C A/C	AGTR1 A1166 C - C/C	ACE D, D /D, AGTR1 A1166C A/C, C		AGTM2 35TT/T
Марке ры резист ентнос ти	-	-	-	AGTR1 A1166 C A/C	ACEII, AGTR1 A1166C A/A		ACEII, AGTR1 A1166C A		

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что генотип GA полиморфного маркера СYP3A5 (A6986G, rs776746) является достоверно значимым маркером предрасположенности к развитию ХГН в Узбекской популяции.

В шестой главе «Значение генов ГКГС, полиморфных генов цитокинов, полиморфизмов генов ангиотензинового звена РААС у больных ХГН после трансплантации почки» диссертации представлены результаты Значение полиморфизма генов HLA, цитокинов и РААС в развитии посттрансплантационной гипергликемии у пациентов с ХГН после трансплантации почки. В наших исследованиях гипергликемия развилась у 17,64% пациентов после трансплантации почки, находившихся на иммуносупрессивной терапии с применением такролимуса. Группы с ГГ и без гипергликемии (ГГ) не различались по полу и возрасту, а также характеру иммуносупрессии.

Среди всех встречающихся аллелей в локусе А, в группе реципиентов с высокими показателями глюкозы, наиболее часто встречался аллель HLA-A30 ($\chi^2= 8,791$, $OR \geq 4,200$). Согласно классификации серологическим эквивалентом HLA-A30 является A19, куда входит группа аллелей A29, A30, A31, A32 и A33. Однако, ни один из перечисленных вариантов, входящих в группу A19, за исключением A30 не имел достоверных различий в частоте встречаемости. Это, возможно, свидетельствует о явном преимуществе молекулярного метода типирования генов HLA по сравнению с серологическим, ввиду его большей специфичности.

Таблица 6

Распределения полиморфизма генов HLA, цитокинов и РААС в развитии посттрансплантационной гипергликемии у пациентов с ХГН после трансплантации почки

Рисковые маркеры генов HLA	Рисковые маркеры генов цитокинов	Рисковые маркеры генов РААС
HLA A30 (A19), A19, B27, B42, B44 (12) Гаплотипы A30/B42, A30/B27, A23/B44	ИЛ-1 -511Т/С – Т, Т/Т, ИЛ-6 -174С/Г – Г, Г/Г	AGT M235 – Т, Т/Т

В локусе В, в группе реципиентов с высокими показателями глюкозы, значимыми предрасполагающими маркерными вариантами являлись HLA-B27 ($\chi^2= 6,407$, $OR \geq 3,057$, $EF=0,084$), HLA-B42 ($\chi^2= 10,379$, $OR \geq 11,00$, $EF=0,152$), HLA-B44 (B12) ($\chi^2= 3,914$, $OR \geq 4,714$, $EF=0,098$).

В группе реципиентов с ПТСД из 27 возможных гаплотипов HLA I класса в исследовании было выявлено 16, а у реципиентов без ПТСД, в данной выборке, из 116 возможных вариаций выявлялись 65.

Было выявлено три значимых гаплотипа, которые имеют явную положительную ассоциацию с повышением уровня глюкозы в крови у больных после трансплантации почки. Гаплотип A30/B42, A30/B27 с частотой встречаемости $HF=0.125000$ в группе с повышением уровня глюкозы в крови у больных

после трансплантации почки также являлся значимым рисковым гаплотипом ($\chi^2= 5,455$, $OR \geq 7,667$, $EF=0,217$) и третий предрасполагающий гаплотип в данной выборке состоящий из немаркерного аллеля A23 и рискованного аллеля B44 встречался в группе с повышением уровня глюкозы и не встречался в контрольной группе реципиентов трансплантированной почки.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о существенном значении HLA-ассоциированных генетических факторов в повышении уровня глюкозы у реципиентов почечного трансплантата и высоком риске развития ПТСД.

Далее нами были проведены исследования у пациентов с ХГН и ТХПН после трансплантации почки от живого родственного донора. Как известно, изофермент цитохрома P-450 3A5 (CYP3A5) может играть существенную роль в метаболизме некоторых лекарственных веществ, в том числе и такролимуса, который входит в обязательный протокол иммуносупрессии у реципиентов после трансплантации почки. В нашей работе мы провели исследование концентрации такролимуса у реципиентов после трансплантации почки. Мы проанализировали значения концентрации такролимуса в крови, которые выявлялись у реципиентов в процессе мониторинга в первые 3-4 месяца после трансплантации. Нами были рассчитаны средние показатели концентрации такролимуса для каждого обследуемого пациента и затем выведено одно среднее число из суммы всех полученных данных. У носителей генотипа GG средняя концентрация такролимуса составила 16,12 нг/мл, в то время как у носителей GA генотипа концентрация была в 2,61 раз ниже и составила 6,16 нг/мл. Далее нами были проанализированы значения концентрации такролимуса в крови, которые выявлялись у реципиентов в первые 1-3 суток после трансплантации почки. Это исследование было проведено в связи с тем, что в первые сутки все реципиенты находятся на стандартном режиме дозирования - 0,1 мг/кг /сут. В данном исследовании были проанализированы и рассчитаны первые значения концентрации такролимуса, затем выведено одно среднее число из суммы всех показателей. Здесь, как и в предыдущем исследовании наблюдалась аналогичная картина: у носителей генотипа GG средняя концентрация такролимуса в первые трое суток составила 18,45 нг/мл, в то время как у носителей GA генотипа концентрация была в 3,05 раз ниже и составила 6,04 нг/мл. Полученные результаты свидетельствуют о выраженной зависимости метаболизма такролимуса от генотипа CYP3A5 6986.

Также следует отметить, что в 30% случаев, у пациентов с генотипом полиморфизма CYP3A5 GG наблюдалось существенное превышение допустимого порога токсичности, т.е. концентрация такролимуса у них превышала значения 30 нг/мл. Последнее может стать причиной таких нежелательных явлений, как вазоконстрикция, гипертензия и нефротоксичность. Эти данные ещё раз свидетельствуют о том, что носители GG генотипа, являются медленными метаболизаторами и нуждаются в необходимости коррекции режима дозирования такролимуса.

Безусловно, генотипирование полиморфизма CYP3A5 не заменяет применения терапевтического лекарственного мониторинга, однако применение фармакогенетических тестов и персонализированный подход к выбору режима дозирования такролимуса может увеличить количество пациентов, у которых концентрация такролимуса будет находиться в пределах терапевтического диапазона и не будет превышать допустимый порог токсичности, вызывающий нежелательные побочные явления.

Результаты исследований по изучению анализа частоты повышения АД после ТП у реципиентов донорской почки. Всего нами было проанализировано 169 пациентов с ХГН, являющихся реципиентами донорской почки. Исследования проводились в динамике в период до и после трансплантации. В ходе обследования до трансплантации повышение уровня АД выявлялось у всех пациентов (100% реципиентов). АД в диапазоне от 140 до 160 мм рт.ст. выявлялось в 52,66% случаев, из них 78,65% составляли мужчины и 21,34% составили женщины. АД в диапазоне от 160 мм рт.ст. и выше выявлялось в 47,34% случаев, из них 85% составляли мужчины и 15% составили женщины. С повышенным уровнем АД было выявлено 81,66% мужчин и 18,34% женщин в периоде до проведения трансплантации почки. Далее, мы исследовали наличие и уровень повышения АД в динамике, то есть после проведенной операции ТП. В целом, повышенный уровень АД был зафиксирован у 31 человека (18,34%), среди которых 67,74% было мужчин и 32,26% - женщин. Из них умеренное повышение АД (140-160 мм.рт.ст) было зарегистрировано в 16,56% случаев от общего числа больных после ТП, среди которых было 67,86% мужчин и 32,14% женщин. В то же время уровень АД выше 160 мм.рт.ст. был выявлен всего у 1,77% больных, из них 66,6% женщин и 33,3% мужчин.

АД измеряли в утренние часы, в положении больного сидя (после периода адаптации не менее 15 минут для достижения им состояния относительного покоя) не менее 3 раз, с расчетом среднего значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). Критериями АГ считали САД¹⁴⁰ ммрт. ст. и/или ДАД^{>90} мм рт. ст., и/или постоянный прием антигипертензивных препаратов. АГ расценивалась как тяжелая при АД^{>160/110} мм рт. ст. на фоне приема антигипертензивных препаратов.

При анализе полученных данных установлено, что риск повышения АД после ТП характерен для носителей аллеля D и генотипа D/D полиморфизма гена ACE AluIns/Del I/D (rs46446994). Генотип D/D встречался в 3,14 раз чаще среди больных с гломерулонефритом после ТП по сравнению с общей группой реципиентов без повышения АД после ТП, достоверность по Пирсону составляла $\chi^2 \geq 4,654$ и OR (95% CI) 1.066[>] 2.34[>] 5.136.

Далее, как видно из полученных данных, риск повышения АД после ТП характерен для носителей аллеля T и генотипа T/T полиморфизма гена AGT M235T (rs699). Следует отметить, что генотип T/T встречался в 1,74 раз чаще среди больных с гломерулонефритом после ТП по сравнению с общей группой

пой реципиентов без повышения АД после ТП, достоверность по Пирсону составляла $\chi^2 \geq 5,185$ и OR (95% CI) $1.115 > 2.434 > 5.312$.

Данные, полученные при изучении ассоциации однонуклеотидного полиморфизма гена AGTR1 A1166C (rs5186) показали, что риск повышения АД после ТП не связан с данным полиморфизмом, так как не было выявлено ни одного значимого аллеля и генотипа, в частоте встречаемости которых имелись бы достоверно значимые различия. Однако при исследовании характера распределения аллелей и генотипов данного полиморфизма в зависимости от полового признака, было установлено, что генотип CC однонуклеотидного полиморфизма AGTR1 A1166C (rs5186) встречался в 28,57% случаев у мужчин с ХГН и с повышенным уровнем АД после ТП по сравнению мужчинами с ХГН без повышения АД после ТП. Так, истинно позитивная ассоциация была характерна для генотипа CC ($\chi^2=3,891$; OR=2,847).

Таким образом, изучение генетических характеристик и их роли в развитии ХГН, показывает наличие значимых маркеров и гаплотипов из числа аллелей ГКГС, причем в локусе это аллели DRB1*04 и DRB1*15, среди которых только DRB1*04 является классическим аутоиммунным маркером, что подтверждает гипотезу о мультифакторности данного заболевания. Известно, что данной патологией страдают чаще мужчины, (65%:35%) молодого и среднего возраста (А.С.Чиж, 1988). Эти данные подтверждается и нашими исследованиями, и в связи с этим мы проанализировали нашу выборку больных с ХГН в зависимости от гендерных различий. В результате мы увидели различия в частоте встречаемости генов HLA-DRB1-DQA1-DQB1 в группе больных ХГН в зависимости от пола. У женщин выявлен дополнительный протекторный маркер DRB1*09, встречающийся у 4,3% популяции женского пола. Далее при анализе полиморфных маркеров генов цитокинов было выявлено, что из изученных нами маркеров аллели с провоспалительными эффектами ИЛ-1 - 31T/C -T, ИЛ-1 +3953 C/T - T, T/T, ИЛ-2 -330T/G - G, ИЛ-6 - 174C/G - G/G, ИЛ-17A -197G/A- A, A/A, ФНО-А -308G/A - A, A/A в группе больных хроническим гломерулонефритом связаны с предрасположенностью к развитию данной патологии, в свою очередь при исследовании генов РААС таких взаимосвязей с развитием ХГН выявлено не было. И тогда мы поделили наши выборки больных в зависимости от наличия и степени АГ в начале заболевания, а в дальнейшем и в зависимости от полового признака и уровня АД. Эти исследования указали нам чёткую взаимосвязь генетических маркеров РААС с степенью АГ, а также их взаимосвязь с гендерными различиями. Безусловно, выявлении маркеров предрасположенности к возникновению заболевания является очень важным моментом для более глубокого понимания и появлении новых концепций патогенетических механизмов развития болезни, однако наряду с этим полученные данные могут и должны способствовать появлению новых концепций профилактики, лечения и предотвращения возникновения возможных осложнений. Как известно, ХГН в большинстве случаев неминуемо ведёт к развитию тХПН, и в дальнейшем, паци-

ент нуждается в трансплантации донорской почки. Известно, что несмотря на совместимость донорского органа с организмом реципиента, пациенты после операции находятся на иммуносупрессивной терапии пожизненно. В связи с чем после проведения трансплантации мы сталкиваемся некоторыми проблемами, которые влияют как на функцию трансплантата, так и на его выживаемость и как следствие на качество жизни реципиента. В нашем исследовании мы обратили внимание на развитие посттрансплантационной гипергликемии у больных находящихся на иммуносупрессивной схеме с применением такролимуса и выявили что гены HLA и маркеры генов цитокинов, в частности ИЛ-1 и ИЛ-6 являются рисковыми маркерами развития ПТГГ. Имея данную информацию в дооперационный период, мы можем позволить себе корректировать схемы иммуносупрессии, либо, имея определенную настороженность проводить конверсию препарата с такролимуса на циклоспорин. Известно, что такролимус, на сегодняшний день, является одним из основных препаратов среди ингибиторов кальциневрина, используемых в схемах иммуносупрессии после трансплантации органов. Такролимус метаболизируется через систему цитохрома P450 3A5 в печени и, возможно, в тонком кишечнике. Экскреция такролимуса в неизменном виде с желчью, мочой и калом составляет менее 1%. Генетический полиморфизм CYP3A5 обуславливает вариабельность фармакокинетики такролимуса у разных людей. В наших исследованиях мы провели анализ взаимосвязи концентрации такролимуса в зависимости от генотипа +6986G/ACYP3A5, пациенты с генотипом CYP3A5*3/*3 (по сравнению с CYP3A5*1) для достижения целевого уровня в крови нуждаются в меньших дозировках такролимуса.

Артериальная гипертензия отмечается в 100% случаев терминальной хронической почечной недостаточности. Наличие неконтролируемой артериальной гипертензии после трансплантации почки становится определяющим фактором, ухудшающим прогноз для больных. Ещё одним неблагоприятным моментом в посттрансплантационном периоде является повышение АД, а мы знаем, что связь между состоянием почек и артериальной гипертензией достаточно сложна и при этом образуется замкнутый круг, в котором почки являются одновременно и причиной АГ, и органом-мишенью, так как АГ может спровоцировать развитие нефроангиосклероза.

Безусловно, как на развитие, так на течение и исход заболевания огромное влияние оказывают генетические факторы. Известно, что не существует одного единственного генетического маркера, который влиял бы на концепцию формирования сложных патологий, однако, согласно уже имеющимся представлениям о патогенетических механизмах развития, можно выделить группу генов, так называемых генов-кандидатов, продукты которых могут прямо или косвенно влиять на развитие данной формы патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлены ассоциации аллелей HLA-DRB1*04 и HLA-DRB1*15, DQA1*0102 и DQA1*0301, DQB1*0302 и DQB1*0305, DQB1*0601 с предрасположенностью к ХГН и ТХПН, а аллели HLA-DRB1*11 и HLA-DRB1*13, DQA1*0501, DQB1*0201, DQB1*0301 и DQB1*0502 – с устойчивостью к данному заболеванию у представителей узбекской популяции.

2. Выявлены четыре наиболее частых HLA-DRB1-DQA1-DQB1 гаплотипов HLA-DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02, HLA-DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02 и HLA-DRB1*15-DQA1*01:03-DQB1*06:01, связанных с предрасположенностью к ХГН и ТХПН, отрицательная ассоциация была отмечена для шести гаплотипов DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*02:01, DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:01, HLA-DRB1*09-DQA1*03:01-DQB1*03:03, HLA-DRB1*11-DQA1*05:01-DQB1*03:01, HLA-DRB1*12-DQA1*05:01-DQB1*03:01 и HLA-DRB1*13-DQA1*01:03-DQB1*06:02-8.

3. Имеются различия в частоте встречаемости генов HLA-DRB1-DQA1-DQB1 в группе больных ХГН в зависимости от пола. У женщин выявлен дополнительный протекторный маркер DRB1*09, встречающийся у 4,3% популяции женского пола.

4. Аллели с провоспалительными эффектами ИЛ-1 - 31Т/С –Т, ИЛ-1 +3953 С/Т - Т, Т/Т, ИЛ-2 -330Т/Г – Г, ИЛ-6 -174С/Г - Г/Г, ИЛ-17А -197Г/А-А, А/А, ФНО-А -308Г/А - Г, А/А в группе больных хроническим гломеруло-нефритом связаны с предрасположенностью к развитию данной патологии.

5. Генетическими факторами риска формирования ХГН с хронической почечной недостаточностью являются +6986 А СYP3A5 (OR=2,253), +6986 GA СYP3A5 (OR=2,377).

6. Выявлена положительная ассоциация генотипа С/С гена рецепторов 1-го типа к ангиотензину II -1166А/С AGTR1 у больных с ХГН с АД в пределах от 140/90 до 160/110 мм рт. ст., а резистентность выявлена для генотипа А/С гена рецепторов 1-го типа к ангиотензину II -1166А/С AGTR1.

7. У больных с ХГН с АД выше 160/110 мм рт. ст. выявлена положительная ассоциация для генов ACE AluIns/Del (rs46446994) -D /D, AGT M235T (rs699) – Т/Т, а резистентность для гена ACE AluIns/Del (rs46446994) - I/I и -1166А/С AGTR1 генотипа А/А.

8. У мужчин с ХГН, у которых АД варьировало в пределах от 140/90 до 160/110 мм рт. ст., выявлена положительная ассоциация для генотипа С/С гена рецепторов 1-го типа к ангиотензину II -1166А/С AGTR1, а для мужчин с ХГН с АД выше 160/110 мм рт. ст. характерны генотипы ACE AluIns/Del - D /D и -1166А/С AGTR1 генотип А/С.

9. Положительная ассоциация у женщин с ХГН с АД выше 160/110 мм рт. ст. выявлена для гена AGT M235T (rs699) – генотипа Т/Т.

10. После трансплантации почки у 17,64% пациентов с ХГН, находившихся на иммуносупрессивной терапии с применением такролимуса развилась посттрансплантационная гипергликемия.

11. Рисковыми маркерами развития посттрансплантационной гипергли-

кемии у больных ХГН после трансплантации родственной донорской почки явились HLA A30(A19), B27, B42, B44 (B12) и гаплотипы A30/B42, A30/B27, A23/B44.

12. У носителей генотипа G/G гена + G6986A CYP3A5 средняя концентрация такролимуса в крови составила 18,45 нг/мл, в то время как у носителей генотипа G/A + G 6986A CYP3A5 его концентрация была в 3,05 раз ниже, что диктует необходимость корректировки режима дозирования данного препарата.

13. Повышение уровня АД у больных ХГН после трансплантации почки зарегистрировано в 18,34% случаев: из них в 67, 74% у мужчин и 33,3% у женщин.

14. Выявлена положительная ассоциация генов ACE AluIns/Del (rs46446994) - D/D, AGT M235T (rs699) – T/T у больных с ХГН после трансплантации почки с АД выше 160/110 мм рт. ст., и отрицательная ассоциация для гена ACE AluIns/Del (rs46446994) - I/I и -1166A/C AGTR1 генотипа A/A.

15. Наиболее значимые маркеры - HLA A30(A19), B27, B42, B44 (B12), ИЛ-1 -511Т/Т, ИЛ-6 -174 G/G, AGT M235T – T/T характерные для развития гипергликемии и ACE Alu Ins/Del - D/D, AGT M235T – T/T, AGTR1 A1166C –C/C характерные для развития АГ связаны с развитием ХГН, на основании которых возможен персонализированный подход к ведению больных после трансплантации почки.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL AT THE SCIENTIFIC COUNCIL ON
THE ADMISSION OF SCIENTIFIC DEGREES DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01
AT THE INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS

RUZIBAKIEVA MALIKA RUSLANOVNA

**IMMUNOGENETIC PROFILE OF PATIENTS WITH
CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS, AS A BASIS
OF TACTICS OF RECIPIENT MANAGEMENT
IN KIDNEY TRANSPLANTATION**

**14.00.36 - Allergy and immunology
14.00.20 - Medical genetics**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF SCIENCES (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT-2020

The theme of the doctoral (DSc) dissertation was registered at the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2019.4.DSc/Tib175

The dissertation was made at the Institute of Immunology and Human Genomics.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the website of the Scientific Council (www.immunology.uz) and the Information and Education Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific consultant: **Aripova Tamarakhon Uktamovna**
Doctor of Medical Sciences, Academician

Official opponents: **Muhamedov Rustam Sultanovich**
Doctor of Biological Science, Professor

Ziyadullayev Shukhrat Hudaiberdievich
Doctor of Medical Sciences

Nesterenko Igor Viktorovich(Russia)
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **FSBI "SSC Institute of Immunology", Russia**

Protection will be held "_____" _____ 2020 at _____ o'clock at the meeting of the scientific council DSc. 02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru)

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number ____) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55)

Abstract of the thesis sent out on «_____» _____ 2020 y.

(Mailing report number ____ on «_____» _____ 2020 y).

A.A. Ismailova

Vice-Chairman of the Award Scientific Council
degrees, doctor of medical sciences, professor

Z.S. Kamalov

Scientific Secretary of the Scientific Council for Award
degrees, doctor of medical sciences, professor

U.P. Nabieva

Chairman of the Scientific Seminar
at the scientific Council for Awarding degrees
doctor of medical sciences

INTRODUCTION (abstract of doctoral (DSc) dissertation)

The aim of the research: is to study the role of polymorphism of genes of the main histocompatibility complex, cytokine genes and RAAS genes in the pathogenesis of chronic glomerulonephritis and to evaluate their significance in the post-transplant period.

The object of the study 611 people of Uzbek nationality. When selecting individuals for this study, they took into account their nationality in three generations, according to recommendation VII of the HLA Workshop (1977). Of these, 258 people were diagnosed with chronic glomerulonephritis, complicated by terminal renal failure, undergoing hemodialysis. The control group consisted of 353 healthy individuals who are relatives in the first line of relationship.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time in patients with CGN, the HLA association of the DRB1, DQA1 and DQB1 genes in the Uzbek population was studied, risky allelic variants and their haplotype combinations were revealed, the presence of which suggests a predisposition to this form of pathology.

for the first time, differences in the frequency and nature of the occurrence of alleles, as well as haplotype combinations of HLAII class genes, DRB1, DQA1, and DQB1 loci in patients with CGN, depending on gender differences, were demonstrated.

for the first time, the polymorphism of the cytokine gene IL-1 β - 31T / C, - 511T / C, +3953 C / T, IL-2 -330T / G, IL-6 -174C / G, IL-10 -592C / A, - 819C / T, -1082G / A, IL-17A -197G / A, TNFA -308G / A and -238G / A in patients with CGN in the Uzbek population, it was found that alleles with pro-inflammatory effects of IL-1 - 31T / C - T, IL-1 +3953 C / T - T, T / T, IL-2 -330T / G - G, IL-6 - 174C / G - G / G, IL-17A -197G / A- A, A / A, TNF-A -308G / A - A, A / A in the group of patients with chronic glomerulonephritis are associated with a predisposition to the development of this pathology and plays a role in the pathogenesis of its development.

for the first time, the gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme (I / D ACE), angiotensinogen (AGT), angiotensin-II receptor of the first type (- 1166A / C AGTR1), cytochrome 3A5 (+ 6986G / A CYP3A5) in patients with chronic glomerulonephritis, and their distribution depending on gender differences.

it was found that the gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme (I / D ACE), angiotensinogen AGT), angiotensin-I I receptor of the first type (- 1166A / C AGTR1) is not associated with the development of CGN in the Uzbek population.

revealed the role of polymorphisms of the I / D ACE, -235M / T AGT, - 1166A / C AGTR1 genes in the development of AH syndrome in patients with CGN. Markers were studied, differentiated depending on the severity of hypertension, as well as depending on gender.

for the first time, the relationship between the genotype + 6986 G / A CYP3A5 and the concentration of tacrolimus in patients with CGN after kidney transplantation was revealed. In carriers of + 6986A CYP3A5 genotype GG, the

average concentration of tacrolimus in the blood is higher than in carriers of + G6986A CYP3A5 GA genotype;

Implementation of research results. Based on the results of a scientific study to study the immunogenetic profile of patients with chronic glomerulonephritis, as a basis for the management of recipients for kidney transplantation:

The methodological recommendations “The choice of tactics of immunosuppressive therapy for kidney transplantation based on the genetic profile of the HLA system of patients with chronic glomerulonephritis” were approved (opinion of the Ministry of Health No. 8n-d / 70 of June 11, 2020). The introduction of scientific results served as a selection of optimal methods for early diagnosis and timely selection of immunosuppressive therapy tactics after kidney transplantation;

Methodological recommendations “Optimization of dosing of tacrolimus taking into account CYP3A5 polymorphism during kidney transplantation” were approved (opinion of the Ministry of Health No. 8n-d / 70 dated June 11, 2020). These guidelines made it possible to develop a differential diagnosis with the aim of choosing an effective immunosuppressive therapy strategy and choosing a dosage regimen for tacrolimus in the preoperative period;

The obtained scientific results were introduced into practical public health and is used in the work of the Department of Surgery and Kidney Transplantation of the RSNPMTSH named after academician V.V. Vakhidov, the Department of Transplantology RSNCEMP, RSNPMTSN and TP (the conclusion of the Ministry of Health No. 8n-d / 70 dated June 11, 2020). The implemented results made it possible to improve the quality of medical care, avoid side effects and complications associated with immunosuppressive therapy, choose the tactics and dosage regimen of tacrolimus at the stage of preparation for transplantation, reduce the percentage of complications, improve the quality of life of patients, achieve economic efficiency by reducing the length of hospitalization using new methods of early diagnosis and treatment.

The structure and scope of the thesis. The thesis consists of an introduction, 6 sections, summary, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the thesis is 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИ РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Рузибакиева М.Р., Хегай Т.Р., Арипова Т.У., и др. Involvement of HLA DRB1 genes to the end stage renal disease in Uzbek population // Ж.Теоретической и клин. медицины, Ташкент, 2015. – N.4, -С.23-27. (14.00.00; №3).

2. Рузибакиева М.Р., Хегай Т.Р., Арипова Т.У., и др. Полиморфизм генов главного комплекса гистосовместимости у больных с ХПН в узбекской популяции. // Российский аллергологический журнал, Москва, 2016. – N.3, -С.98-99. (14.00.00; №120).

3. Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У., Хегай Т.Р., Юлдашев У.К., Нагаев Ш.А., Назаров Э.У., Касимов А.Э., Шаимкулов Ф.У. Гаплотипические сочетания генов HLA DRB1, DQA1 и DQB1 у больных с хроническим гломерулонефритом в узбекской популяции. // Ж.Теоретической и клин. медицины, Ташкент, 2016. – N.3, -С.130-132. (14.00.00; №3).

4. Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У., Хегай Т.Р., Юлдашев У.К., Касимов А.Э. Gender differences in the distribution of HLA II markers in chronic glomerulonephritis and chronic kidney disease in Uzbek population // European Science Review, Austria. Vienna, Jan-Feb 2017, 110-113. (14.00.00; №19).

5. Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У., Юлдашев У.К., Касимов А.Э. Comparison of the gender specific HLA haplotypes distribution in Uzbek patients with chronic glomerulonephritis and ESRD // European Journal of pharmaceutical and medical research, India 2017, 4(4), 100-102. (23) SJIF Impact Factor 4.161.

6. Рузибакиева М.Р. Оценка роли TNF α -308G/A в формировании хронической почечной недостаточности на фоне хронического гломерулонефрита // Ж.Теоретической и клин. медицины, Ташкент, 2017. – N.4, -С.130-132. (14.00.00; №3).

7. Рузибакиева М.Р., Хегай Т.Р., Арипова Т.У., и др. Связь гена UMOD с развитием хронического гломерулонефрита и хронической почечной недостаточности в узбекской популяции. // Российский аллергологический журнал, Москва, 2018. – N.1, -С.85-87. (14.00.00; №120).

8. Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У., Юлдашев У.К., Касимов А.Э. The meaning of two loci HLA class II haplotypes distribution in chronic glomerulonephritis and chronic kidney disease in Uzbek population // European Journal of pharmaceutical and medical research, India 2018, 5(6), 420-423. (23) SJIF Impact Factor 4.894 (14.00.00; №3).

9. Бахритдинов Ф.Ш., Собиров Ж.Г., Маткаримов З.Т., Рузибакиева М.Р. и др. Комплексное лечение острого отторжения трансплантата у больного после родственной трансплантации почки (случай из практики) // Ж.Теоретической и клин. медицины, Ташкент, 2018. – N.4, -С.42-46. (14.00.00; №3).

10. Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У., Азизова З.М., Юлдашев У.К., Султанов П., Садилов Д. Interleukin-1 gene polymorphisms role in development of chronic glomerulonephritis and ESRD//European Journal of pharmaceutical and medical research, India 2019, 6(6),300-303. (23) SJIF Impact Factor 4.897

11. Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У., Хаджибаев Ф.А., Шарипова В.Х., Садылов Ж.Б., Султанов П.К. Предиаторы посттрансплантационной гипергликемии у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточностью после трансплантации почки// Ж.Теоретической и клин. медицины, Ташкент, 2019. – N.6, -С.18-21. (14.00.00; №3).

12. F. Khadjibaev, V. Sharipova, P. Sultanov, Kh. Anvarov, D. Ergashev, M. Ruzibakieva. The First Successful Kidney Transplant to a Child With Abnormality of Urinary Tract in Uzbekistan: Case Report// Experimental and clinical transplantation Vol.18, Issue1, January 2020, p44-46. (3)Scopus.DOI: 10.6002/ect. TOND-TDTD2019.O22

II бўлим (II часть; II part)

13. Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У., Юлдашев У.К., Касимов А.Э., Григорянц К.Э., Хакимова Г.Б. TNF- α G238A Genetic Polymorphism in Uzbek Patients with Glomerulonephritis, CKD and ESRD // Материалы конференции “Science of XXI century: problems and prospects of researchers”, Польша, Август 17, 2017.-С.3-5

14. Рузибакиева М.Р., Юлдашев У.К., Арипова Т.У., Хегай Т.Р. Иммунологические особенности распределения аллелей гена HLAII DRB1 у больных с хронической почечной недостаточностью в Узбекской популяции. // Терапевтический вестник Узбекистана. -Ташкент, 2012. -№2-3. –С.152

15. Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У., Хегай Т.Р., Юлдашев У.К. Изучение роли HLA-DRB1 в развитии хронического гломерулонефрита в Узбекской популяции. // Сборник тезисов докладов республиканской научно-практической конференции молодых ученых посвященной 70-летию Академии наук Республики Узбекистан. –Ташкент, 2013. -С.84

16. Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У., Хегай Т.Р., Юлдашев У.К. Ассоциация генов HLAII класса DRB1, DQA1, DQB1 с развитием гломерулонефрита и ХПН в Узбекской популяции. // IV Конгресс нефрологов новых независимых государств (ANNIS) «Мультидисциплинарность и дифференциация направлений современной нефрологии» г. Минск 29-30 сентября 2016. –С.46-47

17. Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У., Хегай Т.Р., Юлдашев У.К. Гаплогенетические ассоциации генов HLAII класса DRB1, DQA1, DQB1 с развитием гломерулонефрита и ХПН в Узбекской популяции. // IV Конгресс нефрологов новых независимых государств (ANNIS) «Мультидисциплинарность и дифференциация направлений современной нефрологии» г. Минск 29-30 сентября 2016 года. -С.47

18. Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У., Хегай Т.Р., Касимов А.Э., Юлдашев У.К. Распределение генов HLAII у мужчин с хроническим гломерулонефритом

том и хронической почечной недостаточностью в Узбекской популяции // I междисциплинарная конференция "Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания", 8-10 декабря 2016 год, Москва, -С.49

19. Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У., Хаджибаев Ф.А., Шарипова В.Х., Азизова З.М. Применение генотипирования полиморфизма CYP3A5 для корректировки дозы такролимуса при трансплантации почки// Российский иммунологический журнал, 2019, 13(22),-№2,-С.499-502

20. Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У. Ассоциация RS4293393 гена UMOD с хроническим гломерулонефритом и хронической почечной недостаточностью // Материалы V Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» С171-173 №4(81) 8-9 декабря 2017 Казахстан. Шымкент. -С.171-173

21. Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У., Хегай Т.Р., Касимов А.Э., Юлдашев У.К. Распределение генов HLAII у мужчин с хроническим гломерулонефритом и хронической почечной недостаточностью в Узбекской популяции // I междисциплинарная конференция "Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания", 8-10 декабря 2017 год, Москва, -С.19-20

22. Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У., Юлдашев У.К., Касимов А.Э. Роль гена umod в развитии некоторых заболеваний почек в узбекской популяции// VII Ежегодная Международная Научно-Практическая Конференция «Актуальные вопросы медицины» и «спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения» 2-3 мая 2018 Азербайджан, Баку. -С.100.

23. Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У. Comparison of the frequency of occurrence of a single nucleotide variant of CYP3A5 * 3 in the Uzbek population// First International Conference of European Academy of Science, БоннГермания, 2018 Октябрь 30-31, -С.40-41

24. A.Khadjibaev, F.Khadjibaev, V.Sharipova, M.Ruzibakieva. Genetic markers of New-Onset Diabetes after Renal Transplantation// 3rd Joint Meeting of the Turkish Transplantation Society and the Turkic World Transplantation Society Experimental and clinical transplantation Vol17, Supp2, October 2019, -p.44.

25. F.Khadjibaev, V.Sharipova, M.Ruzibakieva. HLA Class II haplotype frequencies in ESRD patients in Uzbek population// 3rd Joint Meeting of the Turkish Transplantation Society and the Turkic World Transplantation Society Experimental and clinical transplantation Vol.17, Supp2, October 2019, -p.35.

26. F.Khadjibaev, V.Sharipova, P.Sultanov, Kh.Anvarov, D.Ergashev, M.Ruzibakieva. The First Successful Kidney Transplantation to a Child with the Abnormality of the Urinary Tract in Uzbekistan // 3rd Joint Meeting of the Turkish Transplantation Society and the Turkic World Transplantation Society Experimental and clinical transplantation Vol17, Supp2, October 2019, -p.27.

27. F.Khadjibaev., V.Sharipova, M.Ruzibakieva. Association of proinflammatory cytokine Interleukin-1 gene polymorphisms with chronic glomerulonephritis and end stage renal disease in renal transplantation patients Uzbekistan // 3rd Joint Meeting of the Turkish Transplantation Society and the Turkic World Transplantation Society Experimental and clinical transplantation Vol17, Supp2, October 2019, -p.43.

28. F.Khadjibaev, M.Ruzibakieva, D.Ergashev, D.Sadikov, Kh.Anvarov, P.Sultanov. Does angiotensin-converting enzyme-1 gene and genes coding for angiotensinogen polymorphisms are associated with ESRD in Uzbeks? // 3rd Joint Meeting of the Turkish Transplantation Society and the Turkic World Transplantation Society Experimental and clinical transplantation Vol.17, Supp2, October 2019, -p.36.

29. «Выбор тактики иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки на основании генетического профиля HLA системы больных хроническим гломерулонефритом» //Методические рекомендации. Ташкент. -2019. 35с.

30. «Оптимизация дозирования такролимуса с учетом полиморфизма CYP3A5 при трансплантации почки» // Методические рекомендации. Ташкент-2019. 27с.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 16.11.2020
Бичими: 60x84 1/8 «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи 4,5. Адади: 100. Буюртма: № 43

100060, Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 74.
Тел.: +998 90 9722279, www.tiraj.uz

«TOP IMAGE MEDIA»
босмаҳонасида чоп этилди.