

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МИРХАМИДОВ МИРЗИЁД ВАСИЛДЖАНОВИЧ

**РЕВМАТОИД АРТРИТ РИВОЖЛАНИШИ ВА
ПЕРСОНИФИКАЦИЯЛАНГАН ДАВОЛАШДА ЯЛЛИҒЛАНИШ ОЛДИ
ЦИТОКИН ГЕНЛАРИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ЎРНИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертаци доктора философии (PhD)
Content of the abstract of dissertation doctor of philosophy (PhD)

Мирхамидов Мирзиёд Василджанович

Ревматоид артрит ривожланиши ва персонификацияланган
даволашда яллиғланиш олди цитокин генлари

полиморфизмининг ўрни 3

Мирхамидов Мирзиёд Василджанович

Роль полиморфизма генов провоспалительных
цитокинов в развитии и персонифицированной терапии

ревматоидного артрита.....23

Мирхамидов Мирзиёд Василджанович

The role of polymorphism of proinflammatory cytokine genes in the
development and personalized therapy of rheumatoid

arthritis.....44

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....47

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МИРХАМИДОВ МИРЗИЁД ВАСИЛДЖАНОВИЧ

**РЕВМАТОИД АРТРИТ РИВОЖЛАНИШИ ВА
ПЕРСОНИФИКАЦИЯЛАНГАН ДАВОЛАШДА ЯЛЛИҒЛАНИШ ОЛДИ
ЦИТОКИН ГЕНЛАРИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ЎРНИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.PhD/Tib.1353 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «Ziyonet» ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Набиева Дилдора Абдумаликовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Шодиқулова Гуландом Зикрияевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Алиахунова Мавжуда Юсупахуновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор.

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 71) 1507825, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Диссертация автореферати 2021 йил «_____» _____ да тарқатилди.

(2021 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Н.И. Пулатова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Л.Т. Даминова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда ревматоид артрит дунё миқёсида соғлиқни сақлашнинг муҳим тиббий ва ижтимоий муаммоларидан бири бўлиб, ногиронликнинг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, «...ревматоид артрит (РА) катта ёшдаги аҳоли ўртасида 0,8–2% вазиятларда (аёллар орасида 5% гача), бўғим касалликлари кесимида 10% гача учраб, касалланишнинг янги ҳолатларини йиллик миқдори 0,02%ни ташкил қилади...»¹. Мазкур касаллик негизида юзага келаётган бўғим структурасининг ўзгариши – анкилоз, деформация ва контрактура шаклланиш даражаси айна вақтда генетик детерминантлик билан боғлиқлиги аниқланган ва касалликнинг наслий мойиллик даражаси 3–5% ни ташкил қилади. Шу сабабли, касалликнинг тиббий ва ижтимоий аҳамияти нафақат кенг тарқалганлиги, балки касалликнинг тез ногиронликка олиб келиши хавфи юқорилиги туфайли иқтисодий зарар билан белгиланадиган тиббиётдаги ечими топилиши зарур бўлган жиддий муammo ҳисобланади.

Дунёда РАнинг генетик хусусиятларини ўрганиш ва даволаш-профилактика тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган кенг қамровли илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу изланишлар РА келиб чиқиши билан генетик омилларнинг боғлиқлигини, турли ген полиморфизмларининг касаллик клиник кечишига, бўғим синдроми ва бўғимдан ташқари белгиларга таъсирини баҳолашдан иборат. РАда генетик омилларнинг бўғим деструкцияси авж олишидаги ўрни, организмнинг маълум базис даво дориларига ўзгарувчан жавоби асосида генетик фарқлиликлар мавжудлиги, генетик хусусиятлар негизида IL6 (C-174G), IL 1β (T31C), TNF-α (G308A) генлар генетик полиморфизмига кўра РАга чалинган беморлар учун базис давони танлашда шахсийлаштирилган услубни ишлаб чиқиш ва жорий этишга қаратилган янги ёндашувни асослаш ҳамда шу касалликдан келиб чиқадиган асоратларнинг олдини олиш чораларни белгилаш зарурлиги алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида ревматологик касалликларни тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор вазифалар юклатилган. «...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 диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни

¹ World Health Organization. The top 10 causes of death.2020 update. Available from: <http://www.who.int> Accessed 2020.

профилактика қилиш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида турли даражадаги ревматологик касалликларни тарқалиши, ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатишни янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касалликлар асоратлари натижасидаги юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон «Юқумли бўлмаган касалликлар профилактикаси, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур соҳада қабул қилинган бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунда дунёда РАнинг кечиши, генетик хусусияти ва уни патогенетик даволаш юзасидан етарлича илмий тушунча шаклланган, жумладан: РА кечишининг TCRA, TCRB, TCRG генлари полиморфизмлари билан боғлиқлиги аниқланган (Stanford University Medical Center (АҚШ, 2019)); матрикс металлопротеиназа (MMP) MMP9-1562 C/T генларининг РА ривожланиши, у ёки бу базис давога турлича жавоб бўлишида айрим генларнинг таъсири мавжудлиги аниқланган (Medizinische University Wien (Австрия, 2016)); маълум генлар полиморфизмининг у ёки бу базис антиревматик дорилар метаболизми билан боғлиқлиги исботланган (European Consortium on Rheumatoid Arthritis Families (Австрия, 2014)); MDR1 гени хусусиятларига боғлиқ ҳолда РАнинг ўзига хос клиник кечиши таърифланган (Pomeranian Medical University (Швеция, 2017)); RTPN22 генининг C1858T полиморфизми турли этник гуруҳларда, айниқса, европаликларда РАга сезувчанлик билан боғлиқ ва T аллели ревма омил мусбат беморларда ревма омил салбий беморларга қараганда анча кенг тарқалганлиги аниқланди (Lee Y. et al., 2018).

Ревматоид артрит ривожланишида генлар полиморфизмини ўрганиш борасида олиб борилган тадқиқотларда бир қатор натижаларган эришилди, жумладан: ревматик артритли касаллигининг юқори яллиғланишли АЦЦП-

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони

мусбат беморларнинг молекуляр генетик текшируви (РЕМАРКА тадқиқотлари)да CTLA4 (+49A>G, rs231775), IL6R (+358A>C, rs8192284), IL10 (-592A>C, rs1800872) генлар билан ўзаро боғлиқлиги аниқланди (Гусева И.А., 2018); CCR5 генининг генетик полиморфизмлари радиографик оғирлигини аниқлаш учун, айниқса РА да эрозия ривожланишида бевосита хавф омили эканлиги исботланган (Lebre M. et al., 2011).

Ўзбекистонда сўнгги йилларда нашр этилган адабиётларда ревматоид артритга оид қатор илмий ишларнинг амалга оширилганлиги қайд этилган. Уларда, асосан касаллик кечишининг айрим жиҳатлари кўрсатилган. Жумладан: гаптоглобин генетик фенотипларини РА кечиши ва даволаш самарадорлигидаги аҳамияти (Шодикулова Г.З., 2010); ташқи иқлим ва экологик омиллар таъсирида ревматоид артритнинг ўзига хос кечиши (Ахмедов Х.С., 2017); РА даволашда гастро-нефропатиялар ривожланишининг патогенетик муаммолари (Усманова Ш.Э., 2018); ревматоид артритнинг ўзига хос клиник кечиши ва даволаш самарадорлигида MDR1 ген полиморфизми аҳамияти (Абдурахманова Н.М., 2019) кабилар кўрсатиб ўтилган. Бироқ юқорида кўрсатилган адабиётлар таҳлили шундан далолат берадики: РА клиник кўринишлари, кечиши ва прогнози ривожланишида IL6 (C-174G), IL 1β (T31C), TNF-α (G308A) генлар генетик полиморфизмининг аҳамиятини ўрганилмаган; IL 6 (C-174G), IL1β (T31C), TNF-α (G308A) генларининг полиморфизми корреляцияси рентген босқичига, ДАС28 нинг фаоллик даражасига ва яллиғланишнинг асосий маркерлари билан уларнинг сезувчанлиги, ўзига хослиги ва прогностик аҳамиятини ўрганилмаган; IL6 (C-174G), IL 1β (T31C), TNF-α (G308A) генлар генетик полиморфизмининг РАни даволашдаги самарадорлиги ўрганилмаган.

Ўтказилган тадқиқотларга қарамасдан, шундай хулосага келиш мумкинки, бугунги кунда РА учун базис давони танлаш долзарб ва охиригача ўрганилмаган муаммолардан бири ҳисобланади. IL6 (C-174G), IL 1β (T31C), TNF-α (G308A) генлар генетик полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда базис давони танлаш кейинги илмий ишларда шахсийлаштирилган даво усулини ишлаб чиқиш, ногиронликнинг олдини олиш борасидаги вазифаларни ҳал қилишда долзарб муаммо ҳисобланади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №011800229 “Ички аъзолар касалликларини ташхислаш ва юқори самарали даволашнинг янги йўлларини излаш. Касалликнинг олдини олишнинг оқилона йўллари” мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади Ревматоид артрит ривожланиши ва персонификацияланган даволашда IL6 (C-174G), IL 1β (T31C) ва TNF-α (G308A) цитокинлари генлари полиморфизмини ўрнини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) цитокин генлари полиморфизмини аниқлаш;

IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) цитокин генлари полиморф вариантларини РА билан касалланган беморлар ўртасида тарқалиш частотасини аниқлаш;

IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) цитокин генлари полиморфизмини клиник, лаборатор ва инструментал кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлигини баҳолаш;

генлар полиморфизми асосида базис яллиғланишга қарши даво аҳамиятини аниқлаш ва персонификацияланган даволаш тамойилларини яратиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси кардиоревматология ва ревматология бўлимларида 2016-2018 йилларда РА билан стационар ва амбулатор даволанган 77 нафар беморлар ва 81 нафар соғлом инсонлар танлаб олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида капилляр қон, биохимик, генетик текширувлар учун қон зардоби ҳамда пешоб натижалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Илмий тадқиқотни бажариш давомида умумклиник, клиник-функционал, биокимёвий, молекляр генетик, статистик, оғриқни баҳолаш учун визуал-аналог шкаласи, касаллик фаоллигини аниқлаш учун DAS28 ҳисоблагичи ва CDAI индексидан ҳамда рентгенологик текширув усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ревматоид артрит касаллиги клиник, лаборатор ва инструментал кўрсаткичларининг IL6 (C-174G), IL 1 β (T31C), TNF- α (G308A) генлари генетик полиморфизми билан узвий боғлиқлиги исботланган;

илк марта IL1 β (T31C) ва IL6-174 (G→C) генларининг бирикмалари ревматоид артрит клиник кечиши ва ривожланишининг прогностик мезонлари сифатида диагностик аҳамиятга эга эканлиги асосланган;

IL1 β генининг T31C полиморфизми ревматоид артрит касаллиги ривожланишида мустақил генетик маркёр сифатида хизмат қилиши исботланган;

IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) генлари полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда ревматоид артрит билан оғриган беморларни олиб бориш учун ихтисослаштирилган тамойиллар ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

клиник тадқиқотлар бўғимларда патологик ўзгаришлар ҳосил бўлишининг молекуляр механизмларини аниқлаш эрта ташхис қўйишга ва даволашга турлича ёндошиш имкони яратилган;

IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) генлари полиморфизмини ўрганиш, уларнинг асосий радиологик босқичлар билан, DAS28 фаоллик даражаси ва яллиғланишнинг асосий белгилари билан боғлиқлиги бўғимларда патологик ўзгаришлар ва тизимли бузилишларнинг ривожланиши учун прогностик мезонлар ишлаб чиқилган.

Ревматоид артрит билан касалланган ўзбек аҳолисида IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) генлар полиморфизмини ўрганиш асосий терапияни танлашга, уни ўтказиш вақтига, дори воситалари дозасини мукаммаллаштиришга, асоратлар учрашини камайтиришга, турғун яллиғланишга қарши жавоб олишга имкон яратилган.

Ўтказилган клиник тадқиқотлар асосида ишлаб чиқилган ревматоид артритни индивидуал даволаш алгоритми касаллик ривожланишини сезиларли даражада камайтиришга, даволаш натижаларини яхшилашга ва беморларнинг ҳаёт сифати ва фармако-иктисодий самарадорликни оширишга олиб келган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий ишда замонавий услуб ва воситаларнинг қўлланилганлиги, клиник, молекуляр-генетик, инструментал, статистик текширув усулларида фойдаланилганлиги ва олинган барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаган ҳолда қайта ишланганлиги, назарий ва амалий тадқиқотларнинг ўзаро боғлиқлиги ҳамда амалиётга жорий қилинганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти РА билан оғриган беморлар генетик хусусиятларидан келиб чиққан ҳолда касаллик клиник кечишининг ўзига хослиги, дори воситаларини қўллашда жавоб хусусиятлари IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) гени полиморфизмига боғлиқлигининг назарий жиҳатдан асосланганлиги, олинган натижалар, хулосалар ва таклифлар ревматоид артритни даволаш самарадорлигини башоратлашда, ўтказилган молекуляр-генетик текширувлар эса ревматоид артритни даволашда метотрексатга резистентлик сабабини аниқлашда катта ҳисса қўшганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) генлари полиморфизми генотипларини ўрганган ҳолда беморлар учун базис давонинг самарадорлигини оширишдан иборат. IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) генларининг полиморфизмини ўрганган ҳолда базис давони танлашда ишлаб чиқилган шахсийлаштирилган усул даволаш самарадорлигини ошириш, бу эса, ўз навбатида, беморлар ҳаёт сифатини ошириш, эрта ногиронликнинг олдини олиш, касалликнинг қайталаниш муддатини камайтириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) генлари полиморфизмига боғлиқ ҳолда ревматоид артритга чалинган беморлар клиник кечишининг ўзига хосликлари ва даволаш самарадорлигини аниқлаш бўйича олинган натижалар асосида:

Интерлейкин-1 β ген полиморфизмини ўрганиш орқали ревматоид артритнинг фармакотерапиясида асоратлар хавфини прогноз қилиш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган “Интерлейкин-1 β ген полиморфизмини ўрганиш орқали ревматоид артритнинг фармакотерапиясида асоратлар хавфини прогноз қилиш усули” услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 29

декабрдаги 8 н-р/654-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, эрта ногиронликнинг олдини олиш, РАнинг қайталаниш муддатини қисқартириш имконини берган;

РА билан оғриган беморларни даволаш самарадорлигини оширишга қаратилган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси ва Бухоро вилояти, Шофиркон туман тиббиёт бирлашмасига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 08-09/9566-сонли маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши ревматоид артритга чалинган беморларни даволаш самарадорлигини ошириш, уларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, эрта ногиронликнинг олдини олиш ҳамда стационар даволаниш такрорийлиги ва муддатини қисқартириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 8 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 3 та халқаро ва 5 та республика анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертацияда белгиланган тадқиқотнинг долзарблиги асослаб берилган, тадқиқот ишининг мақсад ва вазифалари келтирилган, тадқиқотнинг объект ва предмети таърифланган, тадқиқот ишининг республикада фан ва технология ривожланишининг етакчи йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ этиш, тадқиқот иши асосида нашр этилган ишлар тўғрисидаги маълумотлар ҳамда диссертация тузилиши келтирилган.

Диссертациянинг «**Ревматоид артрит генетик полиморфизмининг замонавий муаммолари (адабиётлар таҳлили)**» деб номланган биринчи бобида бевосита мазкур тадқиқот иши мавзусига яъни РА муаммосининг назарий қирраларининг шарҳи келтирилган ҳамда илмий маълумотлар тизимлаштирилган, касалликнинг клиник кечиши хусусиятлари тўғрисидаги замонавий тушунчалар ёритилган, касаллик кечишига генетик омилларнинг таъсири ҳамда РА даволашдаги замонавий ёндошувлар ёритиб берилган.

Ушбу бобда замонавий адабиёт манбалари кўриб чиқилган ҳамда таҳлил этилган бўлиб, бунда IL6 (C-174G), IL1β (T31C), TNF-α (G308A)

генлари ва унинг полиморфизмлари тўғрисидаги маълумотлар ёритиб берилган.

Диссертациянинг «Тадқиқотнинг материал ва услублари» деб номланган иккинчи бобида, тадқиқот дизайни, тадқиқот давомида қўлланилган материал ва услублар, беморларнинг клиник таърифи, олинган натижаларга статистик ишлов беришда қўлланилган усуллар келтирилган. Илмий тадқиқотимизнинг объекти сифатида жаъми текширилганлар сони 158 нафар ташкил этди. Шулардан 2016-2018 йилларда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси (ТТАКТК)да стационар ва амбулатор шароитида даволанган РАли 77 нафар бемор танлаб олинган. Назорат гуруҳини 81 нафар ревматологик анамнезга мойил бўлмаган, амалий соғлом кўнгиллилар ташкил қилиб, улар ёш бўйича асосий гуруҳга ўзаро мос бўлдилар. Тадқиқот иши давомида кузатувдаги беморларнинг ўртача ёши $44,32 \pm 1,40$ ёшни ташкил қилди (18 дан катталар). Кузатув гуруҳларидаги беморларда касаллик давомийлиги 1 йилдан 10, ўртача $6,99 \pm 0,37$ йилни ташкил қилди.

Беморлар 3 гуруҳга бўлиниб ўрганилди: 1чи гуруҳ – 22 РА бемор, метотрексатга ижобий баҳо берувчилар, 2чи гуруҳ – 21 РА бемор, метотрексат билан биргаликда глюкокортикостероидлар ва бошқа препаратлар қабул қилганлар, 3чи гуруҳ – 33 РА бемор, метотрексат қабул қилишида ножуя асоратлар келиб чиққан беморлар.

Касаллик фаоллик даражаси ҳамда бўғим синдромининг яққоллик даражаси оғриқли ва шишган бўғимлар сони, DAS28 ва CDAI индекслари билан аниқланиб, ҳамда оғриқни 100-миллиметрли визуаланалогик шкала (ВАШ), Ричи индекси ёрдамида баҳоланди. Кузатувдаги барча беморларга қўл кафти ва оёқ кафтининг дистал қисмларини анъанавий рентгенографияси тўғри (олдинги орқа) проекцияда ўтказилди, ҳамда РА рентгенологик босқичи модифицирланган Steinbrocker усулида аниқланди. Майда бўғимлардаги деструктив жараёнларни прогрессирланиш даражаси Ларсен усулида ўлчанди.

Барча беморларда ҳаёт сифатини баҳолаш мақсадида сўровнома ўтказилди (SF-36), динамикада беморлар аҳволини яхшиланиши % ACR (ACR20, ACR50 ва ACR70) мувофиқ равишда функционал бузилишлар ва Health Assessment Questionnaire (HAQ) сўровномаси бўйича саломатлик ҳолати баҳоланди.

Молекуляр-генетик текширув учун ДНК/РНК ажратишга мўлжалланган «Рибо-Преп» тўпламидан фойдаланилди (AmpliSens, Россия). IL6(C-174G), IL1β(T31C), TNF-α (G308A) полиморфизмларини аниқлашда мўлжалланган РНК-сорб ООО «ИнтерЛабСервис» ва «ДНК-экспресс кровь» ООО «Литех» (Москва) реагентлар тўплами қўлланилди.

Геномли ДНК 0,5 мл миқдордаги периферик қондаги лейкоцитдан «Рибо преп» реагентлари тўпламидан фойдаланилган ҳолда ажратиб олинди (Амплисенс, Россия).

Полимераза занжир реакциясини ўтказиш амплификация “7500 Fast Real Time PSR Systems (Applied Biosystems США) тўплами ёрдамида

анъанавий икки праймерли схемада ўтказилди, бунда якуний ҳажм 15 мкл ташкил қилди.

Амплификация якунланганидан сўнг текширув натижалари документлар папкаси кўринишида экранга автоматик равишда чиқарилди.

Тадқиқот давомида олинган натижаларга статистик ишлов бериш персонал компьютернинг Microsoft Office Excel ҳамда «STATISTICA 6.0» дастурли пакетларини қўллаган ҳолда ўтказилди. Корреляцион таҳлилда Пирсоннинг корреляцион даражаси (r) ёки Спирмен бўйича даражали корреляция усулларида фойдаланилди. Корреляция кучи Ребров таснифига мувофиқ равишда аниқланди: $r \leq 0,29$ – кучсиз корреляция; $0,30 < r < 0,69$ – нисбий корреляция; $0,70 < r < 0,99$ – кучли корреляция; $1,0$ – тўлиқ корреляция.

Диссертациянинг «**Хусусий изланиш натижалари. Ревматоид артрит билан оғриган беморларнинг клиник-анамнестик тавсифи**» деб номланган учинчи бобида, РА билан касалланган 77 нафар бемор ва ва 81 нафар соғлом инсонларнинг клиник-анамнестик, функционал, лаборатор-инструментал текширув натижалари келтирилган.

Тадқиқот иши давомида кузатувдаги беморларнинг ўртача $44,32 \pm 1,40$ ёшни ташкил қилди (20 дан 73 ёшгача) (1-расм). Шулардан 2 (2,6%) эркак ва қолган 75 (97,6%) аёллар ташкил этди (1-расм). Кузатув гуруҳларидаги беморларда касаллик давомийлиги 1 йилдан 10 йилдан ортиқ ташкил қилиб, ўртача $6,99 \pm 0,67$ йил бўлди. Кузатувдаги беморларнинг 45 нафарида (37,5%) касаллик давомийлиги 2 йилдан камроқ вақтни, 2 йилдан 3 йилгача - 20 (16,7%), ҳамда 3 йилдан ортиғи – 55 нафар беморлар ташкил қилган (45,8 %). 81,6% беморларда полиартрит кузатилди.

Касаллик анамнези маълумотлари таҳлиliga кўра, беморларда ўртача $37,84 \pm 1,34$ ёшда РА илк симптомлари пайдо бўлган. РА хос бўлган биринчи симптомларни пайдо бўлишидан то якуний ташхис тасдиқлангунча бўлган ўртача вақт 12 ойни ташкил қилган.

Бизнинг тадқиқотимизда 39 нафар (51,0%) беморларда РА серопозитив, 38 (49%) беморларда эса РА серонегатив ҳолатлари.



1-расм. РА билан беморларнинг ўши, жинси ва РО бўйича тақсимланиши

DAS28 индекси бўйича юқори фаоллик ($>5,1$) – 34 нафар (44,2%) беморларда ҳамда РА I фаоллик даражаси 10 (7,8%) ва II ўртача фаоллик даражаси 37 нафар беморда (48,0%) аниқланди (2-расм).

Асосан (36; 46,75%) 2чи рентгенологик босқичи аниқланди.

Таҳлил давомида касалликнинг ифодаланган босқичи кўпроқ (38 нафар (49%)) намоён бўлди.

HAQ сўровномаси бўйича 59 (76,62%) нафар беморларда 2чи функционал етишмовчилик аниқланди, шу билан бир каторда бўғимлар функционал етишмовчилиги III синф беморлар сони 13 нафарни (16,8%) ташкил қилди (2 - расм).



2-расм. РА билан беморларнинг касаллик фаоллиги, босқичи, рентгенологик босқичи, бўғим функционал етишмовчилиги бўйича тақсимланиши

Ўз навбатида, беморларда эрталабки қарахтлиқ ўртача $104,52 \pm 3,97$ дақиқа давом этган, ЭЧТ миқдори эса – $18,39 \pm 3,97$ мм/с бўлган. Шунинг таъкидлаш лозимки, барча (100%) беморларда симметрик артрит, жумладан 3 тадан ортиқ бўғимларни зарарланиши кузатилган. Шу билан бир қаторда, барча беморларда (100%) қўл кафтини зарарланиши кузатилиб, оғриқли бўғимлар сони ўртача - $20,2 \pm 0,6$, шишган бўғимлар $11,9 \pm 0,4$ та бўлди.

Анамнез маълумотларига кўра наслий мойиллик 3,2% даволанган РА беморларда аниқланди. Барча беморлар орасида 21,2%да ногиронлик бўлиб, бу асосан касаллик оғир кечувчи беморларга хос бўлди. Асосан 2чи ва 3чи гуруҳлар ногиронликлари кузатилган ва бундай беморларда бўғим функцияси оғир етишмовчилиги бўлган беморларга берилган. 36,6% РА беморларда турли хилдаги тизимли ўзгаришлар аниқланди. Буларга тизимли қизил бўрича, дерматомиозит, тизимли склеродермия, увеит, қайталанувчи полиартрит ва бошқа касалликлар аниқланган.

SF-36 саволномаси бўйича динамикада ўтказилган сўровномада 1-гуруҳ беморларида даволашдан олдинга нисбатан даволашнинг 6 ойидаги саломатликнинг жисмоний ва руҳий таркибида беморлар ҳаёт сифатини нисбатан яхшиланганлиги аниқланди. Ўз навбатида, 2-гуруҳ ва 3-гуруҳ беморларида ҳаёт сифатини ўзгариши деярли кузатилмади.

Метотрексатга салбий реакциялар трансаминаземия (14,3%), диспептик ҳодисалар (64,3%), аллопеция (35,7%), лейкопения (28,6%), тери реакциялари (7,1%) ва бошқалар билан намоён бўлди.

Диссертациянинг «Ревматоид артритли беморларда IL6 (C-174G), IL1β (T31C), TNF-α (G308A) генларини генотиплаш натижалари» деб номланган тўртинчи бобида, айтиб ўтилган генларнинг полиморфизми натижалари ва ташхислаш алгоритми ҳамда даволашни башоратлаш ёритиб берилган.

РА (асосий гуруҳ) билан касалланган ўзбекистонлик беморларнинг умумий популяциясида G/A гени TNFα гени полиморфизми таҳлили натижасида текширилганларнинг биз G аллели юқори частотаси (87,7%), 12,3 фоизда А аллели аниқланди (1-жадвал). Олинган натижаларда А аллел частотасини ошишига мойиллик кузатилган бўлса-да (1,54 марта), умумий ўзбек аҳолисида аллел тақсимотининг қийматларидан сезиларли фарқ қилмади. РА беморларнинг умумий популяциясида генотипнинг тарқалиш частотаси ёввойи гомозигот генотипнинг G/G (75,3%) устунлигини кўрсатган бўлса, текширилаётган беморларнинг 24,7% да гетерозигот G/A варианты аниқланган бўлса, текширилаётган гуруҳда TNFα генотипининг мутант варианты аниқланмаган. Биз томонидан олинган натижалар TNFα генотипларини амалда соғлом донорларга нисбатан тақсимлашда сезиларли фарқлар йўқлигини кўрсатди. Шу билан бирга таъкидлаш лозимки, TNFα генининг гетерозигота вариантининг частотасини фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиясиз бўлсада, амалда соғлом индивидларнинг кўрсаткичларига нисбатан ошиш (1,54 марта) тенденцияси мавжуд.

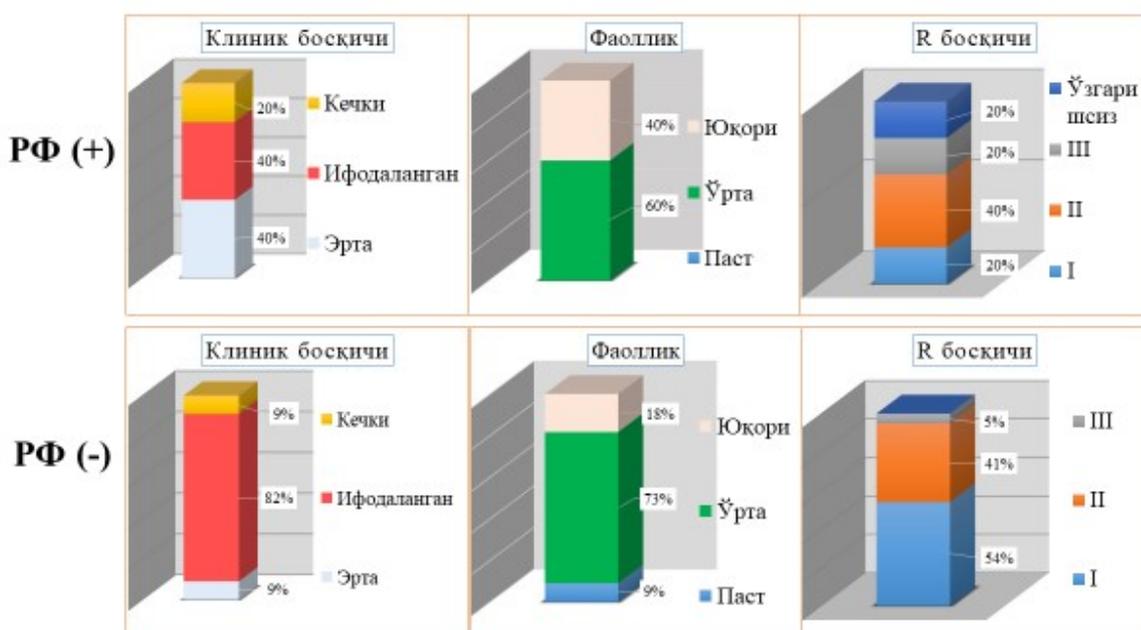
Бинобарин, РА нинг серонегатив варианты гетерозиготли TNFα генотипининг нисбатан юқори (1,18 марта) частотаси билан ажралиб туради. Гетерозиготлик мавжуд бўлганда РА нинг РО (-)вариантини ОР ривожланиши умумий популяцияга нисбатан сезиларли даражада 2,1 баравар ошди.

Жадвал 1

РА асосий ва назорат гуруҳи беморларнинг TNFα (G308A) гени полиморфизмининг аллель ва генотипик вариантларининг учраш даражасидаги фарқлар

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар миқдори		χ ²	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳ						
G	87,7%	92,0%	1,6	0,2	1,5	0,78-3,0	1,6	0,76-3,39
A	12,3%	8,0%						
G/G	75,3%	83,9%	1,8	0,2	0,9	0,76-1,05	0,6	0,26-1,28
A/G	24,7%	16,0%	1,8	0,2	1,5	0,8-2,8	1,7	0,77-3,76
A/A	0,0%	0,0						

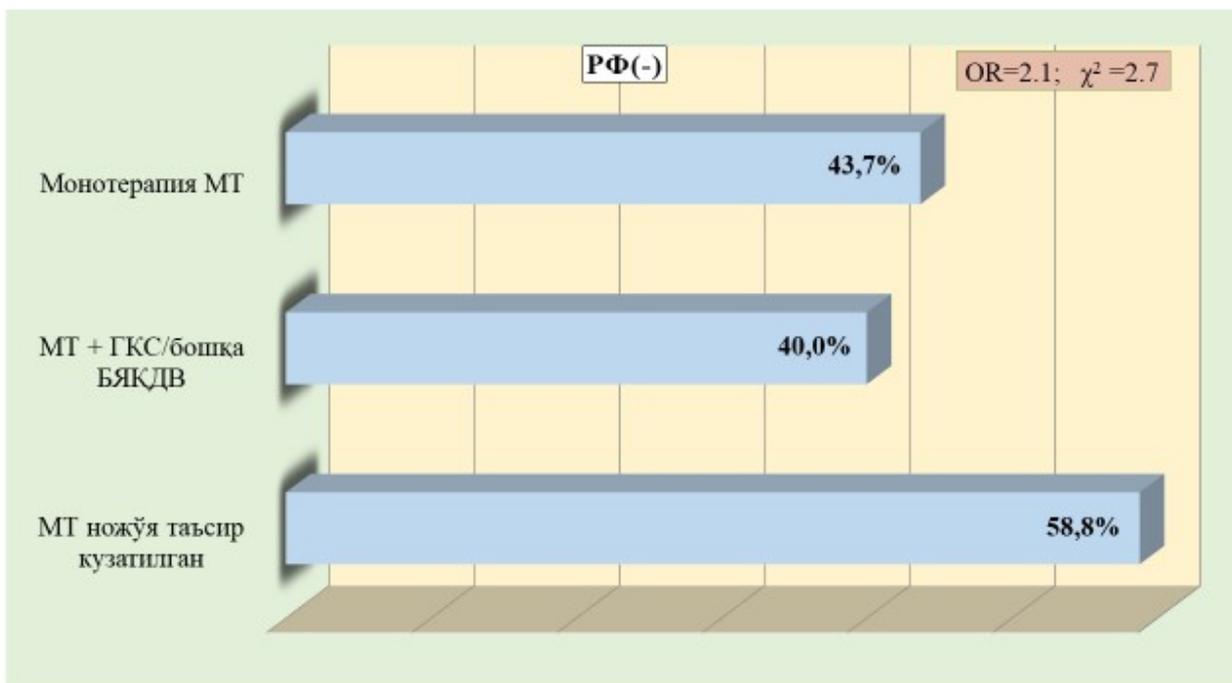
TNF α генининг гетероген вариантыни серопозитив ва серонегатив кичик гуруҳларида касалликни клиник, фаоллик ва рентгенологик босқичлари билан солиштирилганда касалликнинг ифодаланган босқичи серонегатив шаклида серопозитив шаклига нисбатан кўпроқ учраганлиги яъни 82 % ни, фаоллиги бўйича ўртача фаоллик серонегатив шакли серопозитивга нисбатан устунлик қилди яъни 73%ни ташкил қилди, рентгенологик босқичлари бўйича серонегатив шаклида 1 босқичи 54% ҳолатда кўп учради, 2 рентген босқичи иккала шаклда ҳам бир хил кузатилди, серопозитив шаклида эса 3 рентген босқичини 20 %га ортганини аниқладик (3 – расм).



3 – расм. TNF α (G308A) гени A/G генотипик вариантынинг RF (+) ва RF (-) гуруҳлари ўртасидаги клиник ва инструментал текширув натижалари билан ўзаро боғлиқлиги ўртасидаги фарқлар

Бундан ташқари TNF α генининг C реактив оксил даражаси билан боғлиқлиги ўрганилди. СРО ҳам TNF α генининг гетероген вариантида юқорилиги кўриниб турибди, яъни 30,6 мг/л ни ташкил қилган.

3 та гуруҳда TNF α гени гетерозигота вариантыни РАнинг серонегатив шаклида таҳлил қилганимизда бошқа гуруҳларга нисбатан МТдан ножўя таъсир кузатилган гуруҳда 60 %га яқин ҳолатда кўпроқ учрашини кузатдик (4 – расм).



4 – расм. TNFα (G308A) ген полиморфизми A/G генотипик вариантыни 3 та гуруҳлардаги учраш даражаси

Ўзбекистон аҳолисининг РА беморларида аллел частоталари ва IL6 -174 генотиби (G→C) вариантларининг тарқалишини таҳлил қилиш G аллели 76,0% гача камайиши фониди ($\chi^2=2,2$, $p=0,1$, $OR=1,6$) C аллелининг кўпайишга мойиллигини (24,0% гача) кўрсатди (2 - жадвал). Ушбу цитокин генотипларининг умумий РА умумий танловдаги беморларда тақсимланиши гомозиготли G/G вариантининг 55,8% гача пасайишини кўрсатди ($\chi^2=2,4$, $p=0,1$, $OR=0,6$), гетерозиготли G/C варианты эса тез-тез аниқланди (40,3%) ($\chi^2=2,0$, $p=0,2$, $OR=1,6$), ва мутант C / C гомозигота вариантининг частотаси 3,9% гача ўсди, касаллик ривожланиши нисбий хавфи 1,6 ни ташкил этди.

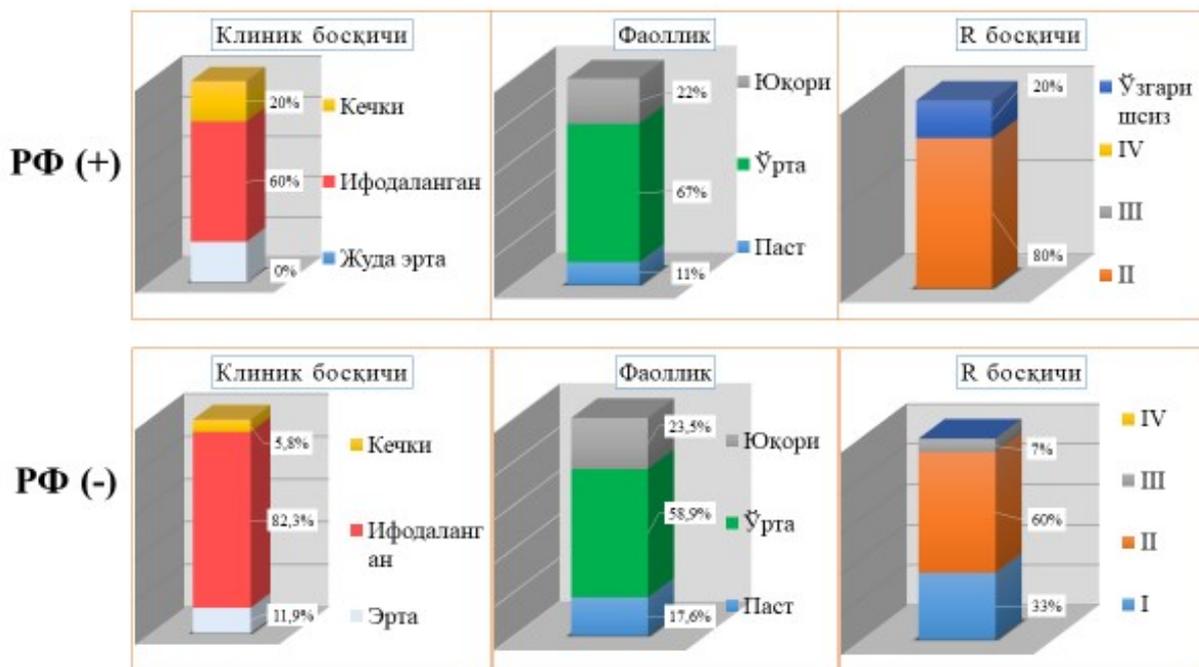
Жадвал 2

Асосий ва назорат гуруҳида IL6 (C-174G) гени полиморфизми аллель ва генотипик вариантларининг учраш даражасидаги фарқлар

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар миқдори		χ^2	p	RR	95% CI	OR	95% CI
	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳ						
C	24,0%	17,3%	2,2	0,1	1,4	0,89-2,15	1,5	0,87-2,62
G	76,0%	82,7%						
C/C	3,9%	2,5%	0,3	0,6	1,6	0,27-9,18	1,6	0,26-9,85
C/G	40,3%	29,6%	2,0	0,2	1,4	0,88-2,09	1,6	0,82-3,09
G/G	55,8%	67,9%	2,4	0,1	0,8	0,64-1,05	0,6	0,31-1,14

Бу генда ҳам биз генотипик вариантларини назорат, серонегатив ва серонегатив гуруҳларида ўрганганимизда C/G гетероген вариантини назорат гуруҳига нисбатан юқорилиги исботланди ва бу асосан серонегатив шаклда кўп кузатилиб ишончлилик курсаткичи 1,9 ни ва 2,1 ни ташкил этди.

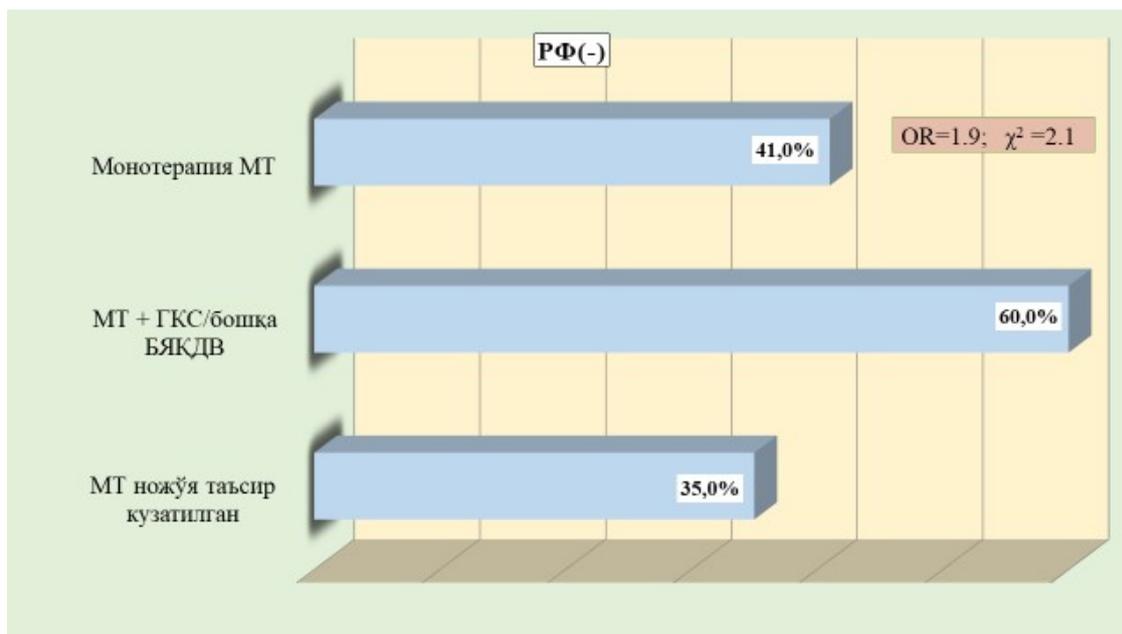
IL6 (C-174G) гени полиморфизмини касаллик кечиши ва босқичлари билан солиштирганимизда TNF α каби ўзгаришларни аниқладик (5 – расм).



5 – расм. IL6 (C-174G) гени C/G генотипик вариантнинг RO (+) ва RO (-) гуруҳлари ўртасидаги клиник ва инструментал текширув натижалари билан ўзаро боғлиқлиги ўртасидаги фарқлар

IL6 (C-174G) генининг CPO даражаси билан боғлиқлиги ўрганилди. Шу геннинг учала генотипик вариантда ҳам CPO даражаси кўрсаткичлари бир бирига яқин ҳолатда учраганлиги аниқланди.

IL6 C/G генотипик варианты комбинирланган терапия қабул қилаётган гуруҳида касалликни RO (-) шаклида бошқа гуруҳларга нисбатан 60% ҳолатда устунлик қилди (6-расм). Шу натижадан келиб чиққан ҳолда бизнинг фикримизча IL6 гетерозигота варианты касалликни RO (-) шаклида MT га нисбатан резистентлик ривожланишини башоратлашимиз мумкин бўлади.



6 – расм. IL6 (C-174G) ген полиморфизми C/G генотипик варианты 3 та гуруҳлар ўртасидаги учраш даражаси

Ўзбек популяциясининг 63 РА касалида IL1β генининг аллел частотаси ва T31C генотиплари вариантларининг тарқалишини таҳлил қилиш C аллелининг кўпайиши фонида (50,8% гача) T аллелининг 49,2% пасайишини гача (3-жадвал) кўрсатди. Ушбу цитокин генотипларининг умумий РА намунасидаги беморларда тарқалиши гомозиготли T/T вариантининг 27% гача пасайишини кўрсатди, гомозиготли C/C варианты эса тез-тез аниқланди (25,4% да) ва гетерозиготли T/C варианты умумий популяция чегарасида қолди. Шу билан бирга, назорат гуруҳидаги ХВМ бўйича IL1β генининг T31C генотиплари аллеллари ва вариантларининг тарқалиш популяциясининг частотаси C = 0,67, T = 0,33 ни ташкил қилди. ХВМ бўйича генотиплар кутилаётган тарқалиш частотаси: T / T = 0.11; T / C = 0,44; C / C = 0.45, ХВМ бўйича генотиплар тарқалишининг кузатишган частотаси: T / T = 0.11; T / C = 0,43; C / C = 0.46 ($\chi^2=0,031$; p=0,9). РА беморларида ХВМ бўйича аллелларнинг тарқалиш частотаси G=0,76, C=0,24 эди. ХВМ бўйича генотипларнинг кутилаётган тарқалиш частотаси: T / T = 0,23; T / C = 0,5; C / C = 0,27, ХВМ бўйича генотипларнинг тарқалишининг кузатишган частотаси: T / T = 0,25; T / C = 0,47; C / C = 0,29 ($\chi^2=0,31$; p=0,6).

Жадвал 3

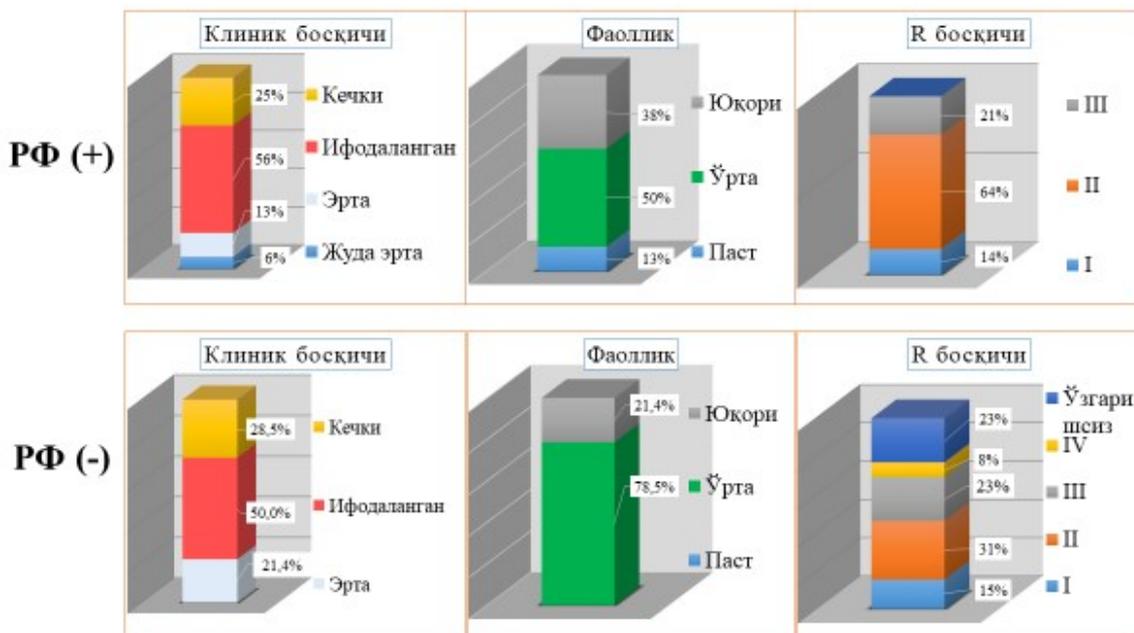
Асосий ва назорат гуруҳида IL-1β (T-31C) ген полиморфизми аллель ва генотипик вариантларининг учраш даражасидаги фарқлар

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллел ва генотиплар миқдори		χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳ						
T	50,8%	67,3%	7,7	0,005	1,5	1,11-	1,9	1,2-3,0

C	49,2%	32,7%				1,93		
T/T	27,0%	45,7%	4,9	0,03	0,6	0,40-0,95	0,5	0,24-0,92
T/C	47,6%	43,2%	0,2	0,6	1,1	0,76-1,52	1,1	0,61-2,1
C/C	25,4%	11,1%	5,0	0,03	2,2	1,07-4,60	2,6	1,10-6,22

Бу генда ҳам биз IL-1 β генотипик вариантларини назорат, серопозитив ва серонегатив гуруҳларида ўрганганимизда C/C вариантини назорат гуруҳига нисбатан юқорилиги исботланди ва бу асосан серонегатив шаклда кўп кузатилиб нисбий хавф 3,3 ни ташкил этди. C/T варианты ҳам назорат гуруҳига нисбатан юқорилиги исботланди ва бу асосан серопозитив шаклда кўп кузатилиб нисбий хавф 1,9 ни ташкил этди.

IL1 β (T31C) ген C/T генотипик вариантнинг касалликнинг клиник, лаборатор ва инструментал текширувлар билан ўзаро боғлиқлигини кўрганганимизда бу ерда аввалги TNF α ва IL6 генларидаги каби ўзгаришлар аниқланмади. Яъни TNF α ва IL6 генларидаги касалликни ҳамма босқичларидаги устунлик PO (+) шаклига тўғри келган келган (7 – расм).

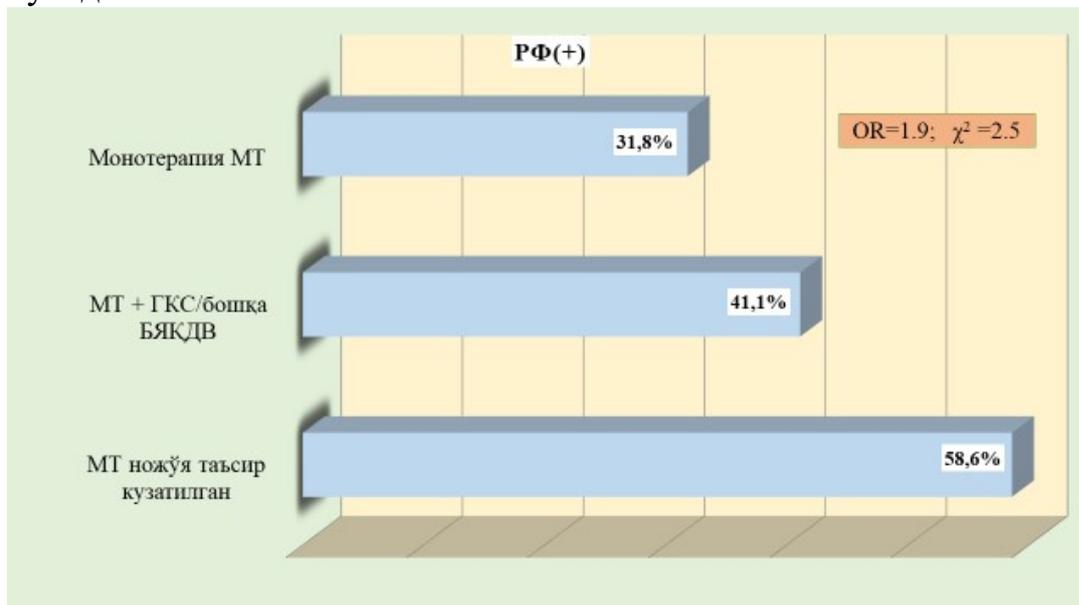


7 – расм. IL1 β (T31C) ген C/C генотипик вариантнинг PO (+) ва PO (-) гуруҳлари ўртасидаги клиник ва инструментал текширув натижалари билан ўзаро боғлиқлиги ўртасидаги фарқлар

IL1 β генининг CPO даражаси билан боғлиқлиги урганildi. CPO ҳам C/T ва C/C вариантларида юқорилиги аниқланди.

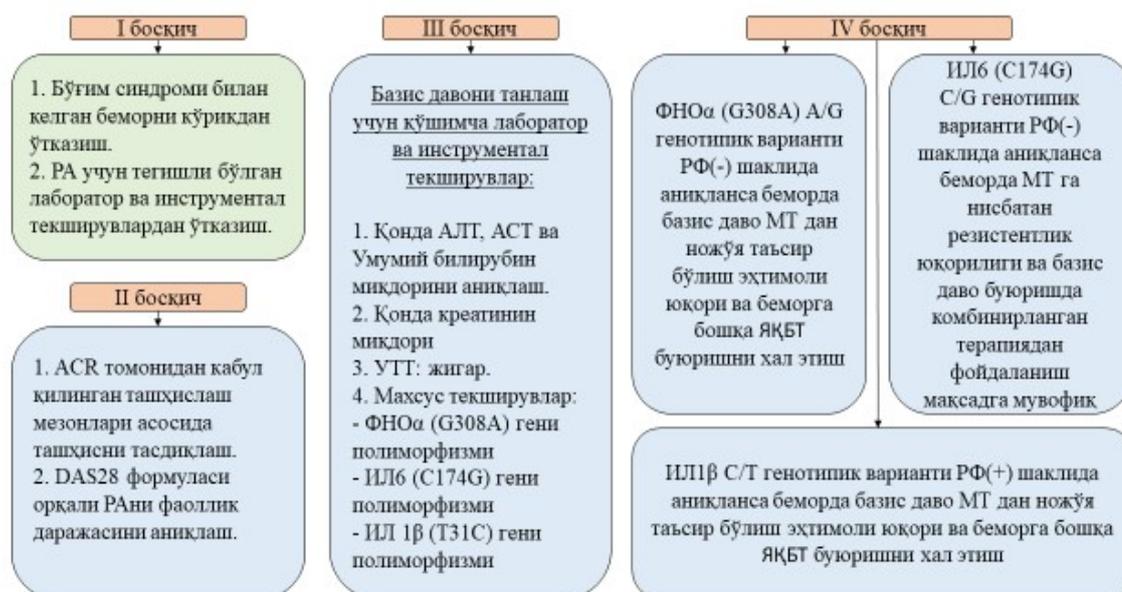
IL1 β (T31C) генотипик варианты бошқа гуруҳларга нисбатан MT дан ноўя таъсир кузатилганлар гуруҳида 60 % га яқин ҳолатда касалликни PO

(+) шаклида устунлик қилди (8 – расм). Шу натижадан келиб чиққан ҳолда бизнинг фикримизча IL1 β (Т31С) ни гетерозигота варианты касалликни РО (+) шаклида МТ дан ножўя таъсир ривожланишини башоратлашимиз мумкин булади.



8 – расм. IL1 β (Т31С) ген полиморфизми С/Т генотипик вариантынинг 3 та гуруҳлар ўртасидаги учраш даражаси

IL6 (С-174G), IL1 β (Т31С), TNF- α (G308A) генлари полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда ревматоид артрит билан оғриган беморларни олиб бориш учун ихтисослаштирилган тамойиллар ишлаб чиқилди (9-расм).



9 - расм. РА билан касалланган беморларни ташхислаш ва даволаш алгоритми

ХУЛОСА

1. TNF α (G308A) генининг G/G генотиби (83,9%), IL1 β (T31C) генининг T/T (45,7%) ва T/C (43,2%) генотиплари, IL6 (C174G) генининг G/G генотиби (67,9%) устунлик қилди;
2. РА билан касалланган беморларда TNF α (G308A) генининг G/A гетерозигот вариантыни кўпайиши, IL1 β (T31C) генининг T/T генотип вариантынинг пасайиши ва C/C генотип вариантынинг кўпайиши тенденцияси кузатилди, IL6 (G174C) генининг G/C гетерозигота ва C/C гомозигота вариантлари амалий соғлом одамларнинг кўрсаткичларига нисбатан кўпроқ учраганлиги аниқланди;
3. TNF α (G308A) ҳамда IL6 (C174G) генларининг гетерозигота варианты касалликнинг серонегатив шакли, ифодаланган босқичи, ўрта даражадаги фаоллик ва рентгенологик II босқичига тугри келди, серопозитивда кечки босқичининг кўпайиши ва юқори фаоллик даражаси билан мос келди;
4. РАнинг серонегатив шаклида TNF α (G308A) гетерозигота варианты асосан МТдан ножўя таъсир кузатилган беморлар гуруҳида юқорилиги ва IL6 (C174G) гетерозигота вариантыни МТга резистент бўлган беморларга гуруҳига хослиги, РАнинг серопозитив шаклида эса IL1 β (T31C) генининг гетерозигота вариантынинг МТдан ножўя таъсир кузатилган гуруҳида кўп учраши аниқланди. Яллиғланиш цитокин генлари полиморфизмини ўрганиш асосида даволаш тамойили яратилди ва РАни даволаш стратегияси такомиллаштирилди.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

МИРХАМИДОВ МИРЗИЁД ВАСИЛДЖАНОВИЧ

**РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ И ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ
ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

14.00.05- Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ -2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2020.2.PhD/Tib.1353.

Диссертация выполнена в Ташкентском медицинском академии.

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

Научный руководитель:

Набиева Дилдора Абдумаликовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Официальные оппоненты:

Шодикулова Гуландом Зикрияевна
доктор медицинских наук, доцент

Алиахунова Мавжуда Юсупахуновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор.

Ведущая организация:

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2021 г. в _____ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № ____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2021 год.

(Протокол рассылки № ____ от « ____ » _____ 2021 года)

А.Г. Гадаев

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

Н.И. Пулатова

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

Л.Т. Даминова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В сегодняшний день ревматоидный артрит является одной из самых серьезных медицинских и социальных проблем во всем мире и остается одной из основных причин инвалидности. По данным Всемирной организации здравоохранения, «... ревматоидный артрит (РА) встречается в 0,8–2% случаев среди взрослого населения (до 5% среди женщин), до 10% случаев заболевания артритом и ежегодно частота новых случаев составляет 0,02% ...»³. Изменения в структуре суставов, вызванные этим заболеванием - частота анкилоза, деформации и образования контрактур также связана с генетическими детерминантами, а степень наследственной предрасположенности к заболеванию составляет 3-5%. Таким образом, медицинское и социальное значение заболевания представляет собой серьезную проблему, которую необходимо решать в медицине не только из-за ее распространенности, но и из-за высокого риска заболевания, ведущего к быстрой инвалидности.

Во всем мире проводятся обширные научные исследования для изучения генетических особенностей РА и улучшения мер лечения и профилактики. Эти исследования включают оценку взаимосвязи генетических факторов с происхождением РА, влияния различных полиморфизмов генов на клиническое течение заболевания, суставного синдрома и внесуставных симптомов. Роль генетических факторов в развитии деструкции суставов при РА, наличие генетических различий, основанных на вариабельном ответе организма на определенные базовые препараты, генетический полиморфизм генов IL6 (C-174G), IL 1 β (T31C), TNF- α (G308A) у пациентов с РА. Особое значение при выборе базового лечения имеет необходимость обосновать новый подход к разработке и внедрению индивидуального подхода и определить меры по предотвращению осложнений, возникающих при этом заболевании.

Развитие медицинского сектора нашей страны ставит ряд задач, направленных на адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, сокращение и предотвращение распространения ревматических заболеваний среди населения. Определены такие задачи как, «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации...»⁴. Эти задачи позволят снизить инвалидность и

³ World Health Organization. The top 10 causes of death.2020 update. Available from: <http://www.who.int> Accessed 2020.

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони

смертность, возникающую в результате осложнений заболеваний, за счет повышения распространенности ревматологических заболеваний различной степени тяжести среди населения, поднятия на новый уровень оказания современных медицинских услуг по диагностике и лечению, совершенствования применения современных технологий оказания качественной медицинской помощи.

Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии дальнейшего развития Республики Узбекистан», № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированных медицинская помощь населению Республики Узбекистан » и постановление № ПП-4063 от 18 декабря 2018 года « О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержанию здорового образа жизни и повышению физической активности населения » и других нормативно-правовых актах, принятых в данной сфере, в определенной степени служит данное диссертационное исследование.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Сегодня в мире имеется достаточное научное понимание течения, генетической природы и патогенетического лечения РА, включая: ассоциацию передачи РА с полиморфизмами генов TCRA, TCRB, TCRG (Медицинский центр Стэнфордского университета (США, 2019)); развитие РА генов матричной металлопротеиназы (MMR) MMR9-1562 C/T, наличие влияния определенных генов в различных ответах на то или иное базовое лечение (Medizinische University Wien (Австрия, 2016)); доказано, что полиморфизм определенных генов связан с метаболизмом того или иного базового противоревматического препарата (Европейский консорциум по семьям ревматоидного артрита (Австрия, 2014)); описано конкретное клиническое течение РА в зависимости от характеристик гена MDR1 (Поморский медицинский университет (Швеция, 2017)); было обнаружено, что полиморфизм C1858T гена RTRN22 связан с восприимчивостью к РА у разных этнических групп, особенно у европейцев, и чаще встречается у ревматоид-положительных пациентов с Т-аллелем, чем у ревматоид-отрицательных пациентов (Lee Y. et al., 2018).

Ряд исследований полиморфизма генов в развитии ревматоидного артрита дали ряд результатов, в том числе: CTLA4 (+ 49A> G, rs231775), IL6R (+358) в молекулярно-генетическом тестировании высоковоспалительных АЦЦП-положительных пациентов с ревматоидным артритом (исследования REMARKA), rs8192284), IL10 (-592A> C, rs1800872) взаимодействуют с генами (Гусева И.А., 2018); было показано, что генетический полиморфизм гена CCR5 является прямым фактором риска

развития эрозии, особенно при РА, для определения радиографической тяжести (Lebre M. et al., 2011).

В литературе, опубликованной в Узбекистане за последние годы, говорится, что был проведен ряд научных исследований по ревматоидному артриту. В основном они показывают некоторые аспекты течения болезни. К ним относятся: роль генетических фенотипов гаптоглобина в течении РА и эффективность лечения (Шодикулова Г.З., 2010); специфическое течение ревматоидного артрита под влиянием внешних климатических и экологических факторов (Ахмедов Х.С., 2017); патогенетические проблемы развития гастро-нефропатии при лечении РА (Усманова Ш.Е., 2018); роль полиморфизма гена MDR1 в конкретном клиническом течении и эффективности лечения ревматоидного артрита (Абдурахманова Н.М., 2019). Однако анализ вышеуказанной литературы позволяет предположить, что роль генетического полиморфизма генов IL6 (C-174G), IL 1 β (T31C), TNF- α (G308A) в развитии клинических проявлений, течения и прогноза РА не изучен; Корреляция полиморфизма генов IL 6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) с рентгенологической стадией, уровень активности DAS28 и их чувствительность, специфичность и прогностическую значимость с основными маркерами воспаления не изучен; Эффективность генетического полиморфизма генов IL6 (C-174G), IL 1 β (T31C), TNF- α (G308A) при лечении РА не изучен.

Несмотря на проведенные исследования, можно сделать вывод, что выбор базисного лечения РА на сегодняшний день является одной из самых актуальных и неизученных проблем. Выбор базового лечения с учетом генетического полиморфизма генов IL6 (C-174G), IL 1 β (T31C), TNF- α (G308A) является актуальным вопросом при разработке персонализированного лечения, профилактики инвалидности в последующие научные исследования.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование в соответствии с планом научно-исследовательских работ научного центра Ташкентской медицинской академии №011800229 «Поиск новых путей диагностики и высокоэффективного лечения заболеваний внутренних органов. Рациональные способы профилактики заболеваний».

Целью исследования явилась определение роли полиморфизма генов цитокинов IL6 (C-174G), IL 1 β (T31C) и TNF- α (G308A) в развитии и персонализированном лечении ревматоидного артрита.

Задачи исследования:

Определение полиморфизма генов цитокинов IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A);

Определение частоты распределения полиморфных вариантов генов цитокинов IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) среди пациентов с РА;

Оценка взаимодействия полиморфизма генов цитокинов IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями;

Определить важность базового противовоспалительного лечения на основе полиморфизма генов и разработать принципы индивидуального лечения.

Объектом исследования отобраны 77 больных и 81 здоровый человек, проходивших стационарное и амбулаторное лечение РА в отделениях кардиоревматологии и ревматологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в 2016-2018 годах.

Предмет исследования: получены результаты биохимических и генетических тестов капиллярной крови, сыворотки и мочи.

Методы исследования. В ходе исследования использовались общая, клиничко-функциональная, биохимическая, молекулярно-генетическая, статистическая, визуально-аналоговая шкала оценки боли, счетчик DAS28 и индекс SDAI для определения активности заболевания, а также методы радиологического исследования.

Научная новизна:

доказана тесная связь клинических, лабораторных и инструментальных показателей ревматоидного артрита с генетическим полиморфизмом генов IL6 (C-174G), IL 1 β (T31C), TNF- α (G308A);

впервые доказано, что комбинации генов IL1 β (T31C) и IL6-174 (G \rightarrow C) имеют диагностическое значение в качестве прогностических критериев клинического течения и развития ревматоидного артрита;

обосновано, что полиморфизм T31C гена IL β служит самостоятельным генетическим маркером в развитии заболевания ревматоидным артритом;

разработаны специализированные принципы ведения больных ревматоидным артритом с учетом полиморфизма генов IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A).

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

клинические исследования по выявлению молекулярных механизмов патологических изменений суставов позволили использовать различные подходы к ранней диагностике и лечению;

изучение полиморфизма генов IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A), их ассоциации с основными радиологическими стадиями, уровнем активности DAS28 и основными симптомами воспаления разработали прогностические критерии развития патологического изменения и системные нарушения в суставах.

изучение полиморфизма генов IL6 (S-174g), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) у узбекского населения, страдающего ревматоидным артритом, позволило выбрать базовую терапию, время ее проведения, усовершенствовать дозировку лекарств, снизить риск осложнений, получить стойкий противовоспалительный ответ.

разработанный на основе проведенных клинических исследований индивидуальный алгоритм лечения ревматоидного артрита привел к значительному снижению прогрессирования заболевания, улучшению результатов лечения, повышению качества жизни пациентов и фармакоэкономической эффективности.

Достоверность результатов исследования обосновывается применением в научной работе современных методов и средств, применением клинических, молекулярно-генетических, инструментальных, статистических методов исследования и обработкой всех полученных цифровых данных с применением современных компьютерных технологий, взаимосвязью и внедрением в практику теоретических и прикладных исследований.

Научная и практическая значимость результатов исследования:

Научная значимость результатов исследования основана на генетических характеристиках пациентов с РА, специфике клинического течения заболевания, характеристиках реакции на применение лекарственных средств, теоретических основах полиморфизма гена IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A). Полученные результаты, выводы и рекомендации объясняются тем, что молекулярно-генетические исследования внесли значительный вклад в прогнозирование эффективности лечения ревматоидного артрита и определение причина резистентности к метотрексату при лечении ревматоидного артрита.

Практическая значимость исследования заключается в повышении эффективности базового лечения пациентов за счет изучения генотипов полиморфизмов генов IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A). Персонализированный метод, разработанный при выборе базового лечения путем изучения полиморфизма генов IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) для повышения эффективности лечения, что, в свою очередь, улучшает состояние пациентов, качество жизни, предотвращение ранней инвалидности, сокращением времени рецидива.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов определить специфику клинического течения и эффективность лечения больных ревматоидным артритом за счет полиморфизма генов IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A):

Утверждена методическая рекомендация “метод прогнозирования риска осложнений в фармакотерапии ревматоидного артрита путем изучения полиморфизма гена интерлейкина-1 β ”, разработанная на основе полученных научных результатов по прогнозированию риска осложнений в фармакотерапии ревматоидного артрита путем изучения полиморфизма гена интерлейкина-1 β (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/654 от 29 декабря 2020 г.). Данная методическая рекомендация позволила улучшить качество жизни пациентов, предотвратить раннюю инвалидизацию, сократить сроки рецидива РА;

Научные результаты, направленные на повышение эффективности лечения больных РА, внедрены в практику здравоохранения, в том числе в многопрофильную клинику Ташкентской медицинской академии и Шофирканское районное медицинское объединение Бухарской области (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 2021 года № 08-09/9566). Внедрение полученных результатов исследований в клиническую практику позволило повысить эффективность лечения больных ревматоидным артритом, улучшить качество их жизни, предотвратить раннюю инвалидизацию и сократить периодичность и продолжительность стационарного лечения.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 8 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 5 республиканских.

Публикация результатов исследования: Всего по теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 4 статьи в научных изданиях Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан, рекомендованных для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе 3 в республиканских и 1 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Содержание диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 112 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность исследования, обозначенного в диссертации, сформулированы цели и задачи исследовательской работы, определены объект и предмет исследования, приведено соответствие исследовательской работы ведущим направлениям развития науки и техники в республике, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, изложена реализация результатов исследования на практике, информация о работах, опубликованных на основе исследовательской работы, а также структура диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные проблемы генетического полиморфизма ревматоидного артрита (анализ литературы)**» непосредственно по теме данной исследовательской работы представлен обзор теоретических аспектов проблемы РА и систематизированы научные данные, освещены современные представления об особенностях клинического течения заболевания, влияние генетических факторов на течение заболевания и современные подходы к лечению РА.

В данной главе рассмотрены и проанализированы источники современной литературы, в которых освещена информация о генах IL6 (S-174g), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) и его полиморфизмах.

Вторая глава диссертации, озаглавленная «**Материалы и методы исследования**», описывает дизайн исследования, материалы и методы, использованные в ходе исследования, клиническое описание пациентов, методы, используемые при статистической обработке результатов. Общее количество обследованных как объект нашего научного исследования составило 158 человек. Из них было отобрано 77 пациентов на стационарном и амбулаторном лечении в многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии (МКТМА) в период 2016-2018 гг. Контрольную группу составили 81 практически здоровый доброволец, не подверженный ревматическому анамнезу и сопоставимый по возрасту с основной группой. Средний возраст пациентов, находящихся под наблюдением во время исследования, составил $44,32 \pm 1,40$ года (старше 18 лет). У пациентов контрольных групп длительность заболевания составляла от 1 до 10 лет, в среднем $6,99 \pm 0,37$ года.

Пациенты были разделены на 3 группы: 1 – я группа – 22 пациента РА, которые дали положительный результат на метотрексат, 2 – я группа-21 пациент РА, которые принимали глюкокортикостероиды и другие препараты в сочетании с метотрексатом, 3-я группа-33 пациента ра, у которых возникли побочные эффекты от приема метотрексата.

Степень активности заболевания и степень близости суставного синдрома определяли по количеству болезненных и опухших суставов, индексам DAS28 и CDAI, а боль оценивали с помощью 100-миллиметровой визуально-логической шкалы (ВАШ), индекса Ричи. Рентгенография дистальных отделов ладони кисти и ладони стопы всем пациентам в последующем была выполнена в правильной (передней задней) проекции, а также по модифицированному методу Стейнброекера была определена рентгенологическая стадия ра. Степень прогрессирования деструктивных процессов в капиллярах измеряли методом Ларсена.

С целью оценки качества жизни у всех пациентов был проведен опросник (SF-36), оценивалось улучшение состояния пациентов в динамике % ACR (ACR20, ACR50 и ACR70), функциональные нарушения и Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Для молекулярно-генетического тестирования использовали набор Ribo-Prep для разделения ДНК / РНК (AmpliSens, Россия). Для выявления полиморфизмов IL6(C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) использовали набор реагентов РНК-сорб ООО «ИнтерЛабСервис» и «ДНК-экспресс крови» ООО «Литех» (Москва).

Геномную ДНК извлекли из лейкоцитов периферической крови в количестве 0,5 мл с помощью набора реагентов «Рибо преп» (Амплисенс, Россия).

Проведение полимеразной цепной реакции "амплификация" проводилось по традиционной схеме с двумя праймерами с использованием пакета 7500 Fast Real Time PSR Systems (Applied Biosystems США), в котором конечный объем составлял 15 мкл.

После завершения амплификации результаты проверки автоматически выводились на экран в виде папки "документы".

Статистическая обработка результатов, полученных в ходе исследования, проводилась с использованием программных пакетов Microsoft Office Excel и «STATISTICA 6.0» персонального компьютера. В корреляционном анализе использовались методы ранговой корреляции по степени корреляции Пирсона (r) или Спирмена. Сила корреляции определялась в соответствии с классификацией Реброва: $r \leq 0,29$ – слабая корреляция; $0,30 < r < 0,69$ – относительная корреляция; $0,70 < r < 0,99$ – сильная корреляция; 1,0-полная корреляция.

В третьей главе диссертации под названием **«Результаты собственных исследований. Клинико-anamnestическая характеристика больных ревматоидным артритом»**, в которой представлены результаты клинико-anamnestического, функционального, лабораторно-инструментального обследования 77 больных РА и 81 здорового человека.

В ходе исследовательской работы средний возраст наблюдаемых пациентов составил $44,32 \pm 1,40$ года (от 20 до 73 лет) (рис.1). Из них 2 (2,6%) составляли мужчины, а остальные 75 (97,6%)-женщины (рис.1). Продолжительность болезни у больных в группах наблюдения составляла от 1 года до более 10 лет, в среднем $6,99 \pm 0,67$ года. У 45 (37,5%) пациентов, находящихся под наблюдением, продолжительность заболевания составляла менее 2 лет, от 2 до 3 лет - 20 (16,7%), а также более 3 лет – 55 пациентов (45,8 %). Полиартрит наблюдался у 81.6% пациентов.

Согласно анализу данных анамнеза заболевания, первые симптомы РА появились у пациентов в среднем в возрасте $37,84 \pm 1,34$ года. Среднее время от появления первых симптомов, характерных для РА, до подтверждения окончательного диагноза составляло 12 месяцев.

В нашем исследовании у 39 (51,0%) пациентов были серопозитивные состояния РА, а у 38 (49%) пациентов-серонегативные состояния РА.



Рисунок 1. Распределение пациентов с РА по возрасту, полу и РФ

Высокая активность (>5,1) по индексу DAS28 была выявлена у 34 (44,2%) пациентов, а также РА I со средней активностью 10 (7,8%) и II со средней активностью 37 (48,0%) пациентов (рис.2).

В основном (36; 46,75%) была выявлена 2-я рентгенологическая стадия.

В ходе анализа выраженная стадия заболевания проявилась чаще (38 случаев (49%)).

Функциональная недостаточность 2 - го класса была выявлена у 59 (76,62%) больных по данным опроса HAQ, при этом число больных III класса функциональной недостаточности суставов составило 13 (16,8%) (рис.2).



Рисунок 2. Распределение пациентов с РА по активности заболевания, стадии, рентгенологической стадии, функциональной недостаточности суставов

В свою очередь, у пациентов утренняя тошнота длилась в среднем $104,52 \pm 3,97$ мин, а СОЭ – $18,39 \pm 3,97$ мм/с. Следует отметить, что у всех (100%) пациентов наблюдался симметричный артрит, включающий поражение более 3 суставов. Параллельно у всех больных (100%) наблюдалось поражение ладони, число болезненных суставов было средним - $20,2 \pm 0,6$, опухших суставов - $11,9 \pm 0,4$.

По данным анамнеза наследственная предрасположенность была выявлена у 3,2% больных РА, получавших лечение. Среди всех больных 21,2% имели инвалидность, что было характерно в основном для пациентов с тяжелой формой заболевания. В основном инвалидность 2-й и 3-й групп наблюдалась и давалась таким пациентам с выраженной недостаточностью функции суставов. У 36,6% больных РА были выявлены различные системные изменения. К ним относятся системная красная волчанка, дерматомиозит, системная склеродермия, увеит, рецидивирующий полиартрит и другие заболевания.

Опросник, проведенный в динамике по анкете SF-36, показал, что у пациентов 1 группы наблюдалось относительное улучшение качества жизни пациентов в физическом и психологическом составе здоровья в течение 6 месяцев лечения по сравнению с предшествующим лечением. В свою очередь, у пациентов 2-й и 3-й групп изменения качества жизни практически не наблюдалось.

Побочные реакции на метотрексат проявлялись трансаминаземией (14,3%), диспепсическими явлениями (64,3%), алопецией (35,7%), лейкопенией (28,6%), кожными реакциями (7,1%) и другими.

В четвертой главе диссертации «**Результаты генотипирования генов IL6 (C-174G), IL1B (T31C), TNF α (G308A) у больных ревматоидным артритом**» описаны результаты полиморфизма этих генов и диагностические алгоритмы, а также прогнозы лечения.

В общей популяции узбекских больных РА (основная группа) анализ полиморфизма гена G / A гена TNF α выявил высокую частоту аллеля G (87,7%) и аллеля A у 12,3% (таблица 1). Хотя результаты показали тенденцию к увеличению частоты аллеля A (в 1,54 раза), она существенно не отличалась от значений распределения аллелей в общей популяции узбеков. В то время как частота распространенности генотипа в общей популяции пациентов с РА показала преобладание G / G (75,3%) в диком гомозиготном генотипе, гетерозиготный вариант G / A был обнаружен у 24,7% обследованных пациентов, а мутантный вариант не выявлен. В исследуемой группе был выявлен вариант генотипа TNF α . Полученные нами результаты показали, что на практике не было значимых различий в распределении генотипов TNF α по сравнению со здоровыми донорами. Однако следует отметить, что хотя различия в частоте гетерозиготного варианта гена TNF α

статистически незначимы, на практике наблюдается тенденция к увеличению (в 1,54 раза) относительно показателей здоровых лиц.

Таблица 1

Различия в встречаемости аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена TNF α (G308A) у пациентов первичной и контрольной групп РА

Аллели и генотипы	Количество исследуемых аллелей и генотипов		χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Основная группа	Контрольная группа						
G	87,7%	92,0%	1,6	0,2	1,5	0,78-3,0	1,6	0,76-3,39
A	12,3%	8,0%						
G/G	75,3%	83,9%	1,8	0,2	0,9	0,76-1,05	0,6	0,26-1,28
A/G	24,7%	16,0%	1,8	0,2	1,5	0,8-2,8	1,7	0,77-3,76
A/A	0,0%	0,0						

В серопозитивной и серонегативной подгруппах гетерогенного варианта гена TNF α по сравнению с клинической, активной и рентгенологической стадиями заболевания выраженная стадия заболевания была более выраженной в серонегативной форме по сравнению с серопозитивной формой, т. е. 82%, средняя активность по сравнению с серонегативной формой преобладала над серопозитивной, т. е. составляла 73%, по сравнению с рентгенологической стадией в серонегативной форме 1 стадия была более частой в 54% случаев, рентгенологическая стадия наблюдалась, а в серопозитивной форме мы обнаружили увеличение 3-рентгенологической стадии на 20% (рисунок 3).

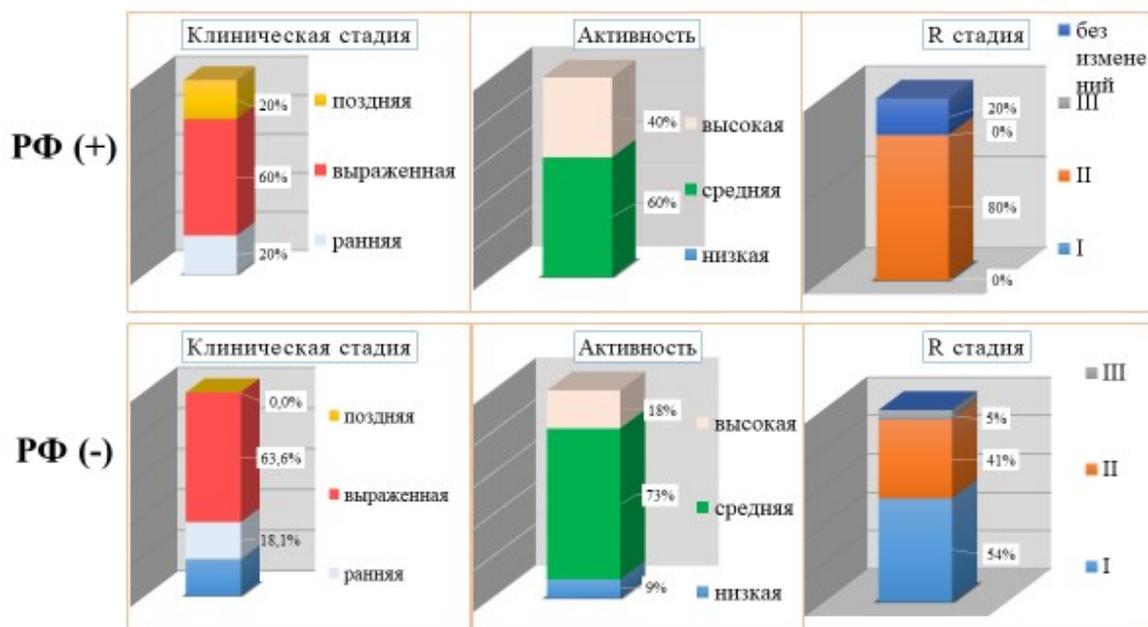


Рисунок 3. Различия взаимодействия генотипического варианта А / G гена TNF α (G308A) между группами РФ (+) и РФ (-) с результатами клинических и инструментальных исследований

Кроме того, была изучена ассоциация гена TNF α с уровнями С-реактивного белка (СРБ) также был высоким в гетерогенном варианте гена TNF α , т.е. 30,6 мг / л.

Когда мы проанализировали гетерозиготный вариант гена TNF α в серонегативной форме РА в 3 группах, мы обнаружили, что он был примерно на 60% чаще в группе с побочными эффектами от МТ, чем в других группах (Рисунок 4).

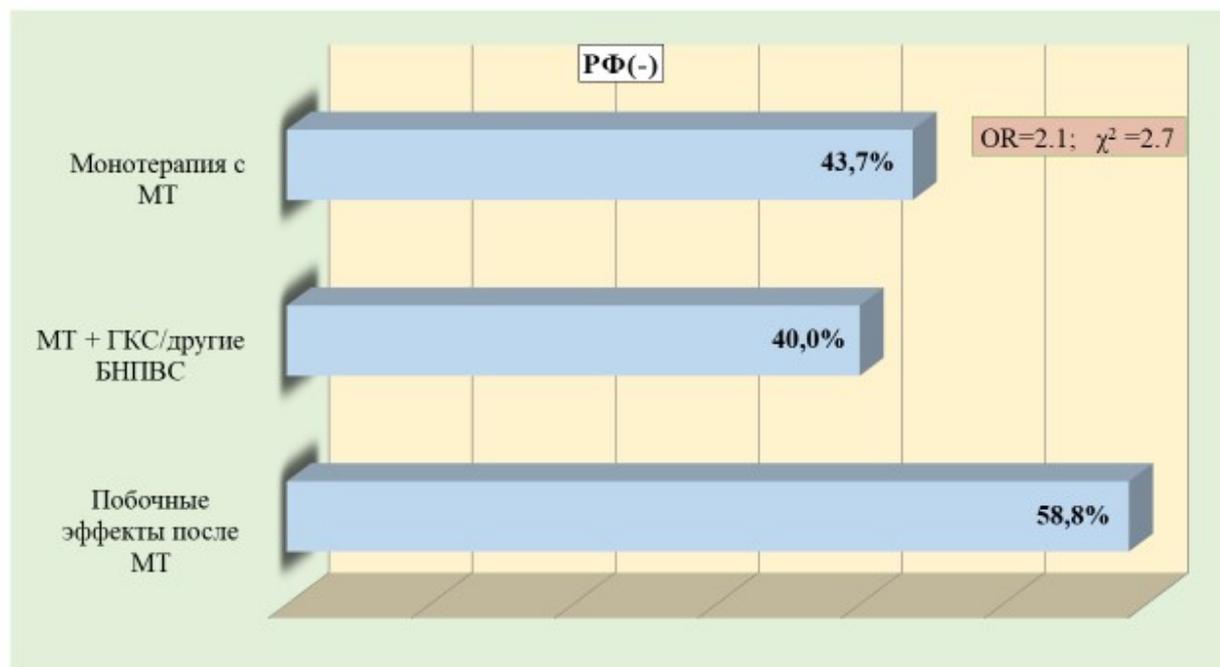


Рисунок 4 Полиморфизм гена TNF α (G308A) Частота встречаемости генотипического варианта A / G в 3 группах

Анализ распределения частот аллелей и вариантов генотипа IL6-174 (G \rightarrow C) у больных РА населения Узбекистана на фоне снижения аллеля G до 76,0% ($\chi^2=2,2$, $p=0,1$, OR=1,6) имели тенденцию к увеличению (до 24,0%) (таблица 2). Распределение генотипов этих цитокинов у пациентов с тотальным РА показало снижение на 55,8% в гомозиготном варианте G / G ($\chi^2=2,4$, $p=0,1$, OR=0,6), тогда как гетерозиготный вариант G / S встречался чаще 40,3%) ($\chi^2=2,0$, $p=0,2$, OR=1,6), а частота гомозиготного варианта мутантного C / C увеличилась до 3,9%, при этом сформировался относительный риск прогрессирования заболевания 1,6.

Таблица 2
Различия в уровне встречаемости аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена IL6 (C-174G) в основной и контрольной группах

Аллели и генотипы	Количество исследуемы аллелей и генотипов		χ^2	p	RR	95% CI	OR	95% CI
	Основная группа	Контрольная группа						
C	24,0%	17,3%	2,2	0,1	1,4	0,89-2,15	1,5	0,87-2,62
G	76,0%	82,7%						
C/C	3,9%	2,5%	0,3	0,6	1,6	0,27-9,18	1,6	0,26-9,85
C/G	40,3%	29,6%	2,0	0,2	1,4	0,88-2,09	1,6	0,82-3,09
G/G	55,8%	67,9%	2,4	0,1	0,8	0,64-1,05	0,6	0,31-1,14

В этом гене также было доказано, что гетерогенный вариант S/G был выше, чем в контрольной группе, когда мы изучали контрольные, серопозитивные и серонегативные группы генотипических вариантов, и это в основном наблюдалось во многих серонегативных формах, где достоверность составляла 1,9 и 2,1 соответственно.

Когда мы сравнили полиморфизм гена IL6 (C-174G) с течением и стадиями заболевания, мы обнаружили такие изменения, как TNF α (рис.5).

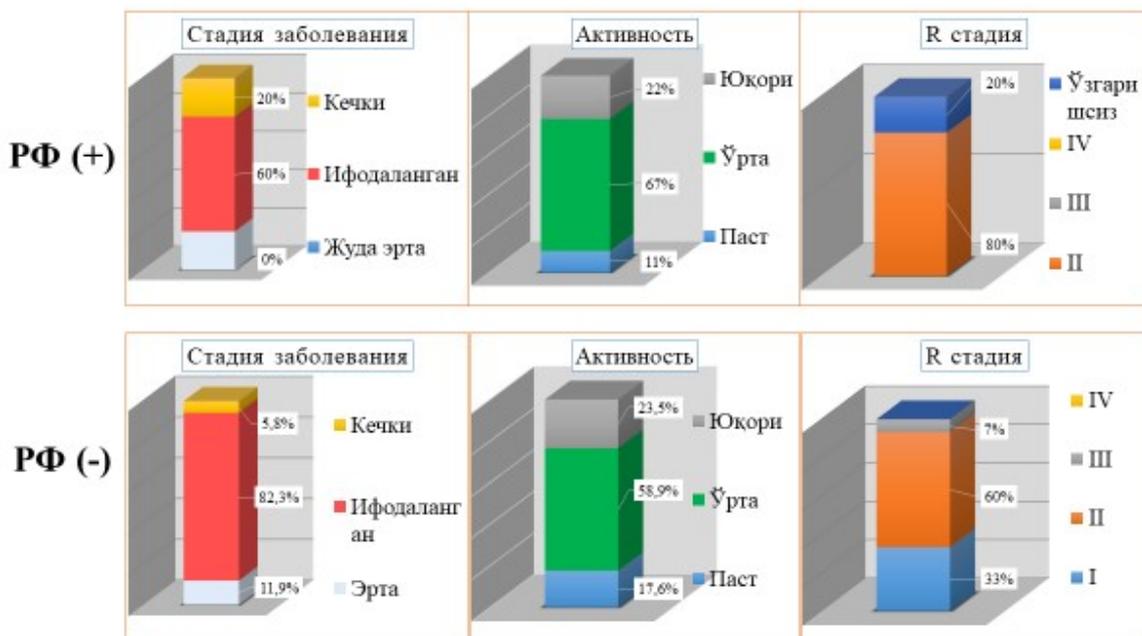


Рисунок 5. Различия между группами РФ (+) и РФ (-) генотипического варианта C / G гена IL6 (C-174G)

Изучена ассоциация гена IL6 (C-174G) с уровнями СРБ. Было обнаружено, что во всех трех генотипических вариантах одного и того же гена уровни СРБ близки друг к другу.

Генотипический вариант IL6 C/G в группе, получавшей комбинированную терапию, доминировал над заболеванием в форме РФ (-) в 60% случаев по сравнению с другими группами (рис. 6). Основываясь на этом результате, мы полагаем, что гетерозиготный вариант IL6 может предсказывать развитие устойчивости к МТ при РФ (-) форме заболевания.

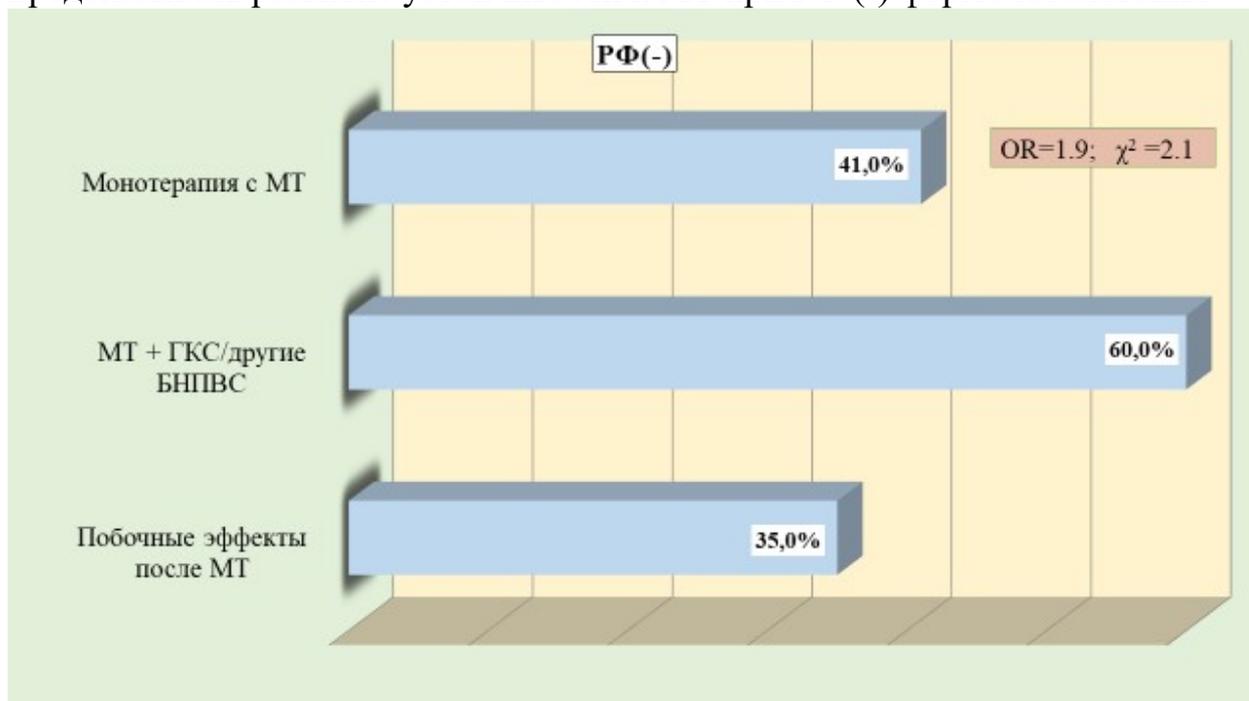


Рисунок 6. Полиморфизм гена IL6 (C-174G) C / G генотипический вариант, встречаемость между 3 группами

Анализ частоты аллеля гена IL1 β и распределения вариантов генотипов T31C у 63 больных РА из узбекской популяции показал снижение аллеля Т на 49,2% на фоне увеличения аллеля С (до 50,8%) (таблица 3). Распространенность этих генотипов цитокинов у пациентов с общим образцом РА продемонстрировала снижение на 27% гомозиготного варианта Т / Т, в то время как гомозиготный вариант С / С выявлялся чаще (на 25,4%), а гетерозиготный вариант Т / С оставался. среди населения в целом. Однако частота распределения популяции аллелей и вариантов генотипов T31C гена IL1 β на РХВ в контрольной группе составила С = 0,67, Т = 0,33. Ожидаемая частота размножения генотипов согласно РХВ: Т / Т = 0,11; Т / С = 0,44; С / С = 0,45, наблюдаемая частота распределения генотипов согласно РХВ: Т / Т = 0,11; Т / С = 0,43; С / С = 0,46 ($\chi^2=0,031$; $p=0,9$). У пациентов с РА частота распределения аллелей по РХВ составила G = 0,76, С = 0,24. Ожидаемая частота генотипов по РХВ: Т / Т = 0,23; Т / С = 0,5; С / С = 0,27, наблюдаемая частота распределения генотипов согласно ХVM: Т / Т = 0,25; Т / С = 0,47; С / С = 0,29 ($\chi^2=0,31$; $p=0,6$).

Таблица 3

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипических вариантов полиморфизма гена IL-1 β (T-31C) в основной и контрольной группах

Аллели и генотипы	Количество исследованных аллелей и генотипов		χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Основная группа	Контрольная группа						
Т	50,8%	67,3%	7,7	0,005	1,5	1,11-1,93	1,9	1,2-3,0
С	49,2%	32,7%						
Т/Т	27,0%	45,7%	4,9	0,03	0,6	0,40-0,95	0,5	0,24-0,92
Т/С	47,6%	43,2%	0,2	0,6	1,1	0,76-1,52	1,1	0,61-2,1
С/С	25,4%	11,1%	5,0	0,03	2,2	1,07-4,60	2,6	1,10-6,22

В этом гене, когда мы изучали генотипические варианты IL-1 β в контрольной, серопозитивной и серонегативной группах, было обнаружено, что вариант С / С превосходит контрольную группу, а относительный риск составил 3,3, что в основном наблюдалось в серонегативная форма. Вариант С / Т также оказался выше, чем в контрольной группе, с относительным риском 1,9, в основном в серопозитивной форме.

Когда мы увидели, что генотипический вариант С / Т гена IL1 β (Т31С) коррелировал с клиническими, лабораторными и инструментальными исследованиями болезни, здесь не было обнаружено никаких изменений, как в предыдущих генах TNF α и IL6. То есть преобладание генов TNF α и IL6 на всех стадиях заболевания совпадало с формой РФ (+) (рис. 7).

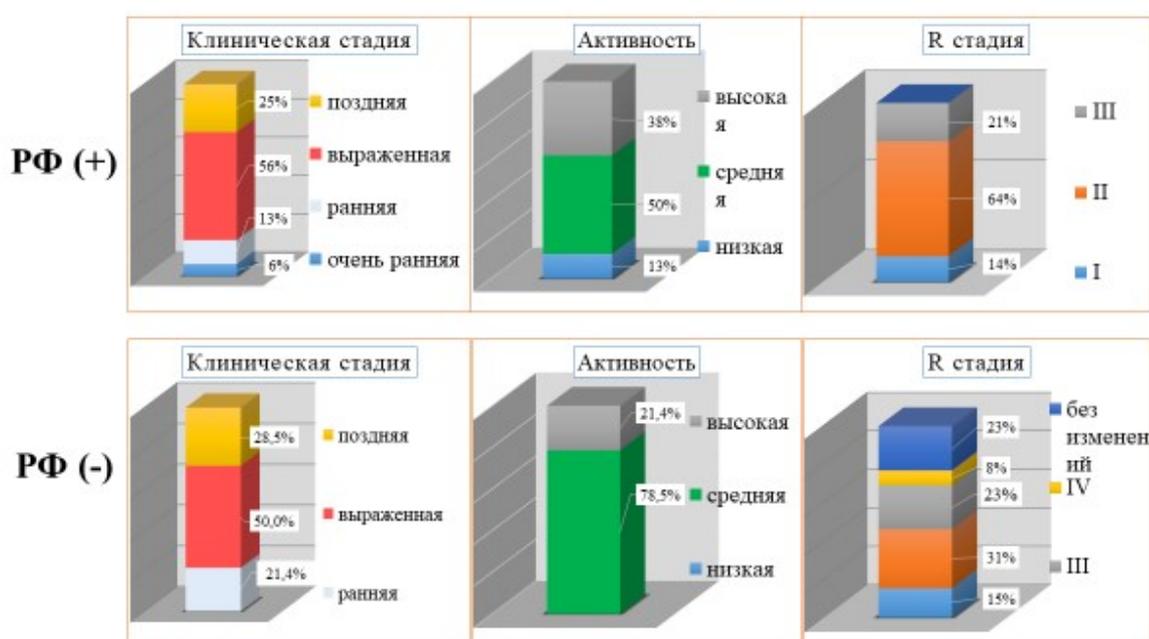


Рисунок 7. Различия корреляции между группами РФ (+) и РФ (-) генотипического варианта С/С гена IL1 β (Т31С) и результатами клинических и инструментальных исследований

Изучена ассоциация гена IL1 β с уровнями СРБ. Было также установлено, что СРО занимают высокие позиции в вариантах С / Т и С / С.

Генотипический вариант IL1 β (Т31С) доминировал над заболеванием в форме РФ (+) примерно в 60% случаев в группе лиц с побочными эффектами от МТ по сравнению с другими группами (рис. 8). Основываясь на этом результате, мы полагаем, что гетерозиготный вариант IL1 β (Т31С) может предсказывать развитие побочных эффектов от МТ в виде заболевания РФ (+).

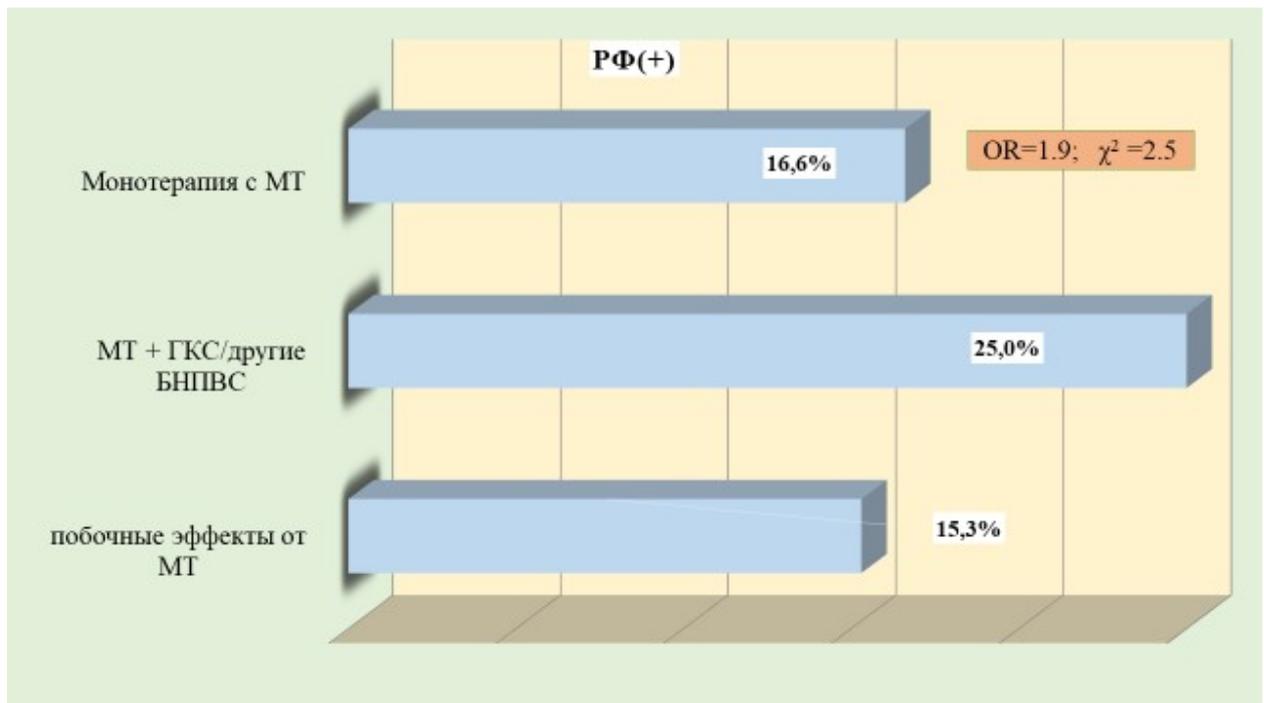


Рисунок 8 Полиморфизм гена IL1 β (T31C) частота встречаемости генотипического варианта С / Т между 3 группами

Для пациентов с ревматоидным артритом были разработаны специальные руководства с учетом полиморфизма генов IL6 (C-174G), IL1 β (T31C) и TNF- α (G308A) (рис. 9).

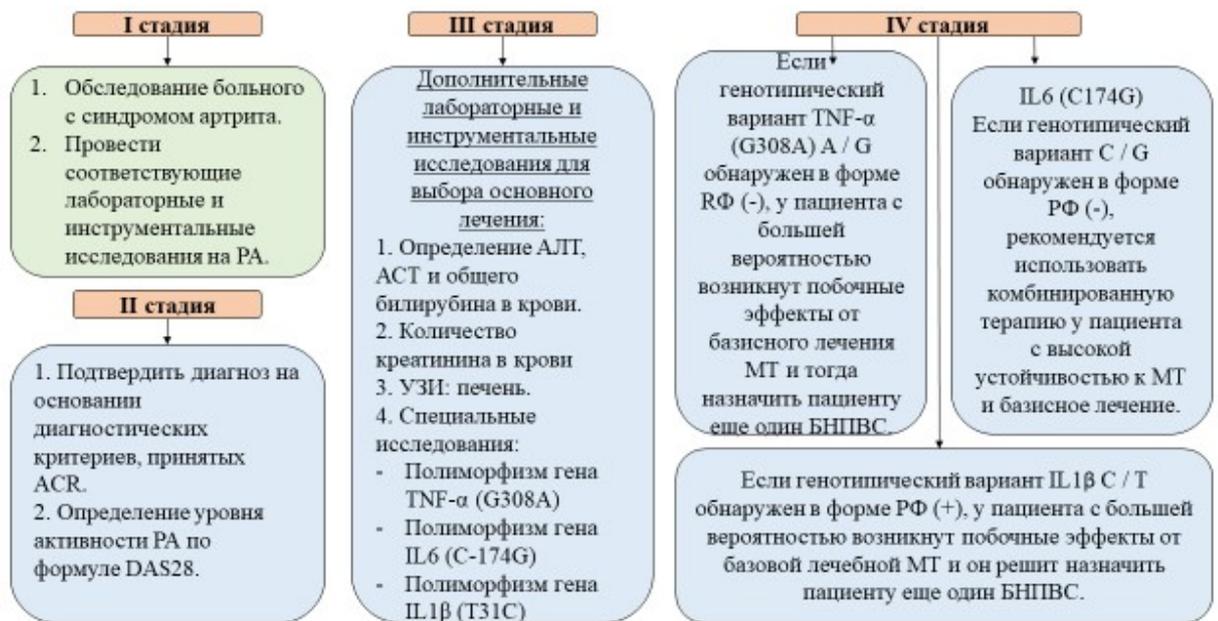


Рисунок 9 Алгоритм диагностики и лечения пациентов с РА

Выводы

1. Генотип G / G гена TNF α (G308A) (83,9%), генотипы T / T (45,7%) и T / C (43,2%) гена IL1 β (T31C), GL гена IL6 (S174G) / генотип G преобладали (67,9%);

2. Пациенты с РА наблюдали увеличение гетерозиготного варианта G / A гена TNF α (G308A), уменьшение варианта генотипа T / T гена IL1 β (T31C) и увеличение варианта генотипа S / S. было обнаружено, что гетерозигота G / C гена IL6 (G174C) и гомозиготные варианты S / S встречаются чаще, чем у практически здоровых людей;

3. Гетерозиготный вариант генов TNF α (G308A) и IL6 (S174G) соответствовал серонегативной форме заболевания, выраженной стадии, умеренной активности и радиологической стадии II, что согласуется с увеличением поздней стадии и высоким уровнем активности в серопозитивный;

4. Гетерозиготный вариант TNF α (G308A) в серонегативной форме РА преимущественно выше в группе пациентов с побочными эффектами от МТ, а гетерозиготный вариант IL6 (S174G) более специфичен в группе пациентов, устойчивых к МТ, встречающихся был определен. На основе изучения полиморфизма генов воспалительных цитокинов был разработан принцип лечения и усовершенствована стратегия лечения РА.

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

MIRKHAMIDOV MIRZIYOD VASILDZHANOVICH

**THE ROLE OF POLYMORPHISM OF PROINFLAMMATORY
CYTOKINE GENES IN THE DEVELOPMENT AND PERSONALIZED
THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS PREDICTING**

14.00.05- Internal disease

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

TASHKENT – 2021

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2020.2.PhD/Tib.1353.

The dissertation was prepared at the Tashkent Medical Academy.

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

Scientific adviser:	Nabieva Dildora Abdumalikovna Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
Official opponents:	Shodikulova Gulandom Zikriyaevna Doctor of Medical Sciences, Associate Professor Aliakhunova Mavzhuda Yusupakhunovna Doctor of Medical Sciences, professor
Leading organization:	Tashkent pediatric medical institute

The defense of the dissertation will take place on « ____ » _____ 2021, at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Abstract of the dissertation sent out on « ____ » _____ 2021 year.
(mailing report №. ____ on « ____ » _____ 2021 year).

A.G. Gadaev

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

N.I. Pulatova

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

L.T. Daminova

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

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research: determination of the role of polymorphism of genes of cytokines IL6 (C-174G), IL 1 β (T31C) and TNF- α (G308A) in the development and personalized treatment of rheumatoid arthritis.

The object of the study was selected 77 patients and 81 healthy people who underwent inpatient and outpatient treatment of RA in the departments of cardiorheumatology and rheumatology of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy in 2016-2018.

The scientific novelty of the study is as follows:

the close relationship of clinical, laboratory and instrumental parameters of rheumatoid arthritis with genetic polymorphism of genes IL6 (C-174G), IL 1 β (T31C), TNF- α (G308A);

for the first time it was proved that the combinations of genes IL1 β (T31C) and IL6-174 (G \rightarrow C) have diagnostic value as prognostic criteria for the clinical course and development of rheumatoid arthritis;

it was substantiated that the T31C polymorphism of the IL β gene serves as an independent genetic marker in the development of rheumatoid arthritis disease;

specialized principles of management of patients with rheumatoid arthritis have been developed, taking into account the polymorphism of the IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) genes.

Implementation of the research results. Based on the results obtained, determine the specificity of the clinical course and the effectiveness of treatment of patients with rheumatoid arthritis due to the polymorphism of the IL6 (C-174G), IL1 β (T31C), TNF- α (G308A) genes:

The methodological recommendation “a method for predicting the risk of complications in the pharmacotherapy of rheumatoid arthritis by studying the polymorphism of the interleukin-1 β gene” was approved. -p / 654 dated December 29, 2020). This methodological recommendation made it possible to improve the quality of life of patients, prevent early disability, and shorten the period of RA recurrence;

Scientific results aimed at increasing the effectiveness of treatment of RA patients have been introduced into health care practice, including in the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy and the Shofirkan district medical association of the Bukhara region (Statement of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated 2021 No. 08-09 / 9566). The introduction of the obtained research results into clinical practice made it possible to increase the effectiveness of treatment of patients with rheumatoid arthritis, improve their quality of life, prevent early disability and reduce the frequency and duration of inpatient treatment.

The structure and volume of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the thesis is 112 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Набиева Д.А., Мирхамидов М.В., Бобоев К.Т. Роль полиморфизма гена ил-1 β (т31с) в развитии осложнений базисной терапии ревматоидного артрита // Вестник ТМА, Ташкент, Узбекистан, №5, 2020, стр. 111-116 (14.00.00; №13)
2. Набиева Д.А., Мирхамидов М.В., Бобоев К.Т., Каримов Х.Я. Особенности распределения полиморфизма гена интерлейкина-6 у больных ревматоидным артритом // Вестник ТМА, Ташкент, Узбекистан, №4, 2019, стр. 101-106 (14.00.00; №13)
3. Набиева Д.А., Мирхамидов М.В., Бобоев К.Т. Особенности распределения полиморфизма гена TNF- α у больных ревматоидным артритом // Инфекция, иммунитет и фармакология, Ташкент, Узбекистан, №4, 2019, стр. 72-82 (14.00.00; №15)
4. Nabieva D.A., Boboev K.T., Mirhamidov M.V. Traits of allelic polymorphism of cytokine genes in women with rheumatoid arthritis of uzbek nationality // Journal of critical reviews, VOL 7, ISSUE 19, 2020, Page 5282-5289 (14.00.00; (3))

II бўлим (II часть; II part)

5. Набиева Д.А., Мирхамидов М.В. Особенности распределения полиморфизма генов TNF α и IL6 у больных ревматоидным артритом // журнал «Современная ревматология», Москва, Российская Федерация, №13, 2019, стр. 28.
6. Мирхамидов М.В. Обращаемость больных с ревматоидным артритом за стационарной помощью в первую клинику ташкентской медицинской академии // XIV Международной (XXIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых Москва-2019, Стр. – 60.
7. Мирхамидов М.В., Актамов Д.И. Оценка состояния здоровья и функционального индекса жизнедеятельности у больных с ревматоидным артритом получивших стационарное лечение в 1-й клинике ТМА // «Боткинские чтения» Санкт-Петербург – 2018 Стр. 253
8. Мирхамидов М.В., Иноятова Ф.Х. Коморбидность при ревматоидном артрите // «II съезд ревматологов Узбекистана» Ташкент-2018, Стр. 130
9. Мирхамидов М.В., Иноятова Ф.Х. Анемический синдром у больных ревматоидным артритом // «II съезд ревматологов Узбекистана» Ташкент-2018 Стр. 130
10. Мирхамидов М.В., Алиева К.К. Прогнозирование риска переломов по FRAХ у больных ревматоидным артритом // «Взгляд молодых учёных: Инновации в медицине» Ташкент-2018 Стр. 6
11. Ризамухамедова М.З., Мирхамидов М.В., Донаев Б.Б., Тураева Ф.Б. Перспективы применения такролимуса при ревматоидном артрите //

“Аутоиммунные ревматические заболевания – ранняя диагностика и пути эффективной терапии” Ташкент-2016 Стр. – 32

12. Мирхамидов М.В., Дадажонов Ш.Н., Иноятова Ф.Х. Значение персонифицированной медицины в терапии ревматоидного артрита // «I съезд ревматологов Узбекистана» Ташкент-2016 Стр. 179

13. Набиева Д.А., Мирхамидов М.В. Интерлейкин-1 β ген полиморфизмини ўрганиш орқали ревматоид артритнинг фармакотерапиясида асоратлар хавфини прогноз қилиш усули // Услубий тавсиянома. 2020. С. 1-20.