

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРКАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

СУЛТОНОВ ИЛҲОМЖОН ИСЛОМ ЎҒЛИ

**РЕВМАТОИД АРТРИТДА АСОСИЙ ТЕРАПЕВТИК
АГЕНТЛАРГА ФАРМАКОЛОГИК ЖАВОБНИНГ
ГЕНЕТИК ПРЕДИКТОРЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Султонов Илхомжон Ислом Ўғли Ревматоид артритда асосий терапевтик агентларга фармакологик жавобнинг генетик предикторлари.....	3
Султонов Илхомжон Ислом Угли Генетические предикторы фармакологического ответа на главные терапевтические агенты при ревматоидном артрите.....	25
Sultonov Ikomjon Islom Ugli Genetic predictors of pharmacological response to major therapeutic agents in rheumatoid arthritis.....	47
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	51

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРКАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

СУЛТОНОВ ИЛҲОМЖОН ИСЛОМ ЎҒЛИ

**РЕВМАТОИД АРТРИТДА АСОСИЙ ТЕРАПЕВТИК
АГЕНТЛАРГА ФАРМАКОЛОГИК ЖАВОБНИНГ
ГЕНЕТИК ПРЕДИКТОРЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.3.PhD/Tib2181 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарканд давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:	Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич тиббиёт фанлари доктори, доцент
Расмий оппонентлар:	Исмаилова Адолат Абдурахимовна тиббиёт фанлари доктори, профессор Рустамова Мамлакат Тулябаевна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.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 2021 йил «_____» _____ куни тарқатилди.
(2021 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова

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

Н.Я.Файзуллаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.А.Исмаилова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда замонавий ревматология ва клиник иммунологиянинг долзарб муаммоларидан бири ревматоид артритдир. Ревматоид артрит (РА) - сурункали синовиал яллиғланишга олиб келувчи иммун яллиғланиш касаллиги бўлиб, бўғимларнинг шикастланиши ва тизимли асоратлар билан кечади. Баъзи муаллифлар берган маълумотларга кўра, «... аҳоли ўртасида РАнинг тарқалиши 0,5–1,0 % ни ташкил қилмоқда, беморларнинг 70-80% да аутоантитаналар аниқланиши ушбу касалликда иммун яллиғланиш механизмларининг ўрни борлигидан далолат беради. РА билан оғриган беморларда ўлим даражаси умумий аҳолига қараганда 2 баробар юқори ҳисобланади»¹. Бундан ташқари беморларнинг 27% да меҳнатга лаёқатсизлик белгилари касалликнинг биринчи 3 йиллигида намоён бўлмоқда². Ревматоид артрит патогенезининг мураккаблиги ва касаллик оқибатларининг оғирлиги ўз навбатида, уни эрта ташхислаш ва инновацион даволаш усуллари ишлаб чиқиш ва амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда.

Жаҳонда ревматоид артрит пайдо бўлиши ва ривожланишида иммунжавоб кучи ва йўналишини белгиловчи генетик омилларни (HLA) аниқлашга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада тадқиқотлар турлича бўлиб, геном ассоциацияси тадқиқотларида (GWAS) HLA гени ва кўплаб HLA бўлмаган касалликнинг хавф локуслари аниқланган. Қатор илмий тадқиқотларда цитокин генларининг айрим полиморфизмлари қай даражада ревматоид артритга таъсир қилиши ҳамда беморларда кечадиган касалликнинг қайси хусусиятлари билан боғлиқлигини аниқлаш, ревматоид артритга мойилликнинг ирсий омилларини аниқлашдан иборат. Ҳозирги вақтда ревматоид артритга мойилликни эрта ташхислаш маркерларини аниқлашга йўналтирилган замонавий йўналишларини ишлаб чиқиш, тиббий хизмат кўрсатиш даражасини ошириш, молекуляр-генетик ташхислаш ва даволаш усуллари танлашда маълум бир терапевтик препаратга специфик таъсир кўрсатадиган аниқ генетик белгиларни (маркёрларни) излаш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан ревматоид артрит касалликларга мойилликни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтириш, бўйича комплекс чора-тадбирларида «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш

¹ Burgers, L. E., Raza, K., & Van Der Helm-Van, A. H. (2019). Window of opportunity in rheumatoid arthritis—definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD open*, 5(1), e000870

² Perricone, C., Ceccarelli, F., & Valesini, G. (2011). An overview on the genetic of rheumatoid arthritis: a never-ending story. *Autoimmunity reviews*, 10(10), 599-608.

тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»³ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни бажаришда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касалликга мойиллик ва уни ривожланишига таъсир кўрсатадиган генлар ва хужайра турларини аниқлаш ҳамда индивидуал фармакотерапия тизимини яратиш 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 «Шошилиш 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. Тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналиши VI «Тиббиёт ва фармакология» доирасида амалга оширилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Илмий ютуқларнинг ҳозирги босқичида, ревматоид артрит - номаълум сабабларга кўра сурункали яллиғланишли касаллиги бўлиб, турли хил клиник кечиб, бугимларнинг прогрессив деструкциясига, тоғай ва суякларнинг деградацияланиши билан характерланади [Lee H-K, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho J-Y 2005]. Кўпгина тадқиқотлар ушбу касалликни самарали даволаш ва профилактикасига катта эътибор қаратади. Универсал фармакотерапияда НЯКП ва кортикостероидлар фақатгина бўғимлардаги эрталабки қотишиш ва оғриқни камайтириш билан ўзини исботлайди [Lee H-K, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho J-Y, Colby TV, Kitaichi M. 2005, Lee, H.S., Remmers, E.F., Le, J.M. 2015.]

Охирги 20 йилларда касалликнинг модификация (базис) қилувчи дори воситаларига кўпроқ эътибор кучайтирилди, чунки улар касалликнинг активлигини сусайтиради ва бўғимларнинг деформациясини секинлаши ёки пасайишига олиб келади [Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. 2011]. Кўпгина иммун реакциялар ва муҳим цитокинларнинг ўрганилиши натижасида ревматоид артрит билан даволанишнинг тубдан ўзгарилиши ва янгича ёндошувга сабаб бўлди [Ma, X., & Xu, S. 2013]. Бирок ҳеч қайси бир даволаш усуллари универсал ҳисобланмайди. Аксарият ҳолларда даволашни танлаш «синов ва хатолаш» асосланган. Бу эса касалликни ремиссияга олиб келмагунча турли хил дори воситаларидан фойдаланишга сабаб бўлади.

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

Айни вақтда, илмий тадқиқотлар хафли генетик маркер ва биомаркерларни ўрганишга қаратилган. Бу эса келажакда ҳар бир шахс (бемор)нинг индивидуал ёндошиб даволаш мумкинлигини кўрсатади [Nabi G, et al. 2016; Massey, J., Plant, D., Hyrich, K., Morgan, A. W., Wilson, A. G., Spiliopoulou, A., & Barton, A. 2018]. Ўтган йиллар тадқиқотларида ревматоид артритнинг генетик хавфи, ирсий мойилликлари, индивидуаллашган каби тиббий текширувлари мавжуд бўлмаган.

Буларнинг барчаси чуқур тадқиқотлар ўтказилиши муҳимлигини белгилайди. Унинг ечими иммунологик ва генетик механизмлар патогенезларини аниқлашга қаратилган. Юқоридагилар ревматоид артрит билан касалланган беморларни баҳолаш, чора-тадбирлар ишлаб чиқиш, даволаш самарадорлигини оптималлаштириш ва яхшилашга ёрдам беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № 012000260-сонли «Юқумли ва ижтимоий аҳамиятга эга юқумли бўлмаган касалликларнинг олдини олиш, диагностика қилиш ва даволашнинг илғор технологияларини ишлаб чиқиш» (2018-2021йй) лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ревматоид артритда асосий терапевтик агентларга фармакологик жавобнинг генетик предикторлари аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ревматоид артрит билан оғриган беморларнинг клиник, лаборатор ва функционал кўрсаткичларини аниқлаш;

ревматоид артритли беморлар ва ўзбек миллатига мансуб соғлом шахсларда MDR1 ва MTHFR генларининг полиморф вариантини генотиплаш;

аниқланган генларнинг турли хил аллел вариантлари бўлган ревматоид артритли беморларида БЯҚП терапияси самарадорлигини баҳолаш;

махсус генетик тадқиқотлар натижалари асосида ташхислаш ва даволаш-профилактика тадбирларини оптималлаштирилган алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2019-2021 йилларда Самарқанд вилояти куп тармокли шифохонаси ва Тошкент шаҳар 3-клиник шифохонаси ревматология бўлимларида даволанган РА билан касалланган 117 нафар беморлар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар веноз қони ва зардобини биокимёвий, иммунологик ва молекуляр-генетик тадқиқотлар учун олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, лаборатор-инструментал, гематологик, биокимёвий, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ревматоид артритли беморларда иммунитетнинг CD8+, CD16+, CD20+ ва CD23+ ҳужайралар сонининг ишонарли даражада ортиши ва CD3+, CD4+

ва IgG кўрсаткичлари миқдорининг пасайишига бевосита боғлиқ иммунологик дисбаланс аниқланган;

илк бор ўзбек популяциясида ревматоид артритли касалларда ва ушбу патологияга мойиллиги бўлганларда MDR1 ва MTHFR генлар полиморф варианты ассоциацияси касаллик билан боғлиқлиги исботланган;

илк бор ўзбек популяциясидаги ревматоид артрит касалларида касаллик ривожланиши MDR1 гени C3435T (RS1045642) полиморфизми T аллели ва CT + TT генотипларининг комбинациясига боғлиқлиги, MTHFR генидаги C677T полиморфизмига боғлиқ эмаслиги исботланган;

илк бор серопозитив ревматоид артрит бўлган беморларда серонегатив беморларга нисбатан MDR1 + 3435TT генотиплари частотасининг ортиши ва MDR1 + 3435CC генотипларининг камайиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ўзбек популяциясида ревматоид артрит ривожланишининг генетик макерлари комплекс баҳоланган;

ўзбек популяциясида ревматоид артритга мойиллиги MDR1 генининг C3435T полиморф маркери билан боғлиқлиги аниқланган;

ревматоид артритли беморларда MDR1 гени полиморфизмида Метотрексатнинг сезиларли фармакодинамик самарадорлиги аниқланган;

ревматоид артрит ривожланишининг генетик макерлари асосида даволаш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланиладиган усулларнинг долзарблиги, назарий маълумотларнинг олинган натижаларга мувофиқлиги, тадқиқотнинг услубий аниқлиги, текширилган беморлар сонининг етарли эканлиги, клиник, анамнестик, иммунологик ва иммуногенетик ҳамда статистик усулларига таянганлиги, замонавий компютер технологияларидан фойдаланган ҳолда барча рақамли маълумотларни қайта ишлов берилганлиги, шунингдек тадқиқот давомида олинган натижаларнинг маҳаллий ва хорижий илмий изланишлар билан солиштирилганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, ревматоид артритда асосий терапевтик агентларга фармакологик жавобнинг генетик предикторлари аниқлаш келгусида тадқиқотларни янада ривожлантириш имкониятини беради. Ўзбек миллатига мансуб аҳолида ревматоид артритга мойиллик MDR1 ва MTHFR генлар полиморф варианты ассоциациясига, касаллик ривожланиши MDR1 гени C3435T (rs1045642) полиморфизми T аллели ва CT + TT генотипларининг комбинациясига боғлиқлиги, серопозитив ревматоид артрит бўлган беморларда серонегатив беморларга нисбатан MDR1 + 3435TT генотиплари частотасининг ортиши ва MDR1 + 3435CC генотипларининг камайишига боғлиқлиги касаллик патогенези молекуляр-генетик асослари ҳамда патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ўзбек популяциясида ревматоид артрит ривожланишининг генетик макерлари комплекс баҳолангани,

ревматоид артритга мойиллик MDR1 генининг C3435T полиморф маркери билан боғлиқлигини аниқланганлиги, ревматоид артритли беморларда MDR1 гени полиморфизмида Метотрексатнинг сезиларли фармакодинамик самарадорлиги аниқланганлиги ва ревматоид артрит ривожланишининг генетик маркерлари асосида даволаш алгоритми ишлаб чиқилганлиги касалликда базис терапияни танлаш ва шахсийлаштирилган ёндашувни ишлаб чиқиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ревматоид артритда асосий терапевтик агентларга фармакологик жавобнинг генетик предикторларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Ўзбеклар популяциясида ревматоид артритни ривожланиш хавфининг генетик маркерларини (MDR1 ва MTHFR) аниқлаш асосида ишлаб чиқилган «Ревматоид артритга генетик мойиллик: MDR1 ва MTHFR генларининг роли» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 12 октябрдаги 8н-з/353-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши ревматоид артритнинг юқори хавфи мавжуд гуруҳларни аниқлаш, самарали профилактика чораларини амалга оширишга хизмат қилган;

генетик предикторларини аниқлаш асосида фармакотерапевтик аралашувни танлаш ва даво усулларини такомиллаштириш бўйича ишлаб чиқилган «Ревматоид артритни даволашнинг замонавий стратегиялари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 12 октябрдаги 8н-з/353-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши ревматоид артрит генетик маркерларини аниқлаш ўз вақтида базис терапияни танлашда ва шахсийлаштирилган ёндашувни ишлаб чиқишга хизмат қилган;

ревматоид артритда асосий терапевтик агентларга фармакологик жавобнинг генетик предикторларини аниқлаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан;

Навоий вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Самарқанд шаҳар «Ислом ота» хусусий клиникаси амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 19 ноябрдаги 08-09/17926-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг клиник амалиётга жорий этилиши ревматоид артритда асосий терапевтик агентларга фармакологик жавобнинг генетик предикторларини аниқлаш ва ўз вақтида шахсийлаштирилган даволаш усулини қўллаш орқали терапия самарадорлигини оширишга, касаллик асоратларини олдини олишга, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ҳамда беморларни стационарда даволаниш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий самарадорликка эришишга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 3 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 1 та республика миқёсида муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси

Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 2 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 107 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва ахамияти асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг амалий натижалари ва илмий янгилиги келтирилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий ахамияти ёритилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумотлар берилган

Диссертациянинг **«Ревматоид артрит: эпидемиология ва касаллик юки (адабиётлар шарҳи)»** деб номланган биринчи бобида ушбу мавзу бўйича батафсил тадқиқот натижалари, шунингдек, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили келтирилган. Тадқиқот натижаларига кўра, дунёда ревматоид артрит билан оғриган беморларнинг расмий статистик маълумотлар таҳлили ўтказилди. Кейинги бобларда аутоиммун касалликларда иммунитет тизимининг функционал хилма-хиллиги, базис яллиғланишга қарши дориларнинг фармакогенетик хусусиятлари тўғрисида маълумотлар келтирилган. Ушбу омилларни чуқурроқ тадқиқ этиш талаб қилади, бу эса терапия самарадорлигини оширишга ва касалликларнинг ривожланиш хавфини камайтиради ва иммун-яллиғланиш касалликлари билан оғриган беморларда дориларнинг ноҳўя таъсирини камайтиришга ёрдам беради.

Диссертациянинг **«Тадқиқотда қўлланилган материаллар ва усуллар»** деб номланган иккинчи бобида қўлланилган клиник материаллар ва тадқиқот усуллари батафсил баён этилган. Ушбу тадқиқот 2019-2021 йилларда РА билан касалланган 117 беморларни текшириш ва кузатишдан олинган натижаларга асосланган. Самарқанд вилояти куп тармокли шифохонаси ва Тошкент шаҳар 3-клиник шифохонаси ревматология бўлимида ва Тошкент 3-шаҳар клиник шифохонасида ўтказилди. Назорат гуруҳи 95 шартли соғлом шахслардан ташкил топди.

РА ташхиси Америка Ревматологлар Ассоциацияси (ACR) / Европа ревматология уюшмалари иттифоқи (EULAR 2016) томонидан қабул қилинган мезонлар билан тасдиқланган. Беморларни текширишда умумий қабул қилинган клиник, лаборатор ва инструментал усуллар қўлланилди. Бўғим синдроми ва касалликнинг фаоллигини баҳолаш учун оғриқли ва шишган бўғимларнинг сони, DAS 28 ва CDAI индекслари ва 100 миллиметрли визуал аналогли шкаладан (ВАШ) фойдаланилди.

Тадқиқотда РА диагностикасида муҳим бўлган лаборатор (умумий кон таҳлили, РФ, СРО, ЦЦПА (циклик цитрулин пептидига қарши антитаналар) УЦВА (ўзгарган цитрулинланган виментига қарши антитаналар), инструментал (рентген, ултратовуш текшируви, МРТ) текшириш усулларидадан фойдаланилди. 62 нафар РА беморлари ва соғлом шахслар контингентидан чуқур иммунологик тадқиқотлар ўтказилди. Ушбу беморларда тадқиқот жараёнида иммунитет ҳолатининг кўрсаткичлари (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD23⁺, CD95⁺, IgA, IgM, IgG) ўрганилди.

Молекуляр-генетик тадқиқотлар учун ўзбек миллатига мансуб РА билан касалланган 89 нафар беморнинг ДНК намуналаридан фойдаланилди. Назорат гуруҳи аллергик, аутоиммун ва юқумли-яллиғланиш касалликларининг клиник кўриниши бўлмаган 95 соғлом шахслардан иборат эди. Назорат гуруҳидаги шахслар ёши ва жинси бўйича беморлар билан мутаносиб ва иммуно-яллиғланиш касалликларига нисбаттан оғир ирсиятга эга эмас эди.

Статистик маълумотларни қайта ишлаш Microsoft Excel дастурий таъминот тўпламининг статистик функциялар кутубхонаси ёрдамида амалга оширилди. Шу аснода ўртача қийматлар (M - арифметик ўртача), ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m) ва ўртача квадрат (стандарт) оғиш (σ) Студент критерияси (t), хатолик эҳтимоли (p) ва Пирсон корреляция коэффиценти (r) аниқланди. Генетик тадқиқот таҳлиларида қуйидаги критериялар аниқланди - χ^2 , P-value, RR, OR, CI.

Диссертациянинг «**Ревматоид артрит билан оғриган беморларнинг клиник, инструментал ва лаборатор текширишлар**» деб номланган учинчи бобида ревматоид артритли беморларнинг лаборатор фаоллигини баҳолаш ва клиник тавсифи берилган. РАда касалликнинг фаоллигини ишончли баҳолай оладиган алоҳида аломат йўқ. Яллиғланиш фаоллигини объектив баҳолашнинг асосий усули - комплекс фаоллик индексларидан фойдаланишдир.

Касалликнинг фаоллигини баҳолаш учун CDAI - касаллик фаоллигининг клиник кўрсаткичи ишлатилди. CDAI ни ҳисоблаш формуласи: CDAI = ШБС + ОБС + ШКАУБ+ БАУБ: бу ерда ШКАУБ- шифокор томонидан касаллик фаоллигини умумий баҳолаш ВАШ (см) индекси бўйича, БАУБ - бемор томонидан касаллик фаоллигини ВАШ (см) индекси бўйича умумий баҳолаш, ШБС–умумий 28 та бўғимлар орасидан шишган бўғимлар сони, ОБС - умумий 28 та бўғимлар орасидан оғриқли бўғимлар сони.

ШКАУБ ва БАУБ 0 дан 10 гача бўлган шкалада ўлчанади: юқори фаоллик >22, ўртача фаоллик 10-22, паст фаоллик 2,8-10, ремиссия эса <2,8 балл сифатида қабул қилинди. Терапияга жавобни баҳолаш: ўртача жавоб – CDAI индексининг 7 баллга пасайиши, сезиларли жавоб эса – CDAI индексининг 17 баллга пасайиши этиб белгилади. РА билан оғриган 89 кишидан иборат шаклланган гуруҳда CDAI клиник касаллик фаоллиги индексига кўра, 64 бемор (71,9%) ўртача ва 25 бемор (28,1%) паст касаллик фаоллигига эга эканлиги аниқланди.

**СДАІ клиник касалликлар фаоллиги индексига кўра РА
беморларининг тавсифи**

Касалликлар фаоллиги кўрсаткичи	СДАІ<10	10 <СДАІ<22
Беморлар сони РА, n (%)	25 (28,1%)	64 (71,9%)

Мавжуд клиник кўрсатмаларга кўра, ўртача ва паст фаолликка эга беморлар жараён фаоллиги динамикасини кузатиш ва тўғри даволаш учун ҳар ойда ревматолог кўригидан ўтиши керак. Беморларнинг иккала гуруҳида ҳам метотрексат асосий дори сифатида белгиланган. Бундан ташқари, керак бўлганда, баъзи беморлар терапевтик дозаларда ностероид яллиғланишга қарши дориларни (НЯҚД) қабул қилишди: нимесулид, асеклофенак, мелоксикам, кетопрофен.

Ревматоид артритнинг фаоллигини баҳолаш, унинг прогнози, асосий терапияни танлашда тўғри қарор қабул қилиш ва даволашни назорат қилиш учун бир нечта клиник ва лаборатор кўрсаткичларнинг аҳамияти жуда катта. Айниқса, шифокор ва бемор учун барча керакли кўрсаткичларни ўз ичига олган кенг қамровли умумий қон таҳлили қулай ҳисобланади. Тадқиқотнинг мақсад ва вазифаларга кўра, биз ревматоид артрит билан оғриган беморларида 4 хил текширув усуллари: гематологик, биокимёвий, яллиғланиш маркёрлари ва иммунологик кўрсаткичлардан иборат кенг қамровли қон таҳлилинини ўтказдик.

Барча беморлар қон ва сийдикнинг клиник текширувларидан ўтказилди, карбамид, креатинин, холестерин, глюкоза, тимол тести, АЛТ, ЭКГ, кўкрак қафаси рентгенографияси, кўрсатмаларга кўра, висцеритлардаги ички органлар зарарланиши характерини аниқлаш учун ултратовуш текшируви ўтказилди. Ташхисни тасдиқлаш учун қўлларнинг рентгенографияси ўтказилди ва радиологик босқичлар Штейнброкер (1979) бўйича баҳоланди. Беморларда РА нинг асосан II-IV рентгенологик босқичи кузатилди.

Гематологик кўрсаткичлар – умумий қон таҳлили (УҚТ) ва лейкоцитлар формуласини аниқлашни ўз ичига олди. Шундай қилиб, УҚТ да РА билан оғриган беморларда анемиянинг енгил даражаси аниқланди. Бундан ташқари УҚТда тромбоцитлар сонининг пастки нормал чегараси ҳам кузатилди. РА билан оғриган беморларда назорат гуруҳига нисбаттан ўртача лейкоцитлар сони сезиларли даражада фарқ қилиши кузатилди. Аммо, лейкоцитларнинг индивидуал турлари (гранулоцитлар ва агранулоцитлар) сони таққосланганда гуруҳларда сезиларли даражада фарқ топилмади. Эритроцитларнинг чўкиш тезлиги (ЭЧТ) маълум патологик жараёнларда эритроцитлар ёпишиш тезлиги ва интенсивлигини аниқлайдиган кўрсаткичдир. Ушбу кўрсаткич умумий қон таҳлилида мажбурий қийматлардан биридир. ЭЧТ ($39,19 \pm 1,28$ мм/соат) бўйича таҳлиллар РА беморларда кучли яллиғланиш жараёнининг мавжудлигини кўрсатди.

Антиревматик терапияни тавсия қилиш бўйича жорий клиник кўрсатмаларга мувофиқ, РА билан оғриган барча беморларга биокимёвий қон таҳлилини ўтказиш тавсия этилади: Жумладан АСТ ва АЛТ, креатинин, глюкоза кўрсаткичлари; гепатит В, С вируслари ва ортирилган иммунитет танқислиги вируси (ОИВ) белгилари; ҳомиладорлик тести ўтказилиши лозим.

РА билан оғриган беморларнинг биокимёвий қон текширувида, асосий кўрсаткичлар (билирубин, глюкоза, креатинин, карбамид, АСТ, АЛТ, умумий холестерин) нормадан четга чиқмаганлиги ва назорат гуруҳи кўрсаткичларидан деярли фарқ қилмаслиги кузатилди. РА билан оғриган беморларда қондаги умумий калций концентрацияси ўртача $1,86 \pm 0,11$ ммол/л ни ташкил этди, бу иккиламчи тизимли остеопорознинг мавжудлигини кўрсатади.

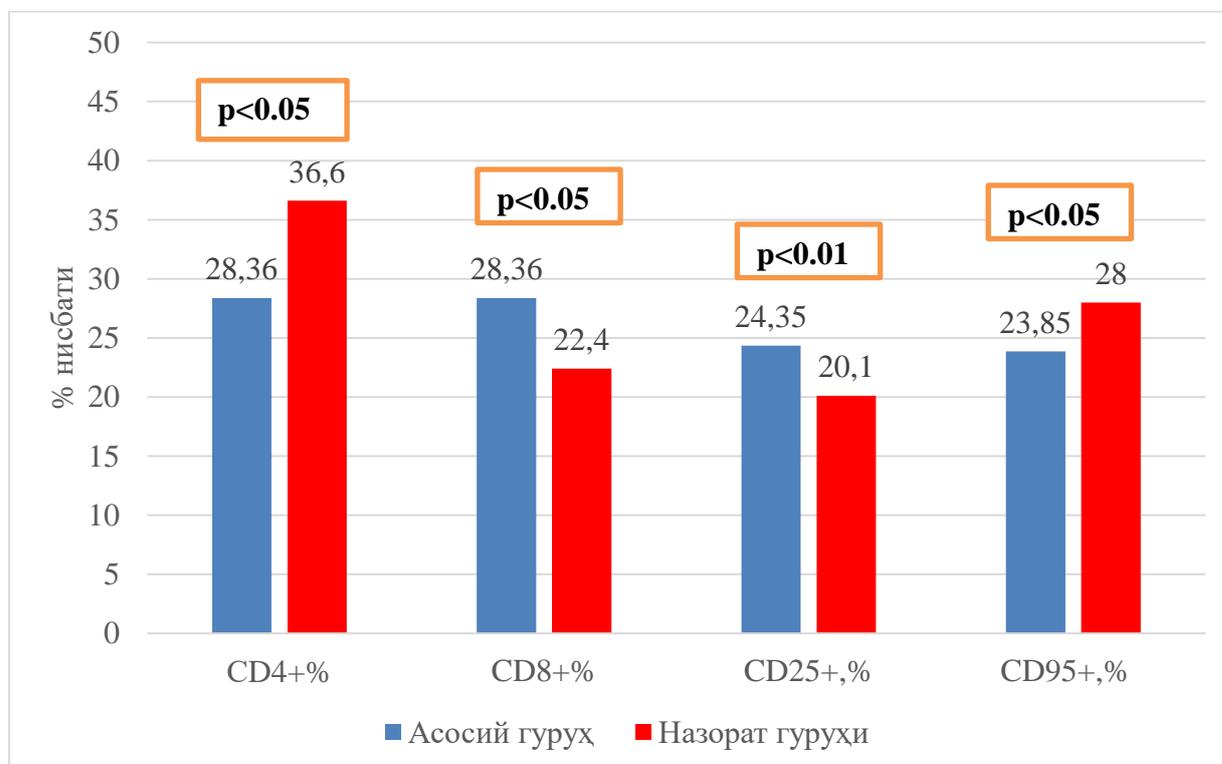
2-жадвал

Тадқиқот гуруҳларида УЦВА даражаси

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳи
УЦВА, ед/мл	$78,9 \pm 16,6$	$9,3 \pm 1,8$
ЦЦПА, ед/мл	$18,6 \pm 2,23$	$3,3 \pm 0,51$

2-жадвалдаги маълумотлардан кўриниб турибдики, соғлом одамларга нисбатан УЦВА ва ЦЦПА даражаси мос равишда 8,48 ва 5,63 марта ошган.

Кейинчалик, биз РА билан оғриган беморларнинг иммунитет ҳолатини ўргандик. 3-жадвалда РА билан оғриган беморларнинг периферик қонининг иммунологик параметрлари кўрсатилган.



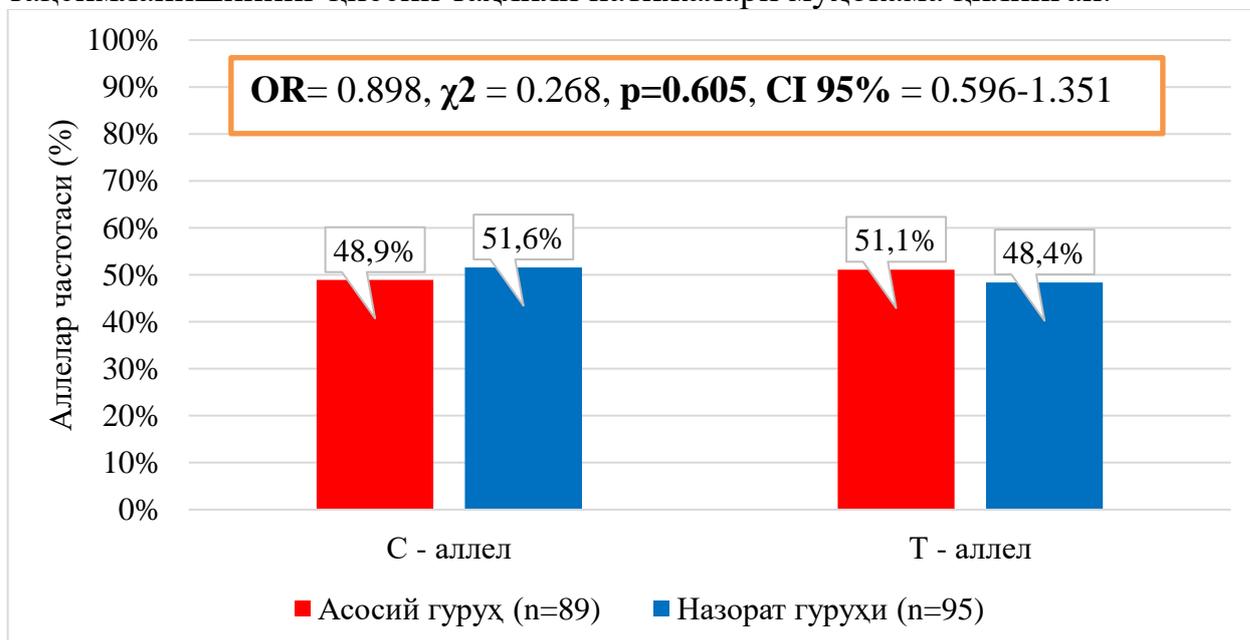
Изоҳ: назорат гуруҳи билан солиштирганда кўрсаткичларнинг ишончлилиги: * - p<0.05; ** - p<0.01, ***** - p<0.001.

1-расм. РА билан оғриган беморларнинг периферик қони иммунологик кўрсаткичлари

1-расмдаги маълумотлардан кўришиб турибдики, асосий гуруҳда CD4+,% ва CD8+,% нинг нисбий кўрсаткичлари асосий гуруҳидаги кўрсаткичлари билан солиштирганда назорат гуруҳидан сезиларли даражада камайганлигини кўриш мумкин. Назорат гуруҳи билан солиштирганда иммунорегуляцион индекс (ИРИ) ҳам сезиларли даражада камайганлиги аниқланди. Қолган лимфоцитлар, CD25+,% ва CD95+,% хужайраларининг нисбий ва мутлақ кўрсаткичлари ҳам сезиларли даражада узгарганлигини кузатдик.

Шундай қилиб, РА беморларининг периферик қонида аниқ иммунологик номуносивлик кузатилди, бу баъзи кўрсаткичларнинг сезиларли даражада ошиши ва иммунитетнинг бошқа кўрсаткичларининг пасайиши билан намоён бўлди. Шунинг ҳам таъкидлаш керакки, илгари ГКС қабул қилган беморларда илгари ГКС қабул қилмаган беморларга нисбатан кўпроқ лимфоцитоз борлиги аниқданди.

Диссертациянинг «MDR1, MTHFR генилари полиморфизмлари ва ўзбек популяциясида РА ривожланиши ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш» деб номланган тўртинчи боби икки кичик бўлимдан иборат бўлиб, биринчи кичик бобда MDR1 генининг C3435T полиморф вариантынинг аллеллари ва генотипларининг частоталари тақсимланишининг қиёсий таҳлили келтирилган. Иккинчи кичик бобда эса MTHFR генининг C677T полиморффик вариантынинг аллел ва генотипларининг частоталари тақсимланишининг қиёсий таҳлили натижалари муҳокама қилинган.



2-расм. РА ва назорат гуруҳларидаги MDR1 гени C3435T полиморфизмининг аллел частоталари

4-жадвалда MDR1 генининг полиморффик варианты C3435T аллелларининг РА беморлари ва тадқиқотга киритилган назорат гуруҳида тақсимланишини келтирилган. Назорат гуруҳида MDR1 генининг C3435T полиморфизми (кўп дори-дармонга чидамлик гени) ўрганилганда ўзбек

миллатига мансуб тадқиқот популяциясида Т – аллелининг частотаси 48,4%, С – аллели 51,6% эканлиги аниқланди. РА билан касалланган беморларни генотиплашда Т - аллел 51,1% ҳолларда, С - аллел 48,9% ҳолларда аниқланган ($\chi^2 = 0.268$, $p=0.268$, $OR=0,898$). Соғлом шахсларнинг назорат гуруҳи билан солиштирганда РА беморлари гуруҳида аллелларнинг тарқалишининг ўзига хос хусусиятларини таҳлил қилиш MDR1 генининг С3435Т полиморфизмига нисбаттан статистик жиҳатдан муҳим фарқ йўқлигини кўрсатди.

РА билан оғриган беморларда MDR1 генининг С3435Т полиморфизмининг генотиплари бўйича тақсимланиши 3-жадвалда кўрсатилган. Энг кенг тарқалган СТ генотипи РА беморлари гуруҳидаги шахсларнинг 39,33 фоизида аниқланган, таққослаш гуруҳида бундай шахслар 58,95 фоизни ташкил этган. Асосий гуруҳда ТТ генотипи бўлган беморларнинг 31,46% ни, таққослаш гуруҳида эса 18,95% ни ташкил этди. Энг кам учрайдиган СС генотипи бўлиб РА билан касалланган беморлар гуруҳида 29,21% ни, назорат гуруҳида эса - 22,11% ни ташкил этди.

3-жадвал

РА ва назорат гуруҳларида MDR1 гени С3435Т полиморфизми генотипларининг частоталари

MDR1 С3435Т	Асосий гуруҳ (РА), n=89	Назорат гуруҳи, n=95	OR	χ^2	95% CI
СС	26-29,21%	21-22,11%	1,454271	1.221 ($p=0.269209$)	0.747 >1.454< 2.831
СТ	35-39,33%	56-58,95%	0,451389	7.077 ($p=0.007806$)	0.25 >0.451< 0.814
ТТ	28-31,46%	18-18,95%	1,96357	3.837 ($p=0.050121$)	0.994 >1.964< 3.879

Тадқиқот натижаларидан кўришиб турибдики, РА билан касалланган шахслар орасида Т/Т генотипи 31,46% ҳолларда топилган ва соғлом одамларнинг назорат гуруҳи кўрсаткичларидан (18,95%) сезиларли даражада ошган ($\chi^2=3.837$, $p=0.05$, $OR=1,96$). РА билан оғриган беморларни ўрганишда MDR1 генининг С3435Т полиморфизмининг касалликнинг ривожланиши билан боғлиқлиги тасдиқланди.

Ўрганилаётган популяцияда MDR1 генининг полиморф вариантининг РА га мойиллиги билан боғлиқлигини излаш учун биз касаллик учун хос бўлган аутоантитаналарнинг ЦЦПА (циклик цитрулинланган пептидга қарши антитаналар) ҳолатига қараб аллел ва генотип частоталарининг тақсимланишини ўргандик. РА хавф аллелларининг жуда катта қисми келиб чиқиши Европалик бўлган беморларда аниқланган ва тасдиқланган [Ameyaw M.M., Regateiro F., Li T. 2001].

4-жадвалда ЦЦПА таҳлили натижасига боғлиқ равишда РА да MDR1 генининг С3435Т полиморфизми аллелларининг пайдо бўлиш частотасининг таҳлил натижалари келтирилган.

4-жадвал.

ЦЦПА таҳлили натижасига асосланган ҳолда РАда MDR1 гени С3435Т полиморфизмининг алел частоталари

MDR1 С3435Т	ЦЦПА– серопозитив беморлар (РА), n=64	ЦЦПА-серонегатив беморлар (РА), n=25	OR	χ^2	95% CI
С	49-38,2%	38-76%	5,10	20,47	0,001
Т	79-61,8%	12-24%			

Жадвалдан кўриниб турибдики, MDR1 ген полиморфизмининг С3435Т аллелларининг частоталарини таҳлил қилганда, ЦЦПА-серопозитив беморлар гуруҳидаги Т аллелининг ЦЦПА-серонегатив беморлар гуруҳига қараганда сезиларли даражада кўпроқ учраши аниқланди. (61,8% га нисбатан 24%, мос равишда $\chi^2 = 5,10$, $p=0,001$, $OR=5,10$).

Генотипларнинг тарқалишини ўрганиш шуни кўрсатадики, ЦЦПА-серопозитив беморлар гуруҳида Т/Т генининг гомозигот вариантининг частотаси назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан мутлақо ошганлиги (мос равишда 43,7% - 0% га нисбатан, $\chi^2 = 15,95$, $p=0,001$, $OR=\infty$) кузатилди. Шу билан бирга, ЦЦПА-серопозитив беморлар гуруҳида соғлом шахсларга хос бўлган гомозигот С/С вариантининг частотаси назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан сезиларли даражада паст эканлиги аниқланди (мос равишда 20,4% ва 52%). Беморларнинг ушбу гуруҳида MDR1 генининг гетерозиготли С/Т вариантининг частотаси назорат гуруҳидаги кўрсаткич билан деярли бир хил эди.

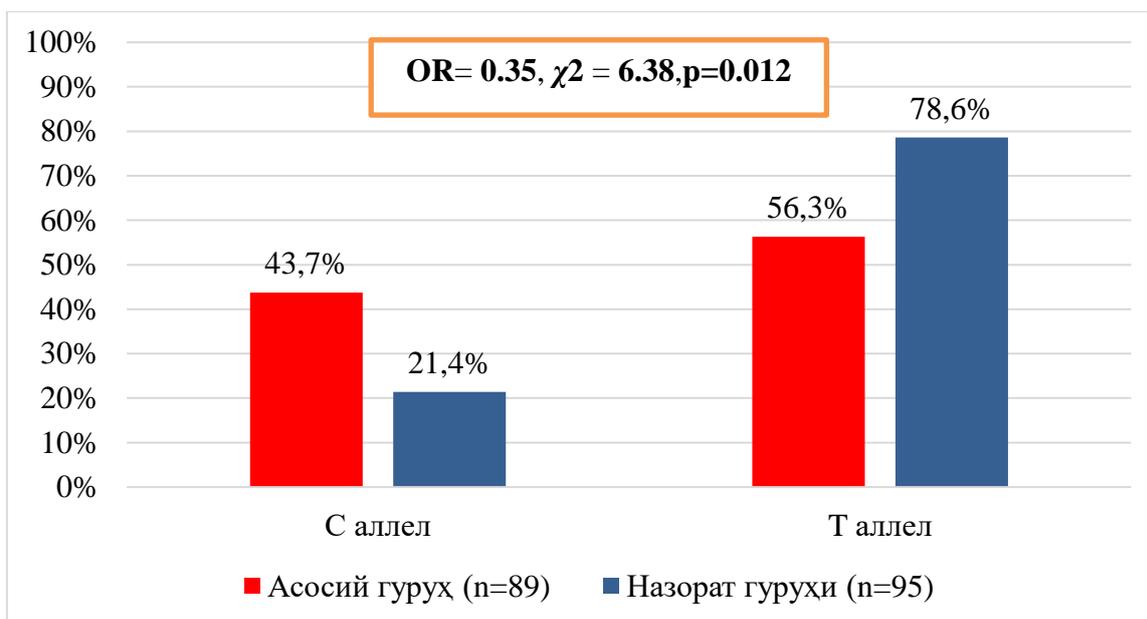
5-жадвал.

ЦЦПА таҳлили натижасига асосланган ҳолда РАда MDR1 гени С3435Т полиморфизмининг генотипи частоталари

MDR1 С3435Т	ЦЦПА– серопозитив беморлар (РА), n=64	ЦЦПА-серонегатив беморлар (РА), n=25	OR	χ^2	95% CI
СС	13-20,4%	13-52%	0,23	8,729	0,004
СТ	23-35,9%	12-48%	0,31	1,09	0,29
ТТ	28-43,7%	0-0%	∞	15,95	0,001

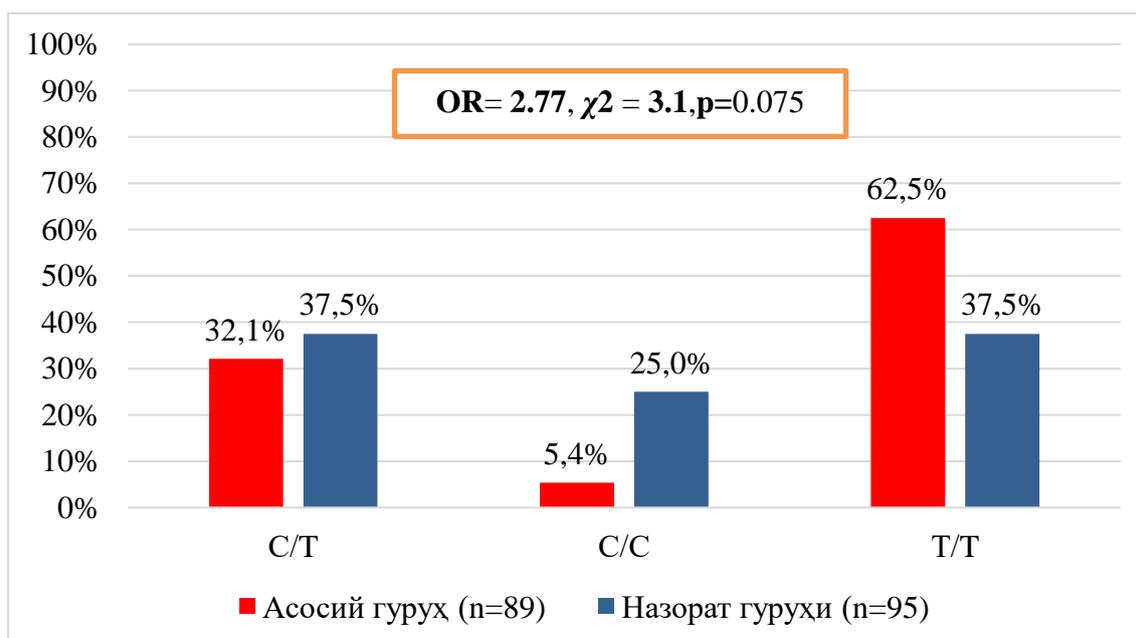
РА касаллиги ривожланган шахсларнинг учдан икки қисмини аёллар ташкил этади ва кўплаб эпидемиологик тадқиқотлар РАда жинсга боғлиқ хавф омиллари мавжудлигига ишора қилади. Узоқ вақт давомида РА ривожланиш хавфига таъсир қилувчи айнан аёлларга хос омиллар мавжуд деб ҳисобланган. Айрим генларнинг полиморфизмини ўрганиш бўйича олиб

борилган маълумотларга кўра, жинс ва РА касаллиги ривожланиши ўртасида аниқ ассоциацияси топилган.



3-расм. РА беморлари ва назорат гуруҳидаги шахслар жинсига қараб MDR1 гени С3435Т полиморфизми аллелларининг частота тақсимоти

Ушбу йўналишнинг аҳамиятини ҳисобга олган ҳолда, гуруҳларда шахсларнинг жинсини ҳисобга олган ҳолда MDR1 генининг С3435Т полиморфизмининг аллел ва генотип частоталарининг тарқалишини таҳлил қилишни қизиқарли деб ўйладик. Бемор аёлларда MDR1 генининг Т - аллелининг частотаси 78,6% ни ташкил этди ва назорат гуруҳидаги аёлларга караганда сезиларли даражада юқори эди ($\chi^2=6,38$, p=0.012, OR=0,35).



4-расм. РА беморлари ва назорат гуруҳидаги шахслар жинсига қараб MDR1 гени С3435Т полиморфизми генотипларининг частота тақсимоти

Генотип полиморфизми шуни кўрсатдики, аёл беморларда MDR1 генининг гомозигот C3435T вариантынинг частотаси соғлом одамларнинг назорат гуруҳи кўрсаткичларидан сезиларли даражада ошганлиги аниқланди ($\chi^2=3,1$, $p=0,075$, $OR=2,77$). Шундай қилиб, олинган маълумотлар РА C3435T да MDR1 генининг полиморфизми ушбу иммунопатологик ҳолатнинг бевосита ривожланишида, айниқса ЦЦПА бўйича серопозитив беморлар гуруҳида, шунингдек, аёлларда муҳим рол ўйнайди деган хулосага келишимизга имкон беради. Соғлом шахсларда MTHFR генининг C677T полиморфизми таҳлил қилинганда, ўзбек миллатига мансуб тадқиқот популяциясида С – аллелининг частотаси 94,2% ни, Т– 5,8% ни ташкил этиши аниқланди. РА билан касалланган беморларни генотиплашда С-аллел 88,8% ҳолларда, Т - аллел 11,2% ҳолларда кузатилди.

6-жадвал.

РА ва назоратдаги MTHFR гени C677T полиморфизмининг аллел частоталари

MDR1 C3435T	Асосий гуруҳ (РА), n=89	Назорат гуруҳи, n=95	OR	χ^2	95% CI
С	158-88,8%	179-94,2%	0,485	3.53 ($p=0.067204$)	0.226>1.11>1,045
Т	20-11,2%	11-5,8%			

MTHFR гени полиморф маркерининг генотипларининг частота тақсимотини ўрганишда назорат гуруҳида СС генотиби 89,47% ҳолларда, СТ гетерозигот генотиби - 9,47% ва ТТ гомозигот генотиби 1,05% ҳолларда қайд этилган. РА билан касалланган беморларда СС генотиби 79,78% ($\chi^2=3,35$, $p=0.06$, $OR=0,46$), СТ генотиби - 17,98% ($\chi^2=2,83$, $p=0.09$, $OR=2,09$), ТТ. Генотип эса 2,25% ($\chi^2=0,4$, $p=0.52$, $OR=2,16$) ҳолларда аниқланган.

Мультифакториал касалликларда генетик прогноз ва ривожланиш механизмларини тушуниш учун касаллик ва ўрганилаётган генларнинг полиморфизми ўртасидаги муносабатни таҳлил қилиш зарур.

ЦЦПА таҳлили натижасига асосланган ҳолда РА гуруҳи беморларини ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, ЦЦПА – серопозитив беморларда MTHFR генининг С аллелининг частотаси -86,7% ни, ЦЦПА - серонегатив беморларда эса - 94% ни ташкил этиши, ва MTHFR генининг Т - аллелининг частотаси ЦЦПА серопозитив беморларда- 13, 3% ни, ЦЦПА- серонегатив беморларда эса 6% ни ташкил этиши кузатилди ($\chi^2=1,359$, $p=0.24$).

MTHFR генининг полиморф маркерининг генотипларининг частота тақсимотини ўрганишда ЦЦПА-серопозитив беморларда СС генотиби 76,5%, СТ гетерозигота генотиби - 20,3% ва ТТ - 3,2% ҳолларда да аниқланди. ЦЦПА-серонегатив беморларда эса СС генотиби 88% ни, гетерозиготали СТ генотиби - 12% ни ташкил этган, аммо ТТ - генотиби кузатилмаган. ЦЦПА ҳолатига кўра беморлар гуруҳларини таққослашда статистик ҳисоб-китоблар сезиларли фарқни кўрсатмади.

7-жадвал.

**РА ва назорат гуруҳларида МТНFR гени С677Т полиморфизмининг
генотип частоталари**

МТНFR С677Т	Асосий гуруҳ (РА), n=89	Назорат гуруҳи, n=95	OR	χ^2	95% CI
СС	71-79,78%	85-89,47%	0,464052	3.35 (p=0.067204)	Wald 95% CI: 0.201 >0.464> 1.069
СТ	16-17,98%	9-9,47%	2,094368	2.83 (p=0.092504)	Wald 95% CI: 0.874 >2.094> 5.02
ТТ	2-2,25%	1-1,05%	2,16092	0.409 (p=0.522562)	0.193 >2.161> 24.255

Юқорида айтиб ўтилганидек, баъзи генларнинг полиморф вариантларини ўрганиш бўйича тадқиқотларда РА ривожланишининг жинс билан аниқ боғлиқлиги кузатилган. Шу муносабат билан биз текширилган шахсларнинг жинсини ҳисобга олган ҳолда МТНFR генининг С677Т полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг частота тақсимотини таҳлил қилдик. Текширилаётган шахсларнинг жинсини ҳисобга олган ҳолда МТНFR ген полиморфизминини ўрганишда, МТНFR генининг С - аллелининг частотаси асосий ва назорат гуруҳларида мос равишда 81,2% ва 83% ни ташкил этди. Генотипларнинг комбинацияси ўрганишда, аёл беморлар гуруҳида МТНFR генининг СС генотипининг гомозигот вариантнинг частотаси соғлом шахсларнинг назорат гуруҳига қараганда бир оз юқорирок эканлиги кузатилди.

РА билан оғриган аёлларда ўтказилган тадқиқотларда МТНFR генининг С677Т полиморфизмининг касаллик билан боғлиқлиги тасдиқланмади.

Диссертациясининг «**MDR1 генининг С3435Т полиморфизмига қараб РАда БЯҚПлар билан фармакотерапия самарадорлиги**» деб номланган бешинчи бобда MDR1 генининг турли хил аллел вариантлари бўлган беморларда метотрексат билан РАда базис терапия самарадорлигини ўрганишга бағишланган.

Ҳозирги кунда мунтазам амалиётда ва клиник тадқиқотларда яллиғланиш фаоллигининг учта умумий индекси кенг қўлланилади - DAS28, SDAI ва CDAI [Кукес, В. Г. (2010)]. Ушбу индексларнинг барчаси ўзига хос афзалликлар ва камчиликларга эга ва улардан бирортаси олтин стандарт ҳисобланмайди. CDAI индекси 4 та клиник кўрсаткич бўйича ҳисобланади:

$CDAI = ШКАУБ + БАУБ + ШБС + ОБС$ (бу эрда ШКАУБ - ВАШ бўйича шифокор томонидан касаллик фаоллигини ВАШ (см) индекси бўйича умумий баҳолаш, БАУБ - ВАШ бўйича бемор томонидан касалликнинг фаоллигини ВАШ (см) индекси бўйича умумий баҳолаш, ШБС–умумий 28 та бўғимдан шишган бўғимлар сони, ОБС - умумий 28 та бўғимдан оғриқли

бўғимлар сони. Таснифга кўра, $CDAI > 22$ - юқори, $22 \leq CDAI < 10$ - ўртача, $10 \leq CDAI < 2,8$ - паст РА фаоллиги белгиси сифатида кўриб чиқилиши таклиф қилинган. Касаллик ремиссияси $CDAI \leq 2,8$ га тўғри келади [Aletaha, D., & Smolen, J. (2005)]. Шу билан бирга, муаллифлар СРО ни муҳим кўрсаткич деб ҳисоблашади ва индексга қўшимча равишда унинг қийматини ҳисобга олишни таклиф қилишади.

Амалдаги клиник кўрсатмаларга кўра, антиревматик терапияни (барча дорилар гуруҳлари) буюришдан олдин терапияни бошлаш ва потенциал хавф омилларини аниқлаш учун РА билан оғриган барча беморларда, дори терапиясининг самарадорлиги ва хавфсизлигини мониторинг қилиш мақсадида, ўткир фаза параметрларини - ЭЧТ ва СРО лаборатория текширувини ўтказиш тавсия этилади [Moret, F.M., et al., 2014].

Диссертация ишининг ушбу бобида биз: $CDAI$ индекси, ўткир фаза кўрсаткичлари – ЭЧТ ва СРО, БЯҚПларни қабул қилишдан олдин ва 3 ойлик даволанишдан кейин нисбий фарқни баҳолашга қарор қилдик.

РА билан оғриган беморларда терапия самарадорлигини баҳолаш учун биз 3 ойлик даволанишдан кейин беморларнинг $CDAI$ индекси билан касалхонада метотрексатни қабул қилишдан олдинги $CDAI$ индекси ўртасидаги фарқни ўргандик. Метотрексат қабул қилган беморларни, MDR1 генининг полиморфик аллел вариантыга қараб 2 кичик гуруҳга бўлдик. MDR1 генининг турли хил аллел вариантлари бўлган беморларда $CDAI$ индексларидаги фарқ натижалари 9-жадвалда келтирилган.

8-жадвал

MDR1 гени аллел вариантыга қараб, метотрексатни олишдан олдин ва 3 ойлик даволанишдан кейин $CDAI$ индексларидаги фарқ

Ген	Аллеллар	Метотрексатни юборишдан олдин $CDAI$ индекси	$CDAI$ индексидаги фарқ
MDR1 C3435T (rs1045642)	C/C	17,41±4,11	5,58±0,08
	C/T	18,55±3,81	4,31±0,03*

Олинган натижалардан кўриниб турибдики, MDR1 генининг гетерозигот C/T аллели гомозигот C/C аллели билан солиштирганда $CDAI$ индексининг 1,29 марта пасайиши кузатилган.

Бундан ташқари, гетерозиготали СТ аллелда $CDAI$ индексининг кўпроқ пасайиши гомозигот аллел вариантыдан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилади.

Бундан ташқари, биз MDR1 генининг аллел вариантыга қараб, метотрексатни қабул қилишдан олдин ва 3 ойлик даволанишдан кейин $CDAI$ индексининг ҳар бир клиник кўрсаткичи ўртасидаги фарқни ҳисоблаб чиқдик. Шу билан бирга, MDR1 генининг аллел вариантыга қараб метотрексатни қабул қилишдан олдин ва 3 ойлик даволанишдан кейин ВАШ

бўйича шифокор томонидан касаллик фаоллигини умумий баҳолаш ўртасидаги фарқни ўргандик.

9-жадвал

MDR1 гени аллел вариантыга қараб метотрексатни олишдан олдин ва 3 ойлик даволанишдан кейин ШКАУБ даги фарқ

Ген	Аллеллар	ШКАУБ метотрексат олишда олдин	ШКАУБ фарқи
MDR1C3435T (rs1045642)	C/C	6,54±1,02	2,42±0,03
	C/T	6,61±0,92	2,21±0,08*

Олинган натижалардан маълум бўлишича, гетерозиготали C/T аллел гомозиготали C/C аллел варианты билан солиштирганда ВАШ бўйича шифокор томонидан касаллик фаоллигини умумий баҳолаш кўрсаткичининг 1,09 марта кўпроқ пасайиши кузатилди.

10-жадвал

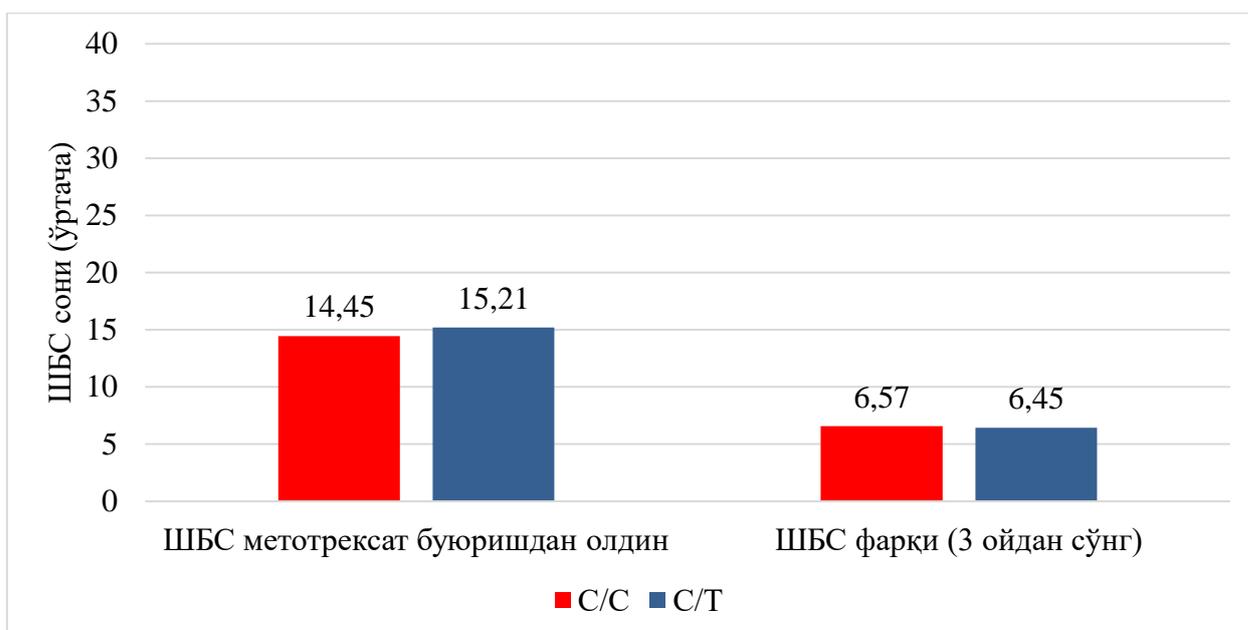
MDR1 гениг аллел вариантыга қараб метотрексатни олишдан олдин ва 3 ойлик даволанишдан кейин БАУБ даги фарқ

Ген	Аллеллар	БАУБ метотрексат олишдан олдин	БАУБ фарқи
MDR1C3435T (rs1045642)	C/C	7,91±1,14	3,73±0,04
	C/T	7,88±1,31	3,54±0,06*

MDR1 генининг турли хил аллел вариантлари бўлган беморларда ВАШ бўйича беморларда касаллик фаоллигини умумий баҳолашдаги фарқ натижалари 10-жадвалда келтирилган. Тақдим этилган натижалар шуни кўрсатадики, аллелларнинг гетерозиготли ташувчиларида ВАШ бўйича беморларда касаллик фаоллигини умумий баҳолашнинг пасайиши частотаси нормал аллел вариантлари ташувчиларга нисбатан 1,05 баравар юқори.

Диссертациянинг ушбу бобида биз MDR1 генининг турли хил аллел вариантлари бўлган беморларда метотрексатнинг умумий 28 бўғимлар орасида шишган бўғимларда базис терапия самарадорлигини кўриб чиқдик. Шундай қилиб, биз метотрексатни қабул қилишдан олдин ва касалликнинг 3 ойлик даволанишидан кейин шишган бўғимлар сони ўртасидаги фарқни ҳисоблаб чиқдик.

Метотрексат билан даволаш курсидан сўнг аллелларнинг гетерозигот C/T варианты бўлган беморлар гуруҳида умумий 28 бўғимлар орасида шишган бўғимлар сонининг 15,21 дан 6,45 гача сезиларли даражада камайиши қайд этилди.



4-расм. MDR1 гени аллел вариантыга қараб метотрексатни олишдан олдин ва 3 ойлик даволанишдан кейин ШБС даги фарқ

11-жадвал

MDR1 гени аллел вариантыга қараб метотрексатни тайинлашдан олдин ва 3 ойлик даволанишдан кейин ОБС даги фарқ

Ген	Аллели	ОБС метотрексат олишдан олдин	ОБС фарқи
MDR1 C3435T (rs1045642)	C/C	14,84±2,24	8,55±0,77
	C/T	14,11±1,46	7,4±0,63

MDR1 генининг турли хил аллел вариантлари бўлган беморларда оғриқли бўғимлар сонидagi фарқ натижалари 11-жадвалда келтирилган. Тақдим этилган натижалар шуни кўрсатадики, аллелларнинг гетерозиготли ташувчиларида умумий 28 бўғимлар орасида оғриқли бўғимлар сонининг камайиши частотаси оддий аллел вариантлари ташувчиларга нисбатан 1,15 баравар юқори эканлиги кузатилади.

Шундай қилиб, CDAI индексининг таҳлил қилинган клиник кўрсаткичлари метотрексат билан даволаш курсининг 3-ойи охирига келиб гетерозигот аллелларнинг ташувчиси бўлган беморларда кўпроқ пасайиши кузатилади: ШКАУБ - 6,61 дан 2,21 баллгача; БАУБ - 7,88 дан 3,54 баллгача; ШБС - 15,21 дан 6,45 баллгача ва ОБС - 14,11 дан 7,4 баллгача.

ЭЧТ жуда сезгир, аммо тизимли яллиғланишнинг ўзига хос бўлмаган ва бекарор белгисидир. ЭЧТни аниқлаш натижаларига ёш, жинс, фибриноген даражаси, РФ, гипергаммаглобулинемия, анемия ва бошқа омиллар таъсир қилади. Эрта РАда ЭЧТ ортиши касалликнинг фаоллиги ва бўғимларнинг йўқ қилинишининг ривожланиши хавфи билан боғлиқ [Колосова, И. Р. (2003)].

Метотрексат билан асосий фармакотерапиянинг ўткир фаза параметрлари даражасига таъсирини аниқлаш учун биз гомозигот С/С ва гетерозигот С/Т аллел вариантлари бўлган беморларда ЭЧТ ва СРО концентрациясидаги ўзгаришларни кузатдик. Натижалар 12,13-жадвалларда келтирилган.

12-жадвал

MDR1 гени аллел вариантга қараб метотрексатни олишдан олдин ва 3 ойлик даволанишдан кейин ЭЧТдаги фарк

Ген	Аллели	ЭЧТ(мм/ч) метотрексат олишдан олдин	ЭЧТ фарқи
MDR1C3435T (rs1045642)	C/C	46,11±0,78	32,61±1,41
	C/T	47,51±1,04	30,9±1,27

MDR1 генининг турли хил аллел вариантлари бўлган шахсларда метотрексатни билан даволаш даврида ЭЧТда сезиларли ўзгаришлар аниқланди. ЭЧТ концентрациянинг пасайиши С/С аллел вариантыни аниқланган ҳолларда кўпроқ қайд этилган ва MDR1 генининг С/Т аллел вариантыни аниқланган ҳолларда сезиларли даражада пасайганлиги кузатилди.

СРО – бу яллиғланиш, инфекция ва тўқималарнинг шикастланишининг энг сезгир лаборатор биомаркери деб ҳисобланадиган классик қон зардоби ўткир фазада оқсил ҳисобланади. СРО ни аниқлаш бўғимлар деструкцияси тезлигини аниқлашда ва РА нинг дифференциал диагностикасида ишлатилади. СРО ЭЧТ га қараганда яллиғланишнинг барқарор биомаркеридир. ЭЧТ ва СРО РА таснифлаш мезонлари (ACR / EULAR, 2010) қаторига киради ва РА фаоллик индексларининг таркибий қисмлари ҳисобланади.

13-жадвал

MDR1 гени аллел вариантга қараб метотрексатни олишдан олдин ва 3 ойлик даволанишдан кейин СРО даги фарк

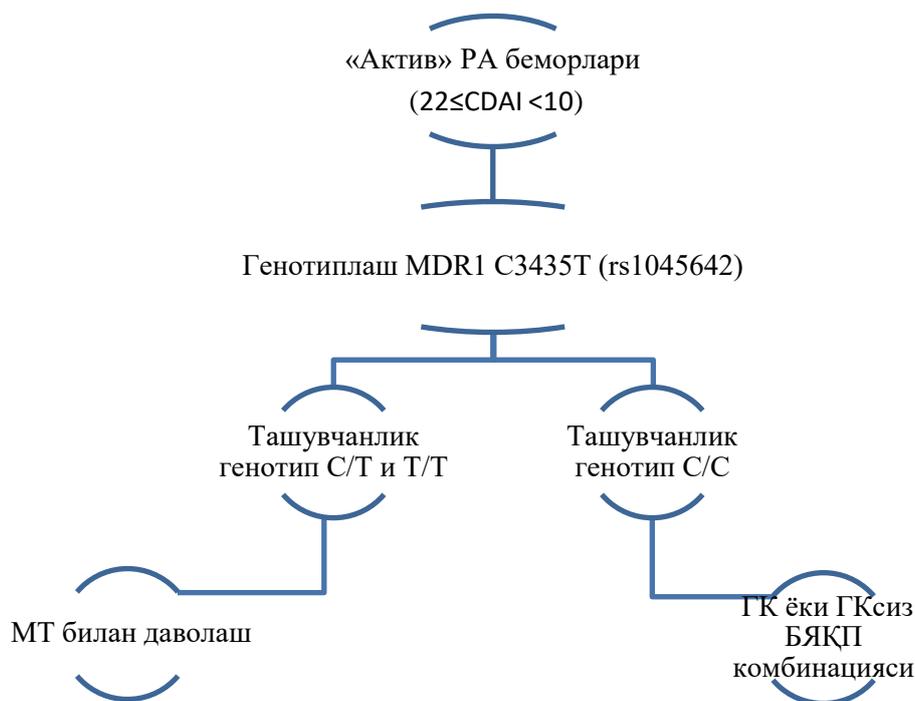
Ген	Аллеллар	СРО (мг/л) метотрексат олишдан олдин	СРО фарқи
MDR1C3435T (rs1045642)	C/C	57,14±1,25	37,84±3,21
	C/T	57,81±1,73	32,31±2,42

Беморларда метотрексат билан даволаш пайтида СРО ни ўрганишда, MDR1 генининг С/Т аллели бўлган беморларда ўрганилаётган цитокинларнинг сезиларли даражада пасайиши кузатилди. Генотипда С/С аллел варианты мавжуд бўлганда, бу ўткир фаза оқсилнинг индикаторидаги ўзгаришлар аҳамиятсиз эди.

Шу сабабли, РА билан касалланган беморларнинг генотипидаги С/Т аллели, МТ нинг ўткир фаза параметрлари - ЭЧТ ва СРО синтезига янада аниқ фармакодинамик таъсири билан кечади деб тахмин қилиш мумкин. Бу, ўз навбатида, тизимли иммун-яллиғланиш жараёнининг ривожланишини ва, хусусан, бўғимлардаги патологик жараёнини белгилайди.

Шундай қилиб, МТ клиник симптомларни (ШКАУБ, БАУБ, ШБС, ОБС) самарали назорат қилиш, шунингдек, яллиғланишнинг ўткир фаза параметрларини яхшилаш имконини беради. Беморларнинг генотипида MDR1 генининг С/Т аллели мавжуд бўлганда РА ни даволаш учун БЯҚПлар орасида МТ биринчи танлов препарати бўлиши мумкин.

Ҳозирги вақтда Европа ревматология уюшмалари иттифоқи (EULAR) тавсияларига мувофиқ метотрексат ўзининг юқори самарадорлиги, яхши бардошлилиги ва қўллаш қулайлиги туфайли ревматоид ва псориастик артритни даволашда "олтин стандарт" ҳисобланади [Zhu H, Deng FY, Mo XB, Qiu YH, Lei SF. 2014]. Ревматоид артритни асосий даволаш учун метотрексат ҳафтада бир марта олинади. Биринчи марта ҳафтанинг маълум бир куни танланади ва шу вақтдан бошлаб бутун даволаниш давомида метотрексат фақат шу куни олинади. МТ ни тайинлашда беморнинг ўзига хос хусусиятлари, масалан, кекса ёши ва буйрак, жигар, гематологик касалликларнинг мавжудлиги таъсир қилиши мумкин. МТни тайинлаш индивидуал бўлиши лозим. Беморларнинг генотипида MDR1 генининг С/Т ва Т/Т аллеллари мавжудлигида РА ни даволаш учун БЯҚПлар орасида МТ биринчи танлов препарати бўлиши лозим. МТ билан даволашни ҳафтасига 15 мг дозадан бошлаш ва даволаш фонида фолий кислотасини истеъмол қилиш тавсия этилади. Фолий кислотаси МТ қабул қилинганидан кейин 24 соатдан кечиктирмасдан тайинланиши керак. Генотипда MDR1 генининг С/С аллели мавжуд бўлган фаол РА бўлган беморлар учун МТ билан комбинацияланган терапияни ва ГК билан ёки ГКсиз бошқа стандарт терапияни танлаш тавсия этилади.



5-расм. РА билан оғриган беморларни даволаш алгоритми

Шундай қилиб, агар бемор MDR1 генининг С/Т ва Т/Т генотипларининг ташувчиси бўлса, даволанишни МТ нинг ҳафтасига 15 мг дозаси билан бошлаш керак. Агар бемор MDR1 генининг бемор С/С генотиби ташувчиси бўлса, МТ нинг бошқа стандарт БЯҚПлар ва ГКС билан биргаликда ёки ГКСсиз комбинацияланган терапиясига ўтиш тавсия этилади.

ХУЛОСА

1. Иммунологик таҳлилар натижасида, РА билан оғриган беморларда сезиларли иммунологик дисбаланс кузатилди, бу иммунитетнинг баъзи кўрсаткичлари (CD8+, CD16+, CD20+ ва CD23+) сезиларли даражада ошиши ва бошқа кўрсаткичларнинг (CD3+, CD4+ ва IgG) пасайиши билан намоён бўлади.

2. MDR1 генидаги C3435T (rs1045642) полиморфизми РА билан боғлиқ. Аллел Т ва MDR1 полиморфизмининг С/Т + Т/Т генотипларининг комбинацияси (OR= 0,45; 95% CI, 0,25> 0,451> 0,814 ва OR = 1,96; 95% CI, 0,994> 1,964> 3,879) РА ривожланишининг юқори хавф белгилари эканлиги аниқланди. MTHFR генидаги C677T полиморфизми Ўзбекистон популяциясидан олинган беморлар намунасида РА билан боғлиқ эмаслиги аниқланди.

3. Серопозитив РА бўлган беморларда серонегатив беморлар гуруҳига нисбатан MDR1 + 3435TT генотиплари частотасининг ортиши ва MDR1 + 3435CC генотипларининг камайиши аниқланди. Аммо, тадқиқот гуруҳларини АЦЦП таҳлили натижаларига ва MTHFR генининг C677T полиморфизмига қараб солиштирганда аҳамиятли фарқлар топилмади.

4. Ревматоид артрит билан оғриган беморларнинг генотибида С/Т аллелларининг мавжудлиги МТнинг ЭЧТ ва СРО каби ўткир фаза

кўрсаткичлари синтезига сезиларли даражада кўпроқ фармакодинамик таъсир билан бирга келади. Бу, ўз навбатида, бўғимларнинг тизимли иммун-яллиғланиш ва патологик жараёнининг ривожланишини белгилайди.

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

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

СУЛТОНОВ ИЛХОМЖОН ИСЛОМ УГЛИ

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО
ОТВЕТА НА ГЛАВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ ПРИ
РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

**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 В2021.3.PhD/Tib2181.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.sammi.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель: **Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич**
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Исмаилова Адолат Абдурахимовна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Рустамова Мамлакат Тулябаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ведущая организация: **Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека АН РУз. Адрес: 100060, г.Ташкент, улица Я.Гулямова, дом 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 АН РУз (зарегистрирована за № _____). Адрес: 100060, г.Ташкент, улица Я.Гулямова, дом 74. Тел./факс:(+99871) 233-08-55.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2021 года.
(протокол рассылки №__ от _____ 2021 года).

Т.У.Арипова
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор, академик

Н.Я.Файзуллаева
Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук

А.А. Исмаилова
Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Одной из актуальных проблем современной ревматологии и клинической иммунологии в мире является ревматоидный артрит. Ревматоидный артрит (РА) - это иммуновоспалительное заболевание, которое вызывает хроническое воспаление синовиальной оболочки, сопровождающееся повреждением суставов и системными осложнениями. Согласно информации, предоставленной некоторыми авторами, «... распространенность РА среди населения составляет 0,5–1,0 %, обнаружение аутоантител у 70-80 % пациентов свидетельствует о роли иммунных воспалительных поражений при этом заболевании. Уровень смертности у больных Ра в 2 раза выше, чем в общей популяции ⁴ ». Кроме того, у 27 % пациентов симптомы нетрудоспособности проявляются в возрасте первых 3 лет заболевания ⁵. Сложность патогенеза ревматоидного артрита и тяжесть последствий заболевания, в свою очередь, обуславливают необходимость его ранней диагностики и разработки инновационных методов лечения и внедрения в практическую медицину.

Особое внимание уделяется исследованиям, направленным на выявление генетических факторов (HLA), которые определяют силу и направление иммунного ответа при возникновении и развитии ревматоидного артрита. Исследования в этом отношении были разнообразными, и в исследованиях ассоциации генома (GWAS) были выявлены локусы риска генов HLA и многих заболеваний, не связанных с HLA. В ряде научных исследований он направлен на определение степени, в которой определенные полиморфизмы генов цитокинов влияют на ревматоидный артрит, а также на определение особенностей заболевания, возникающего у пациентов, и определение наследственных факторов предрасположенности к ревматоидному артриту. В настоящее время особое значение имеет развитие современных тенденций, направленных на выявление маркеров ранней диагностики предрасположенности к ревматоидному артриту, повышение уровня медицинской помощи, выбор молекулярно-генетической диагностики и методов лечения с использованием специфических генетических маркеров (маркеров), оказывающих специфическое действие на тот или иной терапевтический препарат.

Комплексные меры по совершенствованию системы здравоохранения в стране, включая раннюю диагностику и уменьшение осложнений ревматоидного артрита, «... повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи в стране, а также формирование системы оказания медицинской помощи. медицинская стандартизация, диагностика и лечение» внедрение технологических методов, путем создания эффективных моделей патронажных служб и диспансеров, пропаганды

⁴Burgers, L. E., Raza, K., & Van Der Helm-Van, A. H. (2019). Window of opportunity in rheumatoid arthritis—definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD open*, 5(1), e000870

⁵ Perricone, C., Ceccarelli, F., & Valesini, G. (2011). An overview on the genetic of rheumatoid arthritis: a never-ending story. *Autoimmunity reviews*, 10(10), 599-608.

здорового образа жизни и профилактики заболеваний ... »⁶. Улучшая использование современных технологий при выполнении этих задач, можно будет идентифицировать гены и типы клеток, влияющие на восприимчивость заболевания и его развитие, а также создать индивидуальную систему фармакотерапии.

Постановление Президента Республики Узбекистан № ПФ-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии дальнейшего развития Республики Узбекистан», ПФ-4985 от 16 марта 2017 года «О мерах по совершенствованию оказания неотложной медицинской помощи», Постановление ПФ-5590 от 7 декабря 2018 г. «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», ПФ-3071 от 20 июня 2017 г. «Дальнейшее развитие специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан». В 2017-2021 гг. данное диссертационное исследование в определенной степени способствует реализации задач, поставленных в Постановлении «О мерах» и других нормативных актах, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. На современном этапе научных достижений ревматоидный артрит - хроническое воспалительное заболевание неизвестной причины, характеризующееся различными клиническими проявлениями, прогрессирующим разрушением суставов, дегенерацией суставов и костей⁷. Многие исследования уделяют большое внимание эффективному лечению и профилактике этого заболевания. В универсальной фармакотерапии НЯКП и кортикостероиды проявляют себя только утром с уменьшением утренней скованности и болей в суставах⁸.

В последние 20 лет все больше внимания уделяется лекарствам, которые модифицируют (базируют) заболевание, поскольку они ослабляют активность заболевания и приводят к замедлению или уменьшению деформации суставов⁹. Многочисленные иммунные реакции и изучение важных цитокинов привели к радикальным изменениям в лечении ревматоидного артрита и новому подходу¹⁰. Однако универсального лечения не существует. В большинстве случаев выбор лечения основан на «пробах и ошибках». Это приводит к применению различных лекарств до тех пор, пока болезнь не приведет к ремиссии.

⁶ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

⁷ Lee JE, Kim JJ, Cho MS, Lee J. A. 2017

⁸ Ong CK, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. 2007; Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. 2013

⁹ Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. 2011

¹⁰ Ma, X., & Xu, S. 2013

В настоящее время научные исследования сосредоточены на изучении опасных генетических маркеров и биомаркеров. Это говорит о том, что в будущем к каждому человеку (пациенту) можно будет лечить индивидуально.¹¹ В предыдущих исследованиях не было никаких медицинских исследований, таких как генетический риск, наследственная предрасположенность, индивидуальный ревматоидный артрит. Все это подчеркивает важность глубоких исследований. Его решение направлено на определение патогенеза иммунологических и генетических механизмов. Вышесказанное поможет оценить пациентов с ревматоидным артритом, разработать меры, оптимизировать и повысить эффективность лечения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Работа над диссертацией проводилась в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского института в рамках темы №012000260 «Разработке передовых технологий профилактики, диагностики и лечения инфекционных и социально-значимых неинфекционных заболеваний» (2019-2021 гг.).

Цель исследования заключается в оптимизации выбора фармакотерапевтического вмешательства на основании изучения генетических предикторов на базисные противовоспалительные средства при РА

Задачи исследования:

Исследование общепринятых клинико-лабораторных и функциональных показателей организма пациентов с ревматоидным артритом

Генотипирование полиморфного варианта генов MDR1 и MTHFR у больных РА и здоровых индивидов узбекской этнической принадлежности.

Исследование эффективности терапии РА БПВС у пациентов с различными аллельными вариантами изученных генов (интерпретация и описание результатов фармакогенетического теста).

Разработка оптимизированного алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, основанных на результатах проведенных специальных генетических исследований.

Объектом исследования стали 117 пациентов в возрасте от 30 до 75 лет с РА, пролеченных в клинике № 1 Самаркандского государственного медицинского института в 2019-2021 годах.

В качестве объекта исследования пациенты получали венозную кровь и сыворотку для биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических исследований.

Методы исследования. В исследовании использованы общеклинические, лабораторно-инструментальные, гематологические, биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

¹¹ Nabi G, et al.. 2016; Massey, J., Plant, D., Hyrich, K., Morgan, A. W., Wilson, A. G., Spiliopoulou, A., & Barton, A. 2018

Научная новизна исследования:

у пациентов с ревматоидным артритом выявлено значительное увеличение количества клеток CD8 +, CD16 +, CD20 + и CD23 + в иммунной системе и иммунологический дисбаланс, напрямую связанный со снижением уровней CD3 +, CD4 + и IgG;

впервые в узбекской популяции было показано, что ассоциация полиморфного варианта генов MDR1 и MTHFR у пациентов с ревматоидным артритом и лиц, предрасположенных к этой патологии, связана с заболеванием;

впервые показано, что развитие заболевания у больных ревматоидным артритом в узбекской популяции зависит от сочетания аллеля T полиморфизма гена MDR1 C3435T (rs1045642) и генотипа CT + TT, а не от полиморфизма C677T в гене MTHFR;

впервые показано увеличение частоты генотипов MDR1 + 3435TT и снижение генотипов MDR1 + 3435CC у пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом по сравнению с серонегативными пациентами.

Практические результаты исследования таковы:

всесторонне оценены генетические факторы развития ревматоидного артрита в узбекской популяции;

предрасположенность к ревматоидному артрит у узбекской популяции была связана с полиморфным маркером C3435T гена MDR1;

значительная фармакодинамическая эффективность метотрексата при полиморфизме гена MDR1 у пациентов с ревматоидным артритом;

разработан алгоритм лечения, основанный на генетических факторах развития ревматоидного артрита.

Достоверность результатов исследования - это актуальность методов, использованных в исследовании, релевантность теоретических данных результатам, методологическая точность исследования, адекватность количества обследованных пациентов, клиническая, анамнестическая, иммунологическая и иммуногенетические и статистические методы обработки всех цифровых данных с использованием современных компьютерных технологий, основанные на сравнении результатов, полученных в ходе отечественных и зарубежных научных исследований.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что определение генетических предиктов фармакологического ответа на основные терапевтические агенты при ревматоидном артрите позволит провести дальнейшие исследования. Предрасположенность к ревматоидному артрит у узбекской популяции Ассоциация полиморфных вариантов генов MDR1 и MTHFR, развитие заболевания Ген MDR1 Полиморфизм C3435T (rs1045642) Аллель T и сочетание генотипов C/T + T/T, увеличение частоты генотипов MDR1 + 3435TT у серонегативных пациентов у пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом и снижение генотипов MDR1 + 3435CC у пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом.

Практическая значимость результатов исследования – комплексная оценка генетических факторов ревматоидного артрита в узбекской популяции, ассоциация гена MDR1 с предрасположенностью к ревматоидному артриту к полиморфному маркеру C3435T, значительная фармакодинамическая эффективность лечения метотрексатом, объясняемая возможностью выбора терапии и разработать индивидуальный подход.

Внедрение результатов исследований. На основании научных результатов, полученных для определения генетических предикатов фармакологического ответа на основные терапевтические агенты при ревматоидном артрите:

утверждены методические рекомендации «Генетическая предрасположенность к ревматоидному артриту: роль генов MDR1 и MTHFR», основанное на выявлении генетических маркеров риска ревматоидного артрита в узбекской популяции (MDR1 и MTHFR) (Справочник Минздрава № 8н-з. / 353 от 12 октября 2021 г.). Внедрение научных результатов послужило выявлению групп повышенного риска ревматоидного артрита, внедрению эффективных профилактических мер;

утверждены методические рекомендации «Современные стратегии лечения ревматоидного артрита» по выбору фармакотерапевтических вмешательств и совершенствованию методов лечения на основе выявления генетических предикатов (Справка Минздрава № 8н-з / 353 от 12 октября 2021 г.). Внедрение научных результатов помогло выявить генетические маркеры ревматоидного артрита при своевременном подборе базисной терапии и разработке индивидуального подхода;

полученные научные результаты по идентификации генетических предсказаний фармакологического ответа на основные терапевтические агенты при ревматоидном артрите и совершенствовании методов лечения имеют отношение к практике здравоохранения, в том числе.

Реализовано в практике Навоийского областного многопрофильного медицинского центра и Самаркандской городской частной клиники «Ислам ота» (справка Минздрава от 19 ноября 2021 г. № 08-09 / 17926). Внедрение научных результатов в клиническую практику позволило повысить эффективность терапии, предотвратить осложнения, улучшить качество жизни пациентов и снизить стоимость стационарного лечения за счет выявления генетических прогнозов фармакологического ответа на ключевые терапевтические агенты при ревматоидном артрите и своевременное индивидуальное лечение.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 3 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 5 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций ВАК РУз, в частности, 3 статьи в республиканских журналах и 2 статьи в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 107 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и требования к проведенному исследованию, цель и задачи, характеристика предмета и объекта исследования; обосновано соответствие диссертации приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике, охарактеризована научная новизна и практическая значимость результатов данной работы, приведены сведения о внедрении в практику полученных результатов исследования, а также о публикации результатов научной работы и данные о структуре диссертации.

В первой главе **«Ревматоидный артрит: эпидемиология и бремя болезни»** диссертации подробно приведены результаты исследований по данной теме, а также развернут анализ зарубежной и отечественной литературы. По результатам исследования был проведен анализ данных официальной статистики больных ревматоидным артритом в мире. В следующих подглавах приводятся данные о неоднозначности функционирования иммунной системы при аутоиммунных заболеваниях, фармакогенетических особенностях базисных противовоспалительных препаратов, требующих дальнейшего более подробного исследования, что будет способствовать эффективности терапии и снижению риска развития нежелательных лекарственных реакций у пациентов, страдающих иммуновоспалительными заболеваниями.

Во второй главе **«Материалы и методы, использованные в исследовании»** диссертации подробно описаны используемые клинические материалы и методы исследования. Данное исследование основано на результатах, полученных при обследовании и динамическом наблюдении 117 пациентов с РА в 2019-2021 гг. Исследования проводились в Самаркандской областной многопрофильной больнице и Городской клинической больнице №3 г. Ташкента. Контрольную группу составили 95 условно здоровых лиц.

Диагноз РА был подтвержден критериями, принятыми Американской ассоциацией ревматологов (ACR) / Европейской лигой против ревматизма (EULAR 2016). В обследовании пациентов были использованы общепринятые клинические, лабораторные и инструментальные методы. Выраженность суставного синдрома и степень активности заболевания оценивали по количеству болезненных и опухших суставов, индексам DAS 28 и CDAI и боли в суставах по 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

В исследовании применялись значимые для РА методы, лабораторные: общий анализ крови, РФ, СРБ, АЦЦП (антитела к циклическому цитруллиновому пептиду), АМЦВ (антитела к модифицированному цитруллинированному виментину), инструментальные: R-графия, УЗИ, МРТ.

Углубленные иммунологические исследования проводились в контингенте 62 больных РА и здоровых лиц, у которых в ходе исследований изучены показатели иммунного ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD19^+$, $CD23^+$, $CD95^+$, IgA, IgM, IgG) статуса. Для молекулярно-генетического исследования в работе использованы образцы ДНК 89 больных РА узбекской национальности. Контрольную группу составили 95 практически здоровых лиц без клинических проявлений аллергических, аутоиммунных и инфекционно-воспалительных заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту с больными и не имеющих отягощенной наследственности по иммуновоспалительным заболеваниям.

Статистическая обработка результатов проводилась по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднего арифметического значения (M), ошибки среднего арифметического значения (m), критерия Стьюдента (t), вероятность ошибки (p), коэффициента корреляции Пирсона (r). При генетических исследованиях вычисляли критерий χ^2 , P_{Value}, RR, OR, CI.

В третьей главе «Клинико-инструментальная и лабораторная характеристика обследованных больных ревматоидным артритом» диссертации приводятся клиническое описание, оценка лабораторной активности больных ревматоидным артритом. Ревматоидный артрит – это хроническое иммуновоспалительное заболевание, течение которого варьируется от незначительно выраженного олигоартрита до стремительной деструкции многих суставов и инвалидизации. При РА не существует какого-либо отдельного симптома, позволяющего достоверно оценивать активность болезни. Основным методом объективизации активности воспаления является применение комплексных индексов активности.

В работе для оценки активности заболевания был использован CDAI – клинический индекс активности болезни. Формула для вычисления CDAI: $CDAI = ЧПС + ЧБС + ООАВ + ООЗБ$ где: где ООАВ – общая оценка активности болезни врачом по ВАШ (см), ООАБ – общая оценка активности болезни больным по ВАШ (см), ЧПС – число припухших суставов из 28, ЧБС – число болезненных суставов из 28. ООАВ и ООЗБ аппроксимируются к шкале от 0 до 10: высокая активность > 22, умеренная активность 10 – 22, низкая активность 2.8 – 10, ремиссия < 2.8. Оценка ответа на терапию: умеренный ответ - снижение CDAI на 7 баллов, значительный ответ - снижение CDAI на 17 баллов.

Таблица 1.

Характеристика пациентов РА согласно клиническому индексу активности болезни CDAI

Показатель активности болезни	CDAI<10	10 <CDAI<22
Количество пациентов РА, n (%)	25 (28,1%)	64 (71,9%)

В сформированной группе из 89 лиц с РА 64 пациента (71,9%) имели умеренную, а 25 пациента (28,1%) низкую активность заболевания согласно клиническому индексу активности болезни CDAI. Согласно имеющимся клиническим рекомендациям, пациентам с умеренной и низкой активностью осмотр ревматологом должен осуществляться ежемесячно, для отслеживания динамики активности процесса и коррекции лечения. В обеих группах пациентов применялся в качестве базисного препарата - метотрексат. Дополнительно по потребности часть пациентов принимали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в терапевтических дозировках: нимесулид, ацеклофенак, мелоксикам, кетопрофен.

Для оценки активности ревматоидного артрита, его прогноза, принятия решения о назначении базисных препаратов и контроля лечения используют несколько клинико-лабораторных маркеров. Особенно удобным для врача и пациента является комплексный анализ крови, включающий все необходимые показатели. Согласно поставленной цели и задачам перед исследованием, нами проведен комплексный анализ крови пациентов ревматоидным артритом, состоящий из 4 частей: гематологические, биохимические, маркеры воспаления и иммунологические показатели. Всем больным выполнялись клинические анализы крови и мочи, определение мочевины, креатинина, холестерина, глюкозы, тимоловой пробы, АлТ, ЭКГ, рентгенологическое исследование грудной клетки, по показаниям проводилось УЗИ внутренних органов для уточнения характера поражения при висцеритах. Для подтверждения диагноза выполнялась рентгенография кистей, рентгенологическая стадия оценивалась по Штейнброкеру (1979). У больных была преимущественно II-IV рентгенологическая стадия РА.

Гематологические показатели – это общий анализ крови (ОАК) и лейкоцитарная формула. Так, у пациентов с РА в ОАК выявлена легкая степень тяжести анемии, с помощью ОАК также выявлена нижняя граница нормы содержания тромбоцитов. Количество лейкоцитов у пациентов с РА и в группе практически здоровых отличалось незначительно. Количество отдельных видов лейкоцитов (гранулоцитов и агранулоцитов) существенно не отличалось в сравниваемых группах. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – показатель, определяющий скорость и интенсивность склеивания эритроцитов при тех или иных патологических процессах. Этот анализ является одной из обязательных величин общего анализа крови. Анализ на СОЭ ($39,19 \pm 1,28$ мм/час), показал наличие интенсивного воспалительного процесса в организме пациентов РА.

Согласно последним КР для инициации противоревматической терапии всем пациентам с РА рекомендуется проведение биохимического анализа крови: АСТ и АЛТ, креатинин, глюкоза; маркеров вирусов гепатита В, С и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ); теста на беременность. Биохимический анализ крови пациентов с РА выявил, что основные показатели (билирубин, глюкоза, креатинин, мочевина, АСТ, АЛТ, общий холестерин) без отклонений от нормы и практически не отличались от показателей контрольной группы здоровых лиц. Концентрация

общего кальция в крови у больных РА составила в среднем $1,86 \pm 0,11$ ммоль/л, что свидетельствовало о наличии вторичного системного остеопороза.

Иммунологические показатели – ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП) и антитела к цитруллинированному виментину (анти-МСV) – используют не только для диагностики, но и для оценки активности и прогноза ревматоидного артрита.

Таблица 2.

Уровень АМЦВ и АЦЦП у обследуемой когорты

Показатель	Больные РА	Здоровые
АМЦВ, ед/мл	$78,9 \pm 16,6$	$9,3 \pm 1,8$
АЦЦП, ед/мл	$18,6 \pm 2,23$	$3,3 \pm 0,51$

Как видно из данных таблицы 2 отмечено повышение уровней АМЦВ и АЦЦП по сравнению со здоровыми лицами в 8,48 и 5,63 раза соответственно.

Далее проведено изучение иммунного статуса пациентов с РА. В таблице приведены иммунологические показатели периферической крови больных РА.

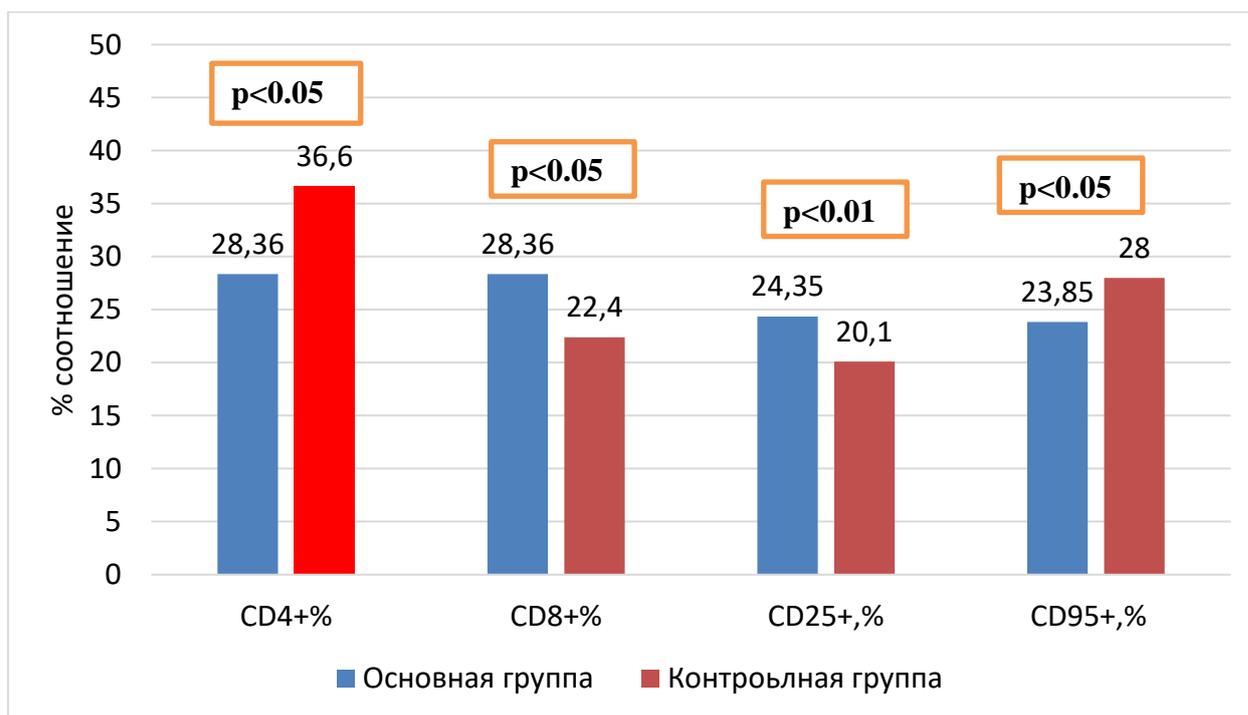


Рис. 1. Иммунологические показатели периферической крови больных РА

Примечание: достоверность показателей по сравнению со здоровыми лицами: * - $p < 0,05$: ** - $p < 0,01$, **** - $p < 0,001$.

Из данных рисунка видно, что контрольные показатели CD4+,% и CD8+,% были достоверно снижены по сравнению с показателями основной группы здоровых. ИРИ также достоверно был понижен по сравнению с

контролем. А остальные относительные и абсолютные показатели лимфоцитов, CD25+,% и CD95+,% клеток были достоверно понижены.

Таким образом, в периферической крови у больных РА наблюдается выраженный иммунологический дисбаланс, который проявляется достоверным повышением одних показателей и снижением других показателей иммунитета. Следует также отметить, что у пациентов отмечалась большая степень лимфоцитоза по сравнению с пациентами, не принимавшими ГКС ранее.

Четвертая глава «Исследование взаимосвязи между полиморфизмами генов MDR1, MTHFR и развитием РА в узбекской популяции» диссертации состоит из двух подглав, первая из которых посвящена результатам сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта С3435Т гена MDR1. Во второй подглаве обсуждаются результаты сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта С677Т гена MTHFR.

Распределение аллелей полиморфного варианта С3435Т гена MDR1 в группе пациентов РА и контрольной группе включенных в исследование представлено в диаграмме 1. При изучении С3435Т полиморфизма гена MDR1 (ген множественной лекарственной резистентности) среди здоровых лиц установлено, что частота Т - аллеля в популяции лиц узбекской национальности составляет 48,4%, С - аллеля составляет 51,6%. При генотипировании больных РА Т - аллель выявлен в 51,1% случаев, С – аллель в 48,9% случаев ($\chi^2 = 0.268$, $p=0.268$, $OR=0,898$). Проведенный анализ особенностей распределения аллелей в группе больных РА по сравнению с контрольной группой здоровых лиц показал отсутствие статистически значимых различий полиморфизма С3435Т гена MDR1 - множественной лекарственной резистентности.

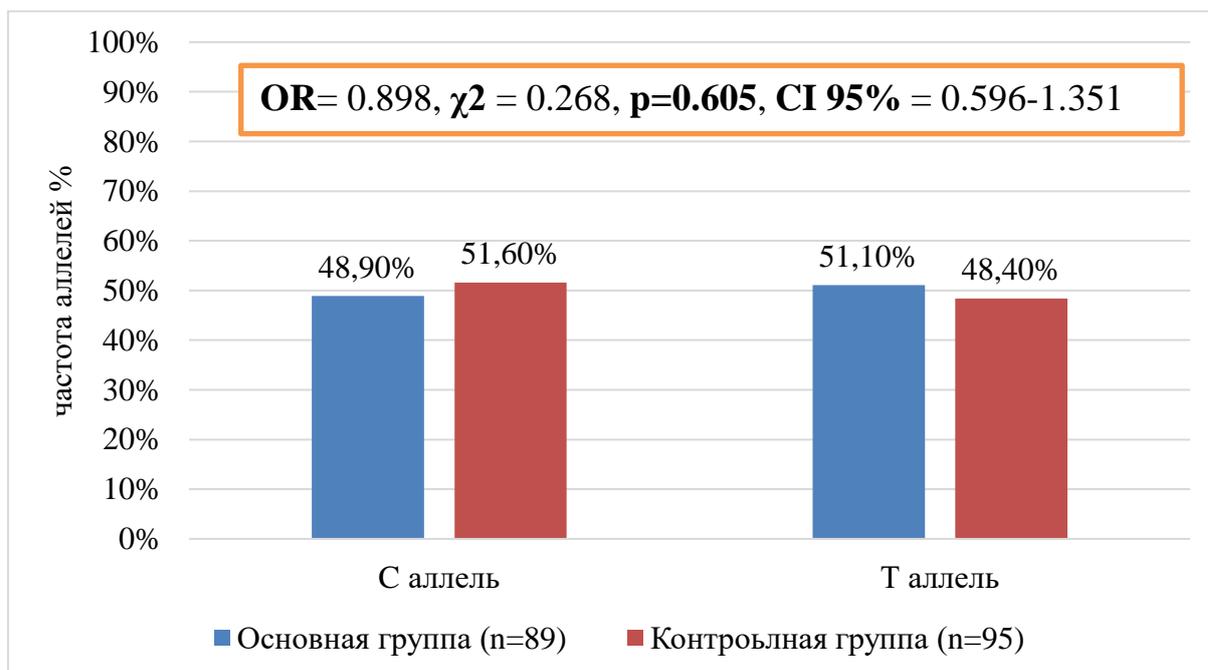


Рис.2. Частоты аллелей полиморфизма С3435Т гена MDR1 при РА и контроле

Распределение по генотипам полиморфизма С3435Т гена MDR1 у больных с РА приведены в таблице 4. Наиболее часто встречаемый генотип С/Т выявлен у 39,33% лиц в группе больных РА, в группе сравнения таких лиц 58,95%. Пациентов с генотипом Т/Т в основной группе 31,46%, а в группе сравнения — 18,95%. Наиболее редко встречаемым оказался генотип С/С: в группе больных РА - 29,21%, в группе сравнения - 22,11%.

Таблица 3.

Частоты генотипов полиморфизма С3435Т гена MDR1 при РА и контроле

MDR1 С3435Т	Пациенты (РА), n=89	Здоровые лица, n=95	OR	χ^2	95% CI
С/С	26-29,21%	21-22,11%	1,454271	1.221 (p=0.269209)	0.747 >1.454< 2.831
С/Т	35-39,33%	56-58,95%	0,451389	7.077 (p=0.007806)	0.25 >0.451< 0.814
Т/Т	28-31,46%	18-18,95%	1,96357	3.837 (p=0.050121)	0.994 >1.964< 3.879

Как можно видеть по результатам исследования среди лиц с РА генотип Т/Т встречался в 31,46% случаев и существенно превышал показатели контрольной группы (18,95%) здоровых лиц ($\chi^2=3.837$, p=0.05, OR=1,96). В проведенных исследованиях больных РА ассоциация С3435Т полиморфизма гена MDR1 с развитием заболеванием подтвердилась.

Для поиска ассоциации полиморфного варианта гена MDR1 с предрасположенностью к РА в исследуемой популяции нами изучены распределения частот аллелей и генотипов в зависимости от статуса специфических для заболевания аутоантител (антител к цитруллинированному белку). Подавляющее большинство аллелей риска РА было идентифицировано и подтверждено у пациентов европейского происхождения [Ameyaw M.M., Regateiro F., Li T. 2001].

В таблице 5 представлены результаты проведенного анализа частоты встречаемости аллелей полиморфизма С3435Т гена MDR1 при РА на основе статуса АЦЦП. Как видно из таблицы, при анализе частот аллелей С3435Т полиморфизма гена MDR1 обнаружено, что аллель Т в группе серопозитивных пациентов по АЦЦП встречается достоверно чаще, чем в группе серонегативных пациентов по АЦЦП (61,8% по сравнению с 24%, соответственно, $\chi^2=5,10$, p=0,001, OR=5,10).

Таблица 4.

Частоты аллелей полиморфизма С3435Т гена MDR1 при РА на основе статуса АЦЦП

MDR1 С3435Т	Серопозитивные пациенты по АЦЦП (РА), n=64	Серонегативные пациенты по АЦЦП (РА), n=25	OR	χ^2	95% CI
С	49-38,2%	38-76%	5,10	20,47	0,001
Т	79-61,8%	12-24%			

Изучение распределения генотипов показывает, что в группе серопозитивных пациентов по АЦЦП частота гомозиготного варианта Т/Т гена абсолютно превышает показатели контрольной группы здоровых лиц (43,7% против 0%, соответственно, $\chi^2 = 15,95$, $p=0,001$, $OR=\infty$). При этом частота гомозиготного варианта С/С в группе серопозитивных пациентов по АЦЦП была заметно ниже уровня, характерного для здоровой части обследованной популяции лиц (20,4% по сравнению с 52%). Частота гетерозиготного варианта С/Т гена MDR1 в этой группе больных почти не отличалась от контрольной группы.

Таблица 5.
Частоты генотипов полиморфизма С3435Т гена MDR1 при РА на основе статуса АЦЦП

MDR1 С3435Т	Серопозитивные пациенты по АЦЦП (РА), n=64	Серонегативные пациенты по АЦЦП (РА), n=25	OR	χ^2	95% CI
СС	13-20,4%	13-52%	0,23	8,729	0,004
СТ	23-35,9%	12-48%	0,31	1,09	0,29
ТТ	28-43,7%	0-0%	∞	15,95	0,001

Примерно две трети людей, у которых развивается РА, составляют женщины, и большое количество эпидемиологических исследований указывают на связанные с полом факторы риска РА, долгое время считалось, что существуют специфические для женщин факторы, которые влияют на риск РА. Согласно данным, проведенным по исследованию полиморфизма некоторых генов, обнаруживается четкая ассоциация развития РА с учетом пола.

Учитывая важность данного направления, представлялось интересным провести анализ распределения частот аллелей и генотипов С3435Т полиморфизма гена MDR1 с учетом пола обследованных лиц. Так, у больных женщин частота Т - аллеля гена MDR1 составила % и была достоверно выше, чем у женщин в контрольной группе ($\chi^2=6,38$, $p=0.012$, $OR=0,35$).

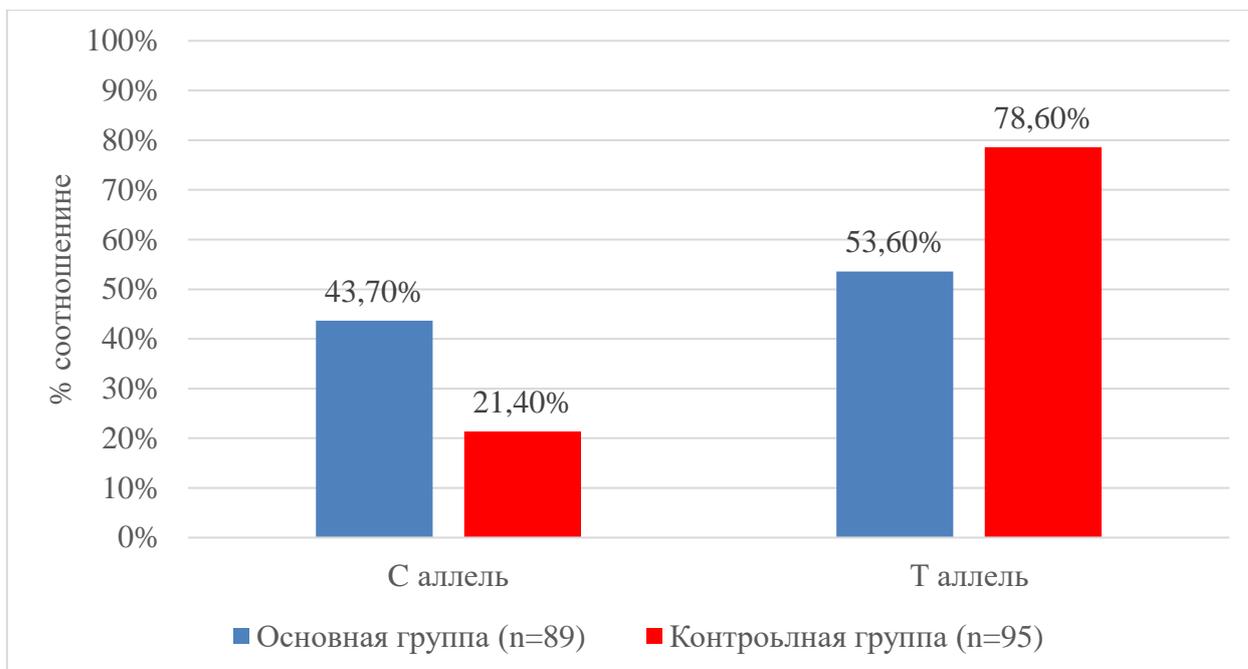


Рис.3. Распределение частот аллелей С3435Т полиморфизма гена MDR1 в зависимости от пола больных РА и здоровых индивидов

Полиморфизм генотипов показал, что в группе пациентов женщин частота гомозиготного варианта С3435Т гена MDR1 существенно превышает показатели контрольной группы здоровых лиц ($\chi^2=3,1$, $p=0,075$, $OR=2,77$).

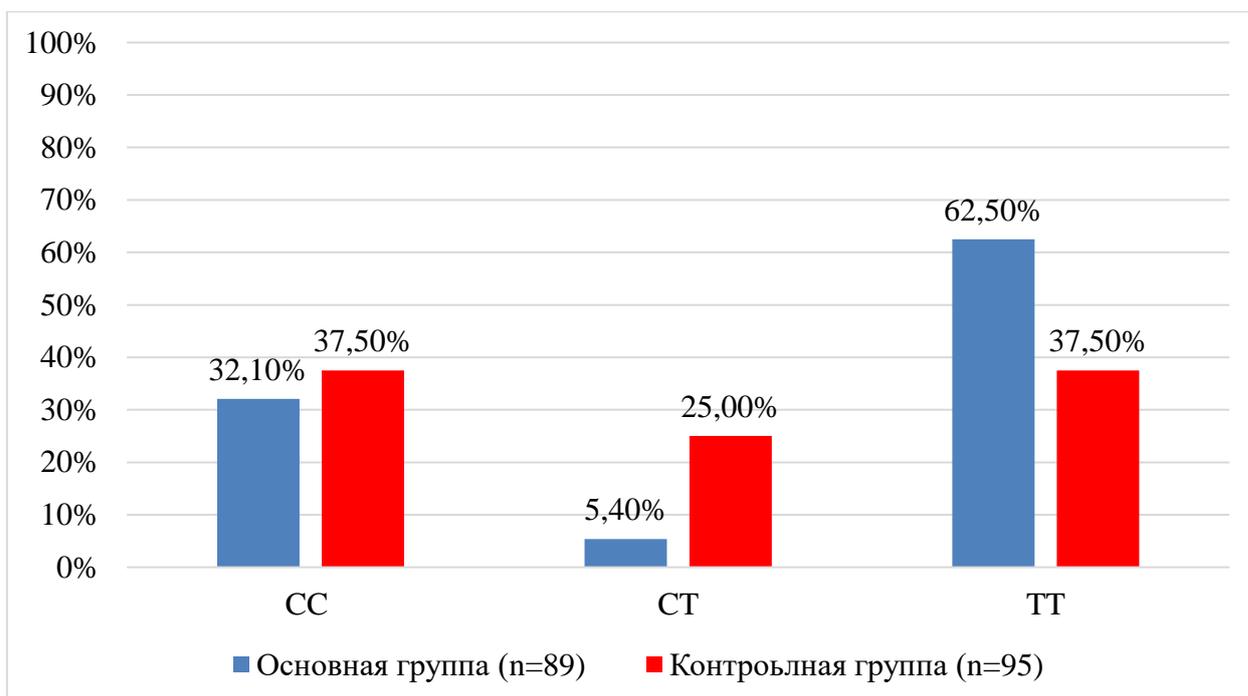


Рис.3. Распределение частот генотипов С3435Т полиморфизма гена MDR1 в зависимости от пола больных РА и здоровых индивидов

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что при РА С3435Т полиморфизм гена MDR1 играет важную роль в непосредственном

развитии данного иммунопатологического состояния, особенно в группе серопозитивных пациентов по АЦЦП, а также у лиц женского пола.

При анализе С677Т полиморфизма гена МТНFR среди здоровых лиц установлено, что частота С - аллеля в популяции лиц узбекской национальности составляет 94,2%, Т – 5,8%. При генотипировании больных РА С – аллель выявлен в 88,8% случаев, Т – аллель в 11,2% случаев.

Таблица 6.

Частоты аллелей полиморфизма С677Т гена МТНFR при РА и контроле

МТНFR С677Т	Пациенты (РА), n=89	Здоровые лица, n=95	OR	χ^2	95% CI
С	158-88,8%	179-94,2%	0,485	3.53 (p=0.067204)	0.226
Т	20-11,2%	11-5,8%			>1.11> 1,045

При изучении распределения частот генотипов полиморфного маркера гена МТНFR генотип-С/С у здоровых лиц установлен в 89,47% случаев, гетерозигота - в 9,47%, а генотип Т/Т регистрировался в 1,05% случаев. У больных РА С/С – генотип выявлен в 79,78% случаев ($\chi^2=3,35$, p=0.06, OR=0,46), СТ генотип – в 17,98% ($\chi^2=2,83$, p=0.09, OR=2,09), Т/Т – генотип в 2,25% ($\chi^2=0,4$, p=0.52, OR=2,16).

Таблица 7.

Частоты генотипов полиморфизма С677Т гена МТНFR при РА и контроле

МТНFR С677Т	Пациенты (РА), n=89	Здоровые лица, n=95	OR	χ^2	95% CI
С/С	71-79,78%	85-89,47%	0,464052	3.35 (p=0.067204)	Wald 95% CI: 0.201 >0.464> 1.069
С/Т	16-17,98%	9-9,47%	2,094368	2.83 (p=0.092504)	Wald 95% CI: 0.874 >2.094> 5.02
Т/Т	2-2,25%	1-1,05%	2,16092	0.409 (p=0.522562)	0.193 >2.161> 24.255

При многофакторных заболеваниях для генетического прогноза и для того, чтобы понять механизмы развития, необходимо проанализировать связь заболевания с полиморфизмом исследуемых генов. Результаты исследования группы пациентов РА на основе статуса АЦЦП показали, что частота С - аллеля гена МТНFR у серопозитивных пациентов по АЦЦП составила 86,7%, по сравнению с серонегативными пациентами по АЦЦП (94%), а частота Т - аллеля гена МТНFR составила 13,3%, по сравнению с серонегативными пациентами по АЦЦП (6%) ($\chi^2=1,359$, p=0.24).

При изучении распределения частот генотипов полиморфного маркера гена MTHFR генотип CC у серопозитивных пациентов по АЦЦП установлен в 76,5% случаев, гетерозигота - в 20,3%, а T/T - в 3,2%. У серонегативных пациентов по АЦЦП C/C – генотип выявлен в 88% случаев, гетерозиготный C/T генотип – в 12%, T/T – генотип не регистрировался. Статистические расчеты при сравнении групп больных на основе статуса АЦЦП не выявили достоверных различий.

Как указывалось, выше, в некоторых исследованиях по изучению полиморфных вариантов некоторых генов обнаруживается четкая ассоциация развития РА с учетом пола. В связи с этим нами проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов C677T полиморфизма гена MTHFR с учетом пола обследованных лиц.

Проведенные нами исследования полиморфизма гена MTHFR с учетом пола обследованных лиц показывают, что частота C - аллеля гена MTHFR составила 83%, по сравнению с 81,2% в контрольной группе. Комбинация генотипов показывает, что в группе пациентов женского пола частота гомозиготного варианта генотипа CC гена MTHFR несколько превышает показатели контрольной группы здоровых лиц.

В проведенных исследованиях больных РА женского пола ассоциация C677T полиморфизма гена MTHFR с заболеванием не подтвердилась.

Пятая глава **«Эффективность фармакотерапии РА БПВП в зависимости от C3435T полиморфизма гена MDR1»** диссертации посвящена изучению эффективности базисной терапии РА метотрексата у пациентов с различными аллельными вариантами гена MDR1.

В настоящее время в рутинной практике и в клинических испытаниях широко используются три суммарных индекса воспалительной активности – DAS28, SDAI и CDAI [Кукес, В. Г. (2010)]. Все они имеют свои достоинства и недостатки, и ни один из них не считается золотым стандартом. Индекс CDAI вычисляется по 4-м клиническим параметрам: $CDAI = OOAB + OOAБ + ЧПС + ЧБС$ (где OOAB – общая оценка активности болезни врачом по ВАШ (см), OOAБ – общая оценка активности болезни больным по ВАШ (см), ЧПС – число припухших суставов из 28, ЧБС – число болезненных суставов из 28). $CDAI > 22$ предложено считать признаком высокой, $22 \leq CDAI < 10$ – умеренной, $10 \leq CDAI < 2,8$ – низкой активности РА. Ремиссии соответствует $CDAI \leq 2,8$. При этом авторы считают СРБ существенным показателем и предлагают учитывать его значение помимо индекса.

Согласно современным клиническим рекомендациям представляется целесообразным проводить лабораторное обследование острофазовых показателей - СОЭ и СРБ всем пациентам с РА для инициации терапии и выявления потенциальных факторов риска НЛР перед назначением противоревматической терапии (все группы препаратов), а также мониторинга эффективности и безопасности лекарственной терапии [Moret, F.M., et al., 2014.].

В данной главе диссертационной работы мы приняли решение оценить разницу: между индексом CDAI, который вычисляется по 4-м клиническим параметрам ($CDAI=OOAB+OOAB+ЧПС+ЧБС$), показателями острофазовых показателей - СОЭ и СРБ, до приема БПВП с таковыми симптомами пациентов через 3 месяцев лечения.

Для оценки влияния на успешность терапии у пациентов с РА, мы оценили разницу: между индексом CDAI до приема метотрексата в стационаре с индексом CDAI пациента через 3 месяцев лечения. Пациенты, получающие метотрексат, были разделены на 2 подгруппы в зависимости от изучаемого полиморфного аллельного варианта гена MDR1.

Результаты разницы индексов CDAI у пациентов с разными аллельными вариантами гена MDR1 представлены в таблице 8.

Таблица 8.

Разница индексов CDAI до назначения метотрексата и через 3 месяца лечения в зависимости от аллельного варианта гена MDR1

Ген	Аллели	Индекс CDAI до назначения метотрексата	Разница индекса CDAI
MDR1 C3435T (rs1045642)	C/C	17,41±4,11	5,58±0,08
	C/T	18,55±3,81	4,31±0,03*

Из полученных результатов можно видеть, что гетерозиготное носительство MDR1 связано с большим снижением индекса CDAI в 1,29 раза по сравнению с носительством гомозиготного аллельного варианта. Причем большее снижение индекса CDAI при гетерозиготном носительстве статистически достоверно отличается от гомозиготного аллельного варианта.

Далее, нами также была вычислена разница между каждым клиническим параметром индекса CDAI до приема метотрексата и через 3 месяца лечения в зависимости от аллельного варианта гена MDR1.

Нами была вычислена разница между общей оценкой активности болезни врачом по ВАШ до приема метотрексата и через 3 месяца лечения в зависимости от аллельного варианта гена MDR1.

Таблица 9.

Разница OOAB до назначения метотрексата и через 3 месяца лечения в зависимости от аллельного варианта гена MDR1

Ген	Аллели	OOAB до назначения метотрексата	Разница OOAB
MDR1 C3435T (rs1045642)	C/C	6,54±1,02	2,42±0,03
	C/T	6,61±0,92	2,21±0,08*

Из полученных результатов можно обнаружить, что гетерозиготное носительство связано с большим снижением общей оценкой активности болезни врачом по ВАШ в 1,09 раза по сравнению с носительством гомозиготного аллельного варианта.

Таблица 10.

Разница ООАБ до назначения метотрексата и через 3 месяца лечения в зависимости от аллельного варианта гена MDR1

Ген	Аллели	ООАБ до назначения метотрексата	Разница ООАБ
MDR1 C3435T (rs1045642)	C/C	7,91±1,14	3,73±0,04
	C/T	7,88±1,31	3,54±0,06*

Результаты разницы общей оценки активности болезни больным по ВАШ у пациентов с разными аллельными вариантами гена MDR1 представлены в таблице 10. Представленные результаты демонстрируют, что у гетерозиготных носителей аллелей частота снижения общей оценки активности болезни больным по ВАШ достоверно больше в 1,05 раза по сравнению с носителями нормальных аллельных вариантов.

В данной главе диссертационной работы мы также изучили эффективность базисной терапии на число припухших суставов из 28 фиксированными дозировками метотрексата у пациентов с различными аллельными вариантами гена MDR1. Так, нами вычислена разница между числом припухших суставов из 28 до приема метотрексата и через 3 месяца лечения заболевания.

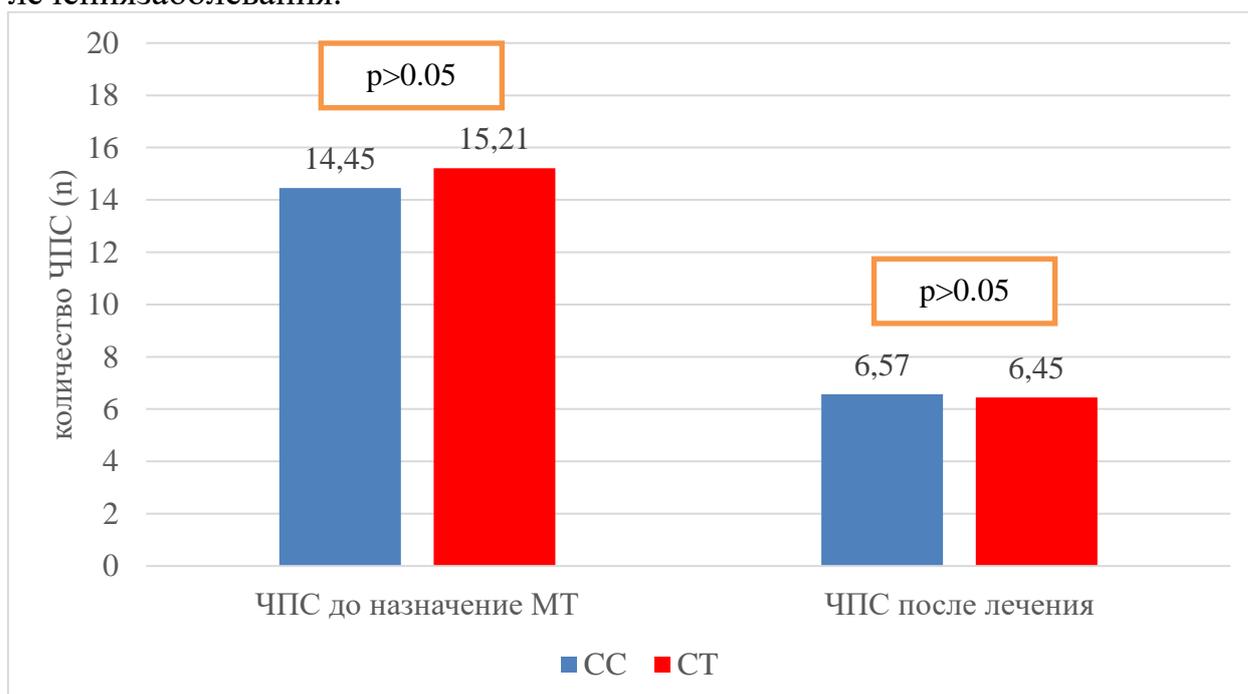


Рис.4. Разница ЧПС до назначения метотрексата и через 3 месяца лечения в зависимости от аллельного варианта гена MDR1

После курса лечения метотрексатом в группе пациентов с гетерозиготным носительством аллелей было зарегистрировано достоверное снижение числа припухших суставов из 28 с 15,21 до 6,45.

Таблица 11.

Разница ЧБС до назначения метотрексата и через 3 месяца лечения в зависимости от аллельного варианта гена MDR1

Ген	Аллели	ЧБС до назначения метотрексата	Разница ЧБС
MDR1 C3435T (rs1045642)	C/C	14,84±2,24	8,55±0,77
	C/T	14,11±1,46	7,4±0,63

Результаты разницы числа болезненных суставов из 28 у пациентов с разными аллельными вариантами гена MDR1 представлены в таблице 11. Представленные результаты демонстрируют, что у гетерозиготных носителей аллелей частота снижения числа болезненных суставов из 28 достоверно больше в 1,15 раза по сравнению с носителями нормальных аллельных вариантов.

Таким образом, проанализированные клинические параметры индекса CDAI к концу 3 месяца лечения метотрексатом больше регрессировали у пациентов с гетерозиготным носительством аллелей: ООАВ — с 6,61 до 2,21 баллов; ООАБ — с 7,88 до 3,54 баллов; ЧПС — с 15,21 до 6,45 баллов и ЧБС — с 14,11 до 7,4 баллов.

СОЭ – высокочувствительный, но неспецифичный и нестабильный маркер системного воспаления. На результаты определения СОЭ влияют возраст, пол, уровень фибриногена, РФ, гипергаммаглобулинемия, анемия и др. факторы. При раннем РА повышение СОЭ коррелирует с активностью заболевания и риском прогрессирования деструкции суставов [Колосова, И. Р. (2003)].

Для выявления влияния базисной фармакотерапии метотрексатом на уровень острофазовых показателей, нами были отслежены изменения концентрации СОЭ и СРБ у пациентов с гомозиготными и гетерозиготными аллельными вариантами. Результаты представлены в таблицах 12-13.

Таблица 12.

Разница СОЭ до назначения метотрексата и через 3 месяца лечения в зависимости от аллельного варианта гена MDR1

Ген	Аллели	СОЭ (мм/ч) до назначения метотрексата	Разница СОЭ
-----	--------	---------------------------------------	-------------

MDR1 C3435T (rs1045642)	C/C	46,11±0,78	32,61±1,41
	C/T	47,51±1,04	30,9±1,27

У лиц с различными аллельными вариантами гена MDR1 обнаружены значимые изменения СОЭ в период лечения с включением в базисную фармакотерапию метотрексата. Снижение концентрации было зарегистрировано в случаях с носительством аллельного варианта C/C, а более выраженное снижение ассоциировано в случаях с носительством аллельного варианта C/T гена MDR1.

СРБ - классический острофазовый белок сыворотки крови, рассматривающийся как наиболее чувствительный лабораторный биомаркер воспаления, инфекции и тканевого повреждения. Определение СРБ используется для прогнозирования скорости деструкции суставов и дифференциальной диагностики РА. СРБ является более стабильным и воспроизводимым биомаркером воспаления, чем СОЭ. СОЭ и СРБ входят в число классификационных критериев РА (ACR/EULAR, 2010), являются компонентами индексов активности РА.

Таблица 13.

Разница СРБ до назначения метотрексата и через 3 месяца лечения в зависимости от аллельного варианта гена MDR1

Ген	Аллели	СРБ (мг/л) до назначения метотрексата	Разница СРБ
MDR1 C3435T (rs1045642)	C/C	57,14±1,25	37,84±3,21
	C/T	57,81±1,73	32,31±2,42

При изучении СРБ в ходе лечения метотрексатом у пациентов в зависимости от аллельного варианта гена MDR1 обнаружено, что достоверное снижение уровня исследуемых цитокинов наблюдается у пациентов, имеющих C/T аллель, а при наличии в генотипе CC аллельного варианта гена MDR1 изменения показателя, данного острофазового белка незначимо.

Следовательно, можно предположить наличие аллеля C/T в генотипе пациентов РА сопровождается более выраженным фармакодинамическим эффектом МТ на синтез острофазовых показателей - СОЭ и СРБ, которые, в свою очередь, определяют развитие системного иммуновоспалительного процесса и, в частности, патологического процесса суставов.

Таким образом, МТ позволяет эффективно контролировать клинические симптомы (ООАВ, ООАБ, ЧПС, ЧБС), улучшать острофазовые показатели воспаления, благодаря его механизму действия. МТ может быть препаратом

первого выбора среди БПВП для лечения РА при наличии аллеля С/Т гена MDR1 в генотипе пациентов.

В настоящее время в соответствии с рекомендациями Европейской лиги против ревматизма (EULAR) [Zhu H, Deng FY, Mo XB, Qiu YH, Lei SF. 2014] метотрексат считается «золотым стандартом» лечения ревматоидного артрита, в связи с его высокой эффективностью, хорошей переносимостью и удобством приема. Для базисного лечения ревматоидного артрита метотрексат принимают только 1 раз в неделю. В первый раз выбирают конкретный день недели и с этих пор на протяжении всего курса лечения, метотрексат принимают только в этот день. На решение могут повлиять специфические для пациента характеристики, такие как пожилой возраст и наличие нарушения функции почек, печени, гематологические нарушения. Согласно нашим исследованиям, назначение МТ должно быть индивидуализированным. Препаратом первого выбора среди БПВП для лечения РА при наличии аллеля С/Т и Т/Т гена MDR1 в генотипе пациентов является МТ. Лечение МТ следует начинать с дозы 15 мг/нед. На фоне лечения МТ рекомендуется прием фолиевой кислоты, которую следует назначать не ранее, чем через 24 ч после приема МТ. Пациентам с активным РА при наличии аллеля С/С гена MDR1 в генотипе, целесообразно назначение комбинированной терапии МТ и другими стандартными в сочетании с ГК или без ГК.

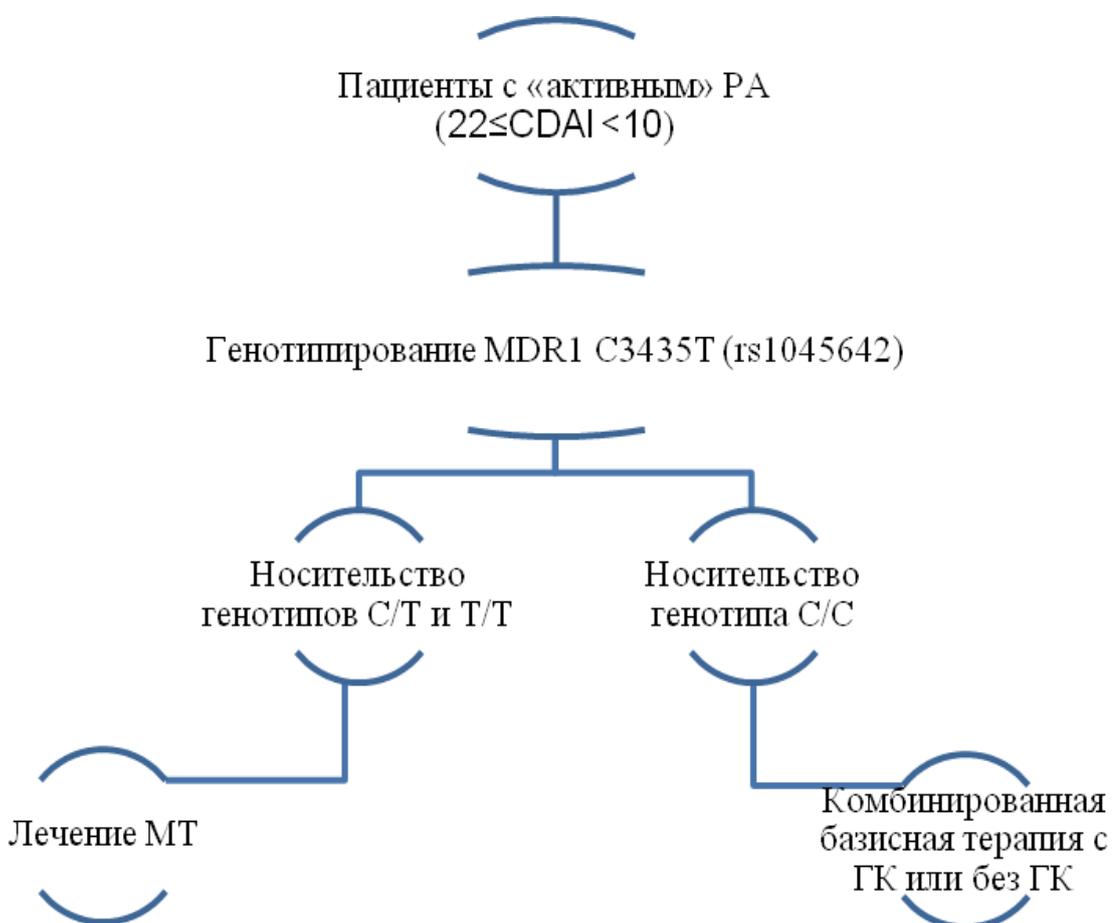


Рис. 5. Алгоритм лечения пациентов с РА.

Таким образом, если пациент носитель генотипов С/Т и Т/Т гена MDR1 лечение следует начинать МТ с дозы 15 мг/нед, если пациент носитель генотипов С/С гена MDR1 рекомендуется переключиться к комбинированной терапии МТ с другими стандартными БПВП в сочетании с ГК или без ГК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У пациентов РА наблюдается выраженный иммунологический дисбаланс, который проявляется достоверным повышением одних показателей (CD8, CD16, CD20 и CD23) и снижением других показателей (CD3, CD4 и IgG) иммунитета.
2. Полиморфизм С3435Т (rs1045642) в гене MDR1 ассоциирован с РА. Аллель Т и комбинация генотипов С/Т+Т/Т полиморфизма MDR1 (ОШ=0,45; 95%ДИ, 0.25> 0.451> 0.814 и ОШ=1,96; 95%ДИ, 0.994> 1.964> 3.879 соответственно) являются маркерами повышенного риска развития РА. Полиморфизм С677Т в гене MTHFR не ассоциирован с РА в выборке пациентов узбекской популяции.
3. Выявлено повышение частоты MDR1+3435ТТ и снижение частоты генотипов MDR1+3435СС у пациентов с серопозитивной формой РА по сравнению с подгруппой серонегативных. При сравнении групп пациентов на основе статуса АЦЦП по полиморфному маркеру С677Т в гене MTHFR не выявили достоверных различий.
4. Наличие аллелей MDR1 С/Т в генотипе пациентов ревматоидным артритом сопровождается более выраженным фармакодинамическим эффектом МТ на синтез острофазовых показателей - СОЭ и СРБ, которые, в свою очередь, определяют развитие системного иммуновоспалительного процесса и, в частности, патологического процесса суставов.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC
DEGREES DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 AT INSTITUTE OF
IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE

SULTONOV ILKHOMJON ISLOM UGLI

**GENETIC PREDICTORS OF PHARMACOLOGICAL
RESPONSE TO MAJOR THERAPEUTIC AGENTS IN
RHEUMATOID ARTHRITIS**

14.00.36- Allergy and immunology

**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 B2021.3.PhD/Tib2181

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical Institute

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

Scientific consultant: **Ziyadullaev Shukhrat Khudayberdiyevich**
Doctor of Medical Sciences, docent

Official opponents: **Ismailova Adolat Abdurakhimovna**
Doctor of Medical Sciences, professor

Rustamova Mamlakat Tulyabaevna
Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization: **Tashkent Pediatric Medical Institute**

Protection will be held "_____" _____ 2021 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 «_____» _____ 2021 y.
(Mailing report number ____ on «_____» _____ 2021 y).

T.U. Aripova

Chairman of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

N.Y. Fayzullaeva

Scientific secretary of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences

A.A. Ismailova

Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract the PhD dissertation)

The aim of the research is to optimize the choice of pharmacotherapeutic intervention based on the study of genetic predictors for basic anti-inflammatory drugs in RA

The object of the study 117 patients aged 30 to 75 years with RA treated at the clinic No.1 of the Samarkand State Medical Institute were taken in 2019-2021.

The scientific novelty of the study is as follows:

a significant increase in the number of CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ and CD23⁺ cells in patients with rheumatoid arthritis and an immunological imbalance directly related to a decrease in CD3⁺, CD4⁺ and IgG levels were identified;

for the first time in the Uzbek population, the association of polymorphic variant of MDR1 and MTHFR genes in patients with rheumatoid arthritis and those prone to this pathology has been shown to be associated with disease;

for the first time it was proved that disease development in patients with rheumatoid arthritis in the Uzbek population depends on the combination of the MDR1 gene C3435T (rs1045642) polymorphism T allele and CT+TT genotypes, not on the C677T polymorphism in the MTHFR gene;

an increase in the frequency of MDR1+3435TT genotypes and a decrease in MDR1 + 3435CC genotypes have been demonstrated in patients with seropositive rheumatoid arthritis for the first time compared to seronegative patients.

Implementation of research results. Implementation of research results. Based on the scientific results obtained to determine the genetic predictors of the pharmacological response to the main therapeutic agents in rheumatoid arthritis:

The guideline "Genetic predisposition to rheumatoid arthritis: the role of MDR1 and MTHFR genes" based on the identification of genetic markers of risk of rheumatoid arthritis in the Uzbek population were approved (reference of the Ministry of Healthcare of Uzbekistan №8n-r/704 of 02/08/2021). The introduction of scientific results has served to identify groups at high risk of rheumatoid arthritis, to implement effective preventive measures;

The guideline "Modern strategies for the treatment of rheumatoid arthritis" developed on the basis of identification of genetic predicates for the selection of pharmacotherapeutic interventions and improvement of treatment methods were approved (reference of the Ministry of Healthcare of Uzbekistan №8n-r/705 of 02/08/2021). The introduction of scientific results has helped to identify genetic markers of rheumatoid arthritis in the timely selection of basic therapy and the development of a personalized approach;

The scientific results obtained on the identification of genetic predicts of pharmacological response to the main therapeutic agents in rheumatoid arthritis and the improvement of treatment methods are relevant to health practice, including Implemented in the practice of Navoi Regional Multidisciplinary Medical Center and Samarkand city private clinic "Islam ota" (Reference of the Ministry of Health of Uzbekistan №8n-z/355 of 12/10/2021). The introduction of scientific results into clinical practice has made it possible to increase the effectiveness of therapy, prevent complications, improve the quality of life of

patients and reduce the cost of inpatient treatment by identifying genetic predictors.

The structure and scope of the thesis.The content of the dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 107 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Султонов И.И., Арипова Т.У., Зиядуллаев Ш.Х., Суяров А.А., Киреев В.В. Клинико-иммунологические особенности течения ревматоидного артрита в условиях жаркого климата. // Биология ва тиббиёт муаммолари, 2021. Самарканд. Узбекистан. -№4 (129), -С. 130-136. (14.00.00; №19).

2. Ziyadullaev Sh.Kh., Sultanov I.I., Nikitina N.M., Dushanova G.A., Aripova T.U., Kamalov Z.S. The relationship between the polymorphism of the MDR1 and MTHFR genes and the development of rheumatoid arthritis in the Uzbek population. // American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2021. USA. 11(10): 683-689. (14.00.00; №2).

3. Shukhrat Khudayberdievich Ziyadullaev, Ilkhom Islomovich Sulstonov, Gavkhar Abdukarimovna Dushanova, Khusinova Shoira Akbarovna. The Effectiveness of Pharmacotherapy for Dmards with RA Depending on The C3435T Polymorphism of The MDR1 Gene. // International Journal of Aquatic Science, 2021, Vol 12, Issue 03, 2908-2916

4. Kireev V.V., Sulstonov I.I., Ziyadullaev Sh.Kh., Suyarov A.A., Aripova T.U., Nasretdinova M.T. Genetic Engineered Preparations - An Innovative Approach in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. // Annals of R.S.C.B., Vol. 25, Issue 3, 2021, Pages. 4114 - 4119

5. Sulstonov I.I., Ziyadullaev Sh.Kh., Ruzybakieva M.R., Kireev V.V., Aripova T.U., Suyarov A.A.. Pharmacogenetic Aspects of Drug Resistance in Rheumatoid Arthritis. // Annals of R.S.C.B., Vol. 25, Issue 3, 2021, Pages. 4147 - 4150

II бўлим (II часть; Part II)

6. Sulstonov I.I., Ibragimov Kh.I., Abdushukurova K.R., Ziyadullaev Sh.Kh., Olimjonova F.J. Safety of rituximab for patients with rheumatoid arthritis: clinic based observational study. // International research and practice conference engineering & technology. Egypt. 2021. Abstract book, -P.89

7. Султонов И.И., Ибрагимов Х.И., Абдушукурова К.Р., Зиядуллаев Ш.Х., Олимжонова Ф.Ж. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта С3435Т гена MDR1 // Научно-практическая конференция «Современные научные решения актуальных проблем» Сборник тезисов г. Ростов-на-Дону. 2021г., -С.11

8. Султонов И.И., Зиядуллаев Ш.Х., Олимжонова Ф.Ж. Оценка эффективности базисной фармакотерапии РА – метотрексатом в зависимости от С3435Т полиморфизма гена MDR1. // Республиканская конференция «Научно-практические исследования в Узбекистане». 31 августа 2021г., -С.13

9. Султонов И.И., Зиядуллаев Ш.Х., Олимжонова Ф.Ж. Разработка оптимизированного алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, основанных на результатах специальных

генетических исследований. // Республиканская конференция «Научно-практические исследования в Узбекистане». 31 августа 2021г. –С.14

10.Султанов И.И., Зиядуллаев Ш.Х., Ишанкулова Н.Н. Генетическая предрасположенность к ревматоидному артриту: роль генов MDR1 MTHFR // Методические рекомендации. Ташкент.-2021.

11. Султанов И.И., Зиядуллаев Ш.Х., Хасанов Ф.Ш. Современные стратегии лечения ревматоидного артрита // Методические рекомендации. Ташкент.-2021.