

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

ЭШМУРЗАЕВА АИДА АБДИГАНИЕВНА

**РЕВМАТОИД АРТРИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА
ИММУНОГЕНЕТИК МАРКЕРЛАРНИ ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА
ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИ МУҚОБИЛЛАШТИРИШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

Тошкент – 2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)

Эшмурзаева Аида Абдиганиевна

Ревматоид артрит билан касалланган беморларда иммуногенетик маркерларни ҳисобга олган ҳолда ташхислаш ва даволашни муқобиллаштириш.....

3

Эшмурзаева Аида Абдиганиевна

Оптимизация диагностики и лечения больных ревматоидным артритом с учётом иммуногенетических маркёров.....

30

Eshmurzaeva Aida Abdiganievna

Optimization of diagnosis and treatment of patients with rheumatoid arthritis, taking into account immunogenetic markers.....

57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....

61

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

ЭШМУРЗАЕВА АИДА АБДИГАНИЕВНА

**РЕВМАТОИД АРТРИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА
ИММУНОГЕНЕТИК МАРКЕРЛАРНИ ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА
ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИ МУҚОБИЛЛАШТИРИШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

Тошкент – 2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2020.3.DSc/Tib460.рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Каримов Маъруф Шакирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Ахмедов Халмурод Саъдуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Собиров Мақсуд Атабаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Алиахунова Мавжуда Юсуповна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 71) 1507825, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

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

А.Г. Гадаев

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

Д. А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Инсонларда кенг тарқалганлиги ва фенотипик кўринишларининг хилма-хиллиги билан ажралиб турадиган тизимли аутоиммун касалликлар орасида замонавий тадқиқотчиларнинг эътибори ревматоид артрит (РА) муаммосига қаратилган. Ташқи ва ички муҳит омилларининг ўзаро таъсири, генетик жиҳатдан аниқланган ва иммунитетни тартибга солишнинг орттирилган нуқсонлари ревматоид артрит ривожланиш механизмларининг мураккаблигини, шунингдек, унинг аниқ клиник полиморфизмини белгилайди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, «...ревматоид артрит катта ёшдаги аҳоли ўртасида 0,8-2% вазиятларда (аёллар орасида 5% гача), буғим касалликлари кесимида 10% гача учраб, касалланишнинг янги ҳолатларини йиллик миқдори 0,02% ни ташкил қилади...»¹. Шу сабабли, касалликнинг тиббий ва ижтимоий аҳамияти нафақат кенг тарқалганлиги, балки касалликнинг тез ногиронликка олиб келиши ҳавфи юқорилиги туфайли иқтисодий зарар билан белгиланадиган тиббиётдаги ечими топилиши зарур бўлган жиддий муаммо ҳисобланади.

Жаҳонда ревматоид артрит ривожланишининг иммуногенетик белгиларининг патогенетик аҳамиятини ўрганишга қаратилган бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шу муносабат билан РА билан касалланган беморларда IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026), MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) ва MTHFR (rs1801133) генларининг аллел ва генотипик шакллари тақсимланиш таҳлили унинг кечишини оғирлигини шакллантиришда иммуногенетик омилларнинг аҳамиятини баҳолаш, уларнинг ушбу касалликларнинг клиник ва биокимёвий кўринишларининг оғирлиги билан боғлиқлиги, генларининг фаоллигига қараб даволаш самарадорлигини қиёсий таҳлил қилиш муҳим ҳисобланади. Шу билан бирга, РАнинг клиник, биокимёвий ва иммуногенетик кўринишлари ўртасида муҳим боғланишлар мавжудлигини аниқлаш, шунингдек, касалликнинг иммуногенетик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда самарали даволаш усулларини таҳлил қилиш ва баҳолаш алоҳида аҳамиятга эга.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида ревматологик касалликларнинг тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор вазифалар юклатилган. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизими шакллантириш, ташҳис қуйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш

¹ Mikhaylenko, Dmitry S.; Nemtsova, Marina V.; Bure, Irina V.; Kuznetsova, Ekaterina B.; Alekseeva, Ekaterina A.; Tarasov, Vadim V.; Lukashev, Alexander N.; Beloukhova, Marina I.; Deviatkin, Andrei A.; Zamyatnin, Andrey A. (2020). Genetic Polymorphisms Associated with Rheumatoid Arthritis Development and Antirheumatic Therapy Response. International Journal of Molecular Sciences, 21(14), 4911–. doi:10.3390/ijms21144911.

орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида турли даражадаги ревматологик касалликларни тарқалиши, ташҳислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатишни замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касалликлар асоратлари натижасидаги юзага келадиган ўлим кўрсаткичларини камайтириш камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги 4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини ривожлантириш ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги 5590-сон фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 21 сентябр ПҚ-5124 – сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги 3071-сон қарорида касалликларнинг ва кўпчилик ҳолларда бевақт ўлим ва ногиронликка олиб келадиган ҳолатларнинг олдини олиш ва уларни даволаш натижаларини яхшилаш орқали кутилаётган умр кўриш даврини ошириш ва қайд этилган йўналишдаги фаолиятга тааллуқли республиканинг бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларида белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий адабиётлар таҳлили³.

РАНинг клиник, биокимёвий ва иммуногенетик хусусиятларини баҳолашга қаратилган илмий тадқиқотлар дунёнинг етакчи тадқиқот марказлари ва университетларида, жумладан, Virginia University of Pittsburgh (АҚШ), Goethe-University (Германия), University of California, University of Texas, University of British Columbia (Канада), University of Arkansas, Newcastle University (Великобритания), University of São Paulo (Бразилия), University of Oslo (Норвегия), Guangzhou Hoffmann Institute of Immunology, Peking University (Китай), Seoul National University (Корея), Тошкент тиббиёт академиясида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

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

³ Диссертация мавзуси хорижий илмий тадқиқотлар адабиётлар шарҳлари қуйидаги сайтлар асосида кўриб чиқилди: www.goethe-university-frankfurt.de, www.utexas.edu, ubc.ca, www.berkeley.edu, www.uark.edu, www.virginia.edu, www.pitt.edu, www.ncl.ac.uk, www.uio.no/english, www.useoul.edu, www.pkuf.org, www.gematologiya.uz

Юқоридагилар билан бир қаторда РА ташхисининг юқори самарали ва эрта клиник, лаборатория ҳамда иммуногенетик мезонларини, шу жумладан ревматологик касалликлар (Университет) билан оғриган беморларда цитрулацияланган пептидларга қарши антитаналар (ЦПҚА) ва полиморф цитокин генлари каби муҳим кўрсаткичларни топиш муаммолари бўйича (University of Texas, США) илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда; касалликнинг умум қабул қилинган диагностика усуллари билан биргаликда иммуно-генетик тадқиқотларни қўллаш зарурати, (Goethe-University, Германия), хусусан, ревматоид артритни эрта аниқлаш ва башорат қилишда цитокинларнинг аҳамияти исботланган (Newcastle University, Великобритания); фолат цикли полиморф генларининг касаллик ривожланишида ҳиссаси асослаб берилган (Peking University, Китай; University of Virginia University of Pittsburgh, АҚШ); РАнинг иммуно-генетик хусусиятларига қараб метотрексат билан даволаш самарадорлиги исботланган (Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон).

Шу муносабат билан бутун дунёда касалликни даволашда мутахассислар нисбатан арзонлиги, хавфсизлиги ва самарадорлиги туфайли метотрексатдан фойдаланишни афзал кўришади (University of Virginia University of Pittsburgh, США; University of Oslo, Норвегия). Бироқ, йирик тадқиқотларга кўра, РАни метотрексат билан даволанганда ремиссия фақат 60-70% беморларда кузатилади. Бир қатор бошқа тадқиқотларда метотрексат қўлланганда 30-40% ҳолларда унга чидамлилиқ ривожланиш (Newcastle University, Великобритания; University of São Paulo, Бразилия). Шу билан бирга, беморларнинг 1/3 қисмида касаллик фаоллигини сақланиши қайд этилган тадқиқотчилар томонидан метотрексатга нисбатан паст сезувчанлик билан боғлиқ бўлиб, бу генетик омиллар (фармакогенетик маркерлар) таъсирига асосланган беморнинг индивидуаллиги билан белгиланади (Peking University, Китай, Seoul National University, Корея), дейилади.

Жаҳонда олиб борилаётган бошқа тадқиқотларда РАнинг оғир клиник кечишини ривожланиши учун прогностик белгиларни асослаш; уларда IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026), MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) ва MTHFR (rs1801133) генлари шакллариининг тарқалиш хусусиятларини асослаш; РАли беморларда клиник ва лаборатор, генотипик кўринишлар ва даволаш самарадорлиги ўртасидаги мумкин бўлган боғлиқликни ўрганиш каби устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. РАнинг шаклланиши ва ривожланишининг патогенетик механизмларини аниқлаш дунёнинг бир қатор йирик тадқиқот марказларида устувор йўналишларидан биридир (Мальшева И.Е., Топчиева Л.В., Балан О.В., Марусенко И.М., Барышева О.Ю., Курбатова И.В.). Карелия Республикасининг рус аҳолисида TNF генининг -238g>a полиморфизмининг РА хавфи билан боғланишини таҳлил қилиш, 2018; Das S, Baruah C, Saikia AK, Bose S. Associative role of HLA-DRB1 SNP genotypes as risk factors for susceptibility and severity of rheumatoid arthritis: A North-east Indian population-based study, 2018; Ding J., Orozco G.

Identification of rheumatoid arthritis causal genes using functional genomics, 2019). Маълумки, ревматоид артрит ривожланишида, биринчи навбатда, индивидуал хусусиятлар ва организмнинг мойиллиги, иккинчидан, иммунологик (ЦПКА), ревматоид омил (РО) ва генетик омиллар, фаолияти етакчи бўлган (Jahid M, Rehan-Ul-Haq, Avasthi R, Ahmed RS. Interleukin10-1082 A/G polymorphism: Allele frequency, correlation with disease markers, messenger RNA and serum levels in North Indian rheumatoid arthritis patients, 2018). Бундан ташқари, сўнгги йиллардаги йирик тадқиқот РАнинг юзага келиши механизмларида иммун-генетик омилларнинг ҳиссаси салмоқли эканлигини кўрсатди (Lewis MJ, Barnes MR, Blighe K. et al. Molecular Portraits of Early Rheumatoid Arthritis Identify Clinical and Treatment Response Phenotypes, 2019).

Шу сабабли РА ривожланишининг генезида иммуногенетик омилларнинг ролини баҳолаш замонавий ревматологиянинг энг истиқболли йўналишларидан бири ҳисобланади. Кўп омилли касаллик сифатида РА патогенезида атроф-муҳит таъсирлари ва уларга иммун жавоб ҳамда фолат циклини тартибга солувчи генларнинг турли модификацияларининг ҳиссаси исботланган. Шу муносабат билан, бугунги кунда ревматоид артритда иммунитет реакциясини тартибга солишда иштирок этувчи цитокин генларининг ўзаро таъсирини тасдиқловчи ишончли тадқиқот натижалари мавжуд⁴. Кузатувда тасдиқланишича РА бошланишининг иммунгенетик механизмларини ўрганиш, ушбу хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда даволаш самарадорлигини қиёсий баҳолаш бўйича тадқиқот натижалари аниқ хулосаларга эга эмас. Шунинг сабабли ушбу йўналишда кўшимча тадқиқотлар олиб борилиши зарур ва долзарбдир.

Ўзбекистонда сўнгги йилларда нашр этилган адабиётларда РА бағишланган бир қатор илмий тадқиқотлар ҳақида маълумотлар берилган. Улар асосан, касалликнинг айрим жиҳатларини кўрсатади. Буларга қуйидагилар киради: РА кечишида гаптоглобиннинг генетик фенотипларининг роли ва даволаш самарадорлиги (Шодиқулова Г.З., 2010); ташқи иқлим ва экологик омиллар таъсирида РАнинг ўзига хос кечиши (Ахмедов Х.С., 2017); РАни даволашда гастро-нефропатия ривожланишининг патогенетик муаммолари (Усманова Ш.Э., 2018); MDR1 ген полиморфизмининг ўзига хос клиник роли ва касалликни даволаш самарадорлиги (Абдурахманова Н.М., 2019) шулар жумласидан. Бироқ, юқоридаги адабиётларни таҳлил қилиш шуни кўрсатадики IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026) ва (MTR (rs1805087) фолат цикли, MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) ҳамда MTHFR (rs1801133) цитокинларининг полиморф генларининг роли РА нинг клиник кечиши ва прогнози оғирлигини инобатга олган ҳолда ҳамда IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026)), (MTR (rs1805087) фолат цикли, MTRR

⁴ Agonia, I., Couras, J., Cunha, A., Andrade, A. J., Macedo, J., & Sou-sa-Pinto, B. (2020). IL-17, IL-21 and IL-22 polymorphisms in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*, 125, 154813. doi:10.1016/j.cyto.2019.154813.

(rs1801394), MTHFR (rs1801131), MTHFR (rs1801133) цитокинларининг полиморф генларининг рентген босқич билан корреляцияси ўрганилмаган, DAS28 фаоллиги даражаси ва уларнинг прогностик аҳамияти аниқланмаган; метотрексат терапиясининг самарадорлиги IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026)), (MTR (rs1805087) фолат цикли, MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) ва MTHFR (rs1801133) цитокинларининг полиморф генларининг аллел ҳамда генотипик шакллари ташишга қараб ўрганилмаган.

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

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № 011800229 “Ички касалликларни ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишнинг янги йўллари кидириш. Профилактиканинг рационал йўллари” мавзуси доирасида бажарилган (2019-2022й.).

Тадқиқотнинг мақсади клиник ва асбобий, иммуногенетик тадқиқотлар асосида ревматоид артритни клиник кечишининг оғирлигини баҳолаш, уни ташхислаш, ривожланиш прогнози ҳамда даволашда услубий ёндашувларни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Ревматоид артрит билан касалланган беморларда клиник, инструментал ва лаборатор маълумотларни комплекс ҳар томонлама таҳлил қилиш;

яллиғланиш чақирувчи цитокинлар IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026)) ва фолат цикли (MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131), MTHFR (rs1801133) генларининг полиморф вариантларини молекуляр генетик таҳлилининг ўтказиш ҳамда РАда уларнинг аллел ва генотипик вариантларининг учраш частотасини баҳолаш;

ўрганилаётган генетик маркёрларнинг РА ривожланиш хавфи ва шаклланиш механизмларига қўшган ҳиссасини аниқлаш;

ўрганилаётган генларнинг аллел ва генотипик вариантлари хусусиятларининг мавжудлигини аниқлаш ва касалликнинг шаклига қараб РАли беморларнинг клиник кечишидаги аҳамиятини баҳолаш;

ревматоид артрит билан касалланган беморларда IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026)) яллиғланиш чақирувчи цитокин ва (MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) ва MTHFR (rs1801133) фолат цикли генларининг аллел ҳамда генотипик вариантлари метотрексат билан даволаш самарадорлигига боғлиқ ҳолда учраш даражаларини таҳлил қилиш;

ревматоид артрит билан касалланган беморларда касаллик ривожланиш хавфини эрта таъхислаш ҳамда прогноз қилиш мезонларини такомиллаштириш ва генетик маркёрларни ҳисобга олган ҳолда даволаш ва профилактика чора таъдирларни муқобиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2018-2020 йилларда Тошкент тиббиёт академиясининг 3- клиникасида стационар даволанишда бўлган РА билан оғриган 200 нафар қариндошлиги бўлмаган беморлар олиниб, улардан 147 нафари бўғим, 53 нафари эса бўғим-висцерал шаклда беморлар. Назорат гуруҳини шартли соғлом қариндошлиги бўлмаган шахслар (n = 109) танлаб олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бемор ва шартли соғлом одамларни ўрганиш материалларидан фойдаланилди: қон ҳужайралари сонини ҳисоблаш учун периферик қон, биокимёвий синама кўрсаткичларини аниқлаш учун веноз қон: умумий протеин, жигар ферментлари, азот алмашинуви кўрсаткичлари, С - реактив оқсил, ревматоид омил (РО); ЦПҚА нинг иммунологик кўрсаткичи; IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026), MTR (rs1805087) фолат цикли, MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) ва MTHFR (rs1801133) генларининг полиморф вариантларининг тарқалиш хусусиятларини полимер занжир реакцияси стандарт усули ёрдамида аниқланган натижалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Илмий тадқиқотни бажариш давомида клиник, биокимёвий, иммунологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

ревматоид артрит касаллиги клиник, лаборатор ва асбобий текшириш кўрсаткичларининг IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026), MTR (rs1805087) фолат цикли, MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) ва MTHFR (rs1801133) генлари полиморфизми билан узвий боғлиқлиги исботланган;

илк марта ўрганилган генларининг аллел ҳамда генотипик вариантларининг тарқалиш кўрсаткичлари ревматоид артрит клиник кечиши ва ривожланишининг прогностик мезонлари сифатида диагностик аҳамиятга эга эканлиги асосланган;

IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026)) генларининг полиморф вариантларининг ревматоид артритнинг бўғим шакллини ривожланишдаги урни асосланган;

IL-17F (rs763780), MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394) генлари полиморф вариантларининг РАнинг бўғим-висцерал шакллини ривожланиш хавфини ошириш эҳтимолиги аниқланган;

биринчи марта ревматоид артрит билан оғриган беморларда метотрексат терапиясига торпидлик ривожланиши IL17A (rs2275913) гени А аллел ва

G/A генотиби, IL23R (11209026) гени G/A генотипини ташувчилик сонининг пасайиши ва аксинча, мутант MTR (rs 1805087) гени G/G генотип, MTRR (rs 1801394) генининг A/G генотиби, MTHFR (rs1801131) гени A/C генотиби сонининг ошиши билан боғлиқлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

клиник тадқиқотлар буғимларда патологик ўзгаришлар ҳосил бўлишининг молекуляр механизмини аниқлаш эрта ташҳис қуйишга ва даволашга турлича ёндашиш имкони яратилган;

IL17A (rs2275913), IL17F (rs763780), IL23R (11209026), MTR (rs1805087) ва MTRR (rs1801394) генларининг полиморфизмини ўрганиш, уларнинг асосий рентгенологик босқичлари билан, DAS 28 фоаллик даражаси ва клиник шакллари билан боғлиқлиги буғимларда патологик ўзгаришлар ва тизимли бузилишларнинг ривожланиши учун прогностик мезонлар ишлаб чиқилган.

Яллиғланишга қарши цитокинлар генлари (IL17A (rs2275913), IL23R (11209026)), (MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394) ва MTHFR (rs1801131)) фолат цикли генлар полиморфизмини ўрганиш ревматоид артрит билан оғриган беморларда метотрексат билан олиб бориладиган даволашга торпидликни прогноз қилишнинг муҳим генетик маркери бўлиб хизмат қилишига имкон яратилган.

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

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашувнинг тўғрилиги, ревматоид артритни ўрганиш учун монанд ва юқори ўзига хос замонавий қўшимча клиник, лаборатор, иммуногенетик усуллардан фойдаланиш, беморларнинг етарлича сони ва аниқлиги, ўтказилган таҳлиллар натижаларини статистик қайта ишлаш, оқилона баҳолаш ҳамда натижаларни халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққослаш, ваколатли тузилмалар томонидан олинган натижалар бўйича хулосаларни тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Ишнинг илмий аҳамияти шундан иборатки, РА билан оғриган беморларда клиник, асбобий ва лаборатория ўзгаришларининг хусусиятлари аниқланган. Хусусан, РА оғир кечишининг эрта ташҳиси ва прогнози учун ирсий мойилликнинг аҳамияти, чекиш, яллиғланиш ўчоқларининг мавжудлиги, анемия, РО ва ЦПҚАни аниқлаш башорат қилувчи омиллар эканлиги тавсия этилган.

Ревматоид артритнинг ривожланиши ва кечишида иммуногенетик омилларнинг роли ўрганилган ва баҳоланган. Ўзбекистонда биринчи марта РА беморларда IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026), MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) ва MTHFR (rs1801133)нинг полиморф вариантлари аллеллари ва полиморф локусларнинг генотиплари учраш частотаси аниқланган. Тадқиқот натижаларига кўра, касалликнинг ривожланиш хавфини оширадиган генетик белгилар баҳоланган. Ревматоид артритнинг ривожланиш хавфини ва метотрексат билан даволашнинг самарадорлигини башорат қилишда генетик омилнинг роли кўрсатилган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, IL17A (rs2275913), IL17F (rs763780), IL23R (11209026) ва MTR (rs1805087) генларини РА билан касалланган беморларда касаллик генезида иштирок этиши сабабли уларни ўрганиш зарурияти исботланган. Ривожланиш хавфини аниқлашда ташхисот ва прогностик ёндашувлар, шунингдек, иммуногенетик белгиларни ҳисобга олган ҳолда РА билан касалланган беморларни комплекс текширишга асосланган даволаш ва профилактика чоралари такомиллаштирилди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ревматоид артритнинг клиник, биокимёвий ва иммунгенетик хусусиятларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижаларга асосланиб:

Ревматоид артритда фолат метаболизмининг генетик белгиларининг диагностик аҳамияти бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Ревматоид артритда фолат метаболизмининг генетик белгиларининг (MTHFR (rs 1801131) ва MTHFR (rs1801133)) диагностик аҳамияти» (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 12 октябрдаги 8н-р/883 сонли маълумотномаси) мавзудаги услубий тавсияномаси тасдиқланган. Ушбу тавсиянома касалликнинг иммун-генетик хусусиятларига асосланган ревматоид артритни даволаш самарадорлигини асослаш имконини беради.

Ревматоид артрит клиник кечишининг шаклланиш хавфи ва оғирлигини молекуляр генетик баҳолаш усули бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Ревматоид артрит клиник кечишининг шаклланиш хавфи ва оғирлигини молекуляр генетик баҳолаш усули» (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 12 октябрдаги 8н-р/884 сонли маълумотномаси) мавзудаги услубий тавсияномаси тасдиқланган. Ушбу тавсиянома касалликнинг иммун-генетик хусусиятларига асосланган ревматоид артритни даволаш самарадорлигини асослаш имконини беради

IL17A (rs2275913) И IL-17F (rs763780) яллиғланишга қарши ситокин генларининг полиморфик вариантларини ўрганишга асосланган ревматоид артрит ривожланишини эрта прогноз қилиш усули бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган “IL17A (rs2275913) ва IL-17F (rs763780) яллиғланишга қарши цитокин генларининг полиморфик

вариантларини ўрганишга асосланган ревматоид артрит ривожланишини эрта прогноз қилиш усули” (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 12 октябрдаги 8н-р/885 сонли маълумотномаси) Ушбу тавсиялар иммуногенетик усулларга асосланган бўлиб, оғир ревматоид артритнинг профилактикаси усулларини аниқлаш имконини берган.

Ревматоид артритнинг клиник, биокимёвий ва иммуногенетик хусусиятларига оид илмий натижалар тиббиёт амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси, Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази ва 3-сон шаҳар клиник шифохонаси амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 12 ноябрдаги 8 н-з / 428-сонли хулосаси). Олинган натижаларни амалиётга татбиқ этиш прогнозли диагностика сифатини яхшилаш, ревматоид артрит ривожланиш хавфини, кечишининг оғирлигини башорат қилиш, шу билан даволаш самарадорлигини ошириш ва касалланган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 4 та халқаро ва 2 та республика анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш чоп этилган, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 6 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертация ишининг **кириш** қисмида тадқиқот иши долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предмети шакллантирилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва техникасини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, ишнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари, илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этиш, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертация ишининг **«Ревматоид артрит тарқалишининг ўзига хос хусусиятлари, ривожланиш омиллари, патогенези, диагностика ва даволаш самарадорлигида ирсий омилларнинг ўрни»** деб номланган биринчи бобида РА нинг тарқалиши, ривожланишидаги этиологик омиллар,

патогенетик механизмлар ҳақида замонавий ғоялар берилган. Бундан ташқари, цитокин ва фолат цикли генларининг РА бошланиши ва зўравонлигига қўшган ҳиссаси батафсил келтирилган. Шу билан бирга, генетик омилларнинг РА генезига қўшилиш даражаси ва ҳиссасини баҳолаш бўйича мавжуд тадқиқотлар натижалари ноаниқ эканлиги кўрсатилган. Шу муносабат билан, клиник, лаборатор ва иммун-генетик омиллар иштирокини ҳар томонлама баҳолаш, РА метотрексат билан даволашнинг ривожланиш предикторлари ва самарадорлигининг генетик прогнозларини излашнинг аҳамияти ва зарурлиги аниқ кўрсатиб берилган. Ушбу мураккаб муаммони илмий ҳал қилишда индивидуал ёндашув ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг «Ревматоид артритнинг ривожланишини, оғирлигини аниқлаш ва даволаш самарадорлигини баҳолаш учун материаллар ва усуллар» мавзудаги иккинчи бобида тадқиқот материални ташкил этган беморларнинг клиник хусусиятларини тавсифланган, клиник ва инструментал тадқиқотлар бу ишда фойдаланиладиган лаборатор ва иммун-генетик усуллар ҳақида батафсил маълумот берилган. 2018-2021 йилгача Тошкент тиббиёт академиясининг 3-клиникасида кузатув ва даволанаётган бўғим шаклидаги (n=147) ва бўғим-висцерал шаклдаги (n=53) РА билан касалланган 200 нафар бемор кўриқдан ўтказилган. Уларга ACR/EULAR (2010) мезонлари бўйича ташхис қўйилган. РА билан оғриган беморларнинг ёши 19 дан 78 ёшгача (ўртача ёши $52,9 \pm 3,6$ йил), бўлиб назорат гуруҳини 109 та шартли соғлом донорлар аутоиммун ва яллиғланиш касалликларисиз, РА билан касалланган беморлар гуруҳига нисбатан ёши ва жинси бўйича ишончли фарқларга эга бўлмаганлар киритилган.

Тадқиқотда клиник, инструментал, лаборатор, иммунологик, молекуляр генетик ва статистик усулдан фойдаланилган.

Клиник тадқиқотлар батафсил шикоятлар, анамнестик маълумотлар ва умумий тиббий кўриқдан иборат. Инструментал тадқиқотлар рўйхатига бўғимларнинг рентгенограммаси, ошқозон-ичак тизимини текширишнинг эндоскопик усуллари, ЭКГ, ички аъзоларнинг ультратовуш текшируви киритилган. Лаборатория тадқиқотлари «Mindray, Хитой» гематологик анализаторида умумий қон таҳлили кўрсаткичларини (гемоглобин концентрацияси, эритроцитлар сони, унинг индекслари, тромбоцитлар, лейкоцитлар ва ЭЧТ), «Mindray, Хитой» иммунофермент анализаторида темир метаболизми кўрсаткичларини (зардобдаги темир, эрувчан трансферрин рецепторлари, умумий темирни боғлаш қобилияти ва ферритин), «HUMAN» (Германия) компаниянинг реагентларидан фойдаланган ҳолда «Mindray, Хитой» биокимёвий анализаторида қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари (умумий оқсил, АЛТ, АСТ, креатинин, қолдиқ азот, мочевино) ва сийдик, иммунологик параметрлар (РО ва ЦПҚА) баҳолашдан иборат эди.

Молекуляр генетик тадқиқотлар Республика ихтисослаштирилган гематология ва трансфузиология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон Республикаси, Тошкент) тиббий генетика лабораториясида ўтказилди ва

стандарт ПЗРдан фойдаланган ҳолда цитокин генлари ((IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026)) ва (MTR (rs1805087) фолат цикли, MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) ва MTHFR (rs1801133)) вариантларини аниқлаш ва кейинчалик рестрикцион фрагмент узунликлари полиморфизми таҳлили (РФУП) ПЗРда (бирламчи денатурация (1 цикл) 1 дақиқа давомидаги 94⁰С ҳароратда; 10 сония давомидаги денатурацияни ўз ичига оладиган 35 цикл агарли гелида электрофорез усулида амплификацияланган фрагментларнинг миқдорини ва спецификлигини текшириш; кейин киритилмаган нуклеотидлардан тозалаш ва генетик анализатор 3130 (Applied Biosystems, АҚШ)да капилляр электрофорез ўтказилди.

Генларнинг нуклеотид кетма-кетлиги «Олиго v. 6. 31» (Molecular Biology Insights Inc., АҚШ) ўтказилди ва НПФ «Литех» (Россия)да таҳлил қилинди (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

ПЗР учун қўлланиладиган олигонуклеотид праймерлар рўйхати

Генлар	Полиморфизм	Олигопраймерлар структураси
IL17A	rs2275913	F: CAGAAGACCTACATGTTACT R: GTAGCGCTATCGTCTCTCT
IL-17F	rs763780	F: AGCTGGGAATGCAAACAAAC R: GTGTAGGAACCTGGGCTGCATCAAT
IL23R	11209026	F: 5'-AGGGGATTGCTGGGCCATAT-3' R: 5' - TGTGCCTGTATGTGTGACCA-3'
MTR	rs1805087	F: TGTTATCAGCATTGACCATTAC R: TGAAGACCTCTGATTTGAACТА
MTRR	rs1801394	F: GCTTGTCTACAGGGTTGCACTTAG R: TACAGTGAAGATCTGCAGAA
MTHFR	rs1801131	F: CAGTCATGAGCCCAGCCACTCACT R: ACTCAGCGAACTCAGCACTCCACC
MTHFR	rs1801133	F: AGGTCTCCCAACTTACCCTTCT R: GCTTGTGGTTGACCTGGGAGGA

Олинган натижаларнинг математик таҳлили «OpenEpi 2009, Version 2.3» дастурлари ёрдамида амалга оширилди.

Тадқиқот гуруҳлари орасидаги генотипларнинг частотасидаги фарқларни баҳолаш учун Фишернинг аниқ тести қўлланилди. Ўрганилаётган гуруҳлардаги генотипик тақсимотларнинг Харди-Вайнберг мувозанатига мувофиқлиги « χ^2 » тести ёрдамида аниқланди. Шу билан бирга, гуруҳлар ўртасидаги фарқлар $p < 0,05$ да муҳим деб ҳисобланган.

Диссертациянинг учинчи бобида «Ревматоид артритли беморларнинг клиник-инструментал ва лаборатор хусусиятлари» РА билан оғриган беморларда клиник-инструментал ва лаборатор кўринишларини ўрганиш натижалари келтирилган. РА билан оғриган беморларни умумий клиник

тадқиқ қилиш жараёнида биз ёш тоифасига қараб касалликнинг ўзига хос хусусиятларини ўргандик, бу ўрта ёш гуруҳидаги касалликларнинг юқори бўғим фоизини кўрсатди, бу $54,3 \pm 3,5$ ёшни ташкил этди. Касалликнинг р шакли учун йил ва бўғим-висцерал шакли учун $49,3 \pm 2,8$ ёш. Шу билан бирга, касалликнинг ривожланишига мойил бўлган хавф омилларининг частотасини ўрганиш уларнинг ирсият (22,8 ва 26,9%), чекиш (39,6 ва 54,1%), сурункали инфекциялар ўчоқлари (79, 8% ва 92,9%) ва тез-тез шамоллаш (59,5% ва 77,3%) РАнинг бўғим ва бўғим-висцерал шакллари билан оғриган беморларда рўйхатга олишнинг энг юқори фоизи касалликнинг бўғим-висцерал шакллари мавжудлиги билан боғлиқ ҳолда энг кўп учрайдиганини аниқлашга имкон берди.

Касалликнинг шаклига қараб РА фаоллигини клиник баҳолаш визуал аналог шкаласи бўйича оғриқ даражаси 53,2 мм ва 65,6 мм эканлигини кўрсатди; оғриётган бўғимларнинг сони бўғим-висцерал РА билан оғриган беморларда 1,6 баробар кўп (20,7 га нисбатан 12,6). Худди шундай ҳолат шишган бўғимлар сони ва эрталабки карахтлиқ билан боғлиқ. Бўғим шаклда уларнинг қийматлари 9,2 ва 65,7 двқикани ташкил этган бўлса, бўғим-висцерал шаклда улар 1,4 (12,6) ва 1,8 баравар юқори (116,4 дақиқа) бўлди.

Шу билан бирга, ўртача ЭЧТ ва DAS28 қийматлари асосида РА фаоллигини баҳолаш бўғим-висцерал РА билан оғриган беморлар учун энг юқори кўрсаткичларни кўрсатди. Хусусан, агар бўғим шакли бўлган беморларда ушбу кўрсаткичларнинг медианаси 30,2 мм / соат ва 3,4 бўлса, бўғим-висцерал шакл учун улар мос равишда 46,8 мм / соат ва 4,8 ни ташкил қилди.

Бундан ташқари, ЭЧТнинг ўртача даражасини ҳисобга олган ҳолда, ҳар бир кичик гуруҳнинг беморлари фаоллик даражасига кўра бўлинди:

- бўғим шаклга эга бўлган беморлар орасида I даражали фаоллик билан оғриган беморларнинг улуши энг кичик ва 4,1% ни ташкил этди, II даражали РА фаоллиги кўпроқ - 71,6%, III даражали фаоллик эса 24,3% беморларни ташкил этди.;

- РА нинг бўғим-висцерал шаклида I фаоллик даражаси камроқ беморларда (3,1%), кўпчилик беморларда II даражали РА фаоллиги (59,4%), III фаоллик даражаси бўлган беморлар (37,5%) фоизда ўсишга мойиллик аниқланди.

Инструментал тадқиқотлар РА нинг рентгенологик босқичларини аниқлашга имкон берди. Бунда беморларнинг иккала кичик гуруҳида ҳам касалликнинг энг катта кучайиб бориши бўлган беморларнинг тарқалиши аниқланди. Масалан, уларнинг атиги 4,1 фоизи рентгенография билан I босқичга мурожаат қилган бўлса, уларнинг сони II босқичда - 58,1%, III босқичда - 31,1% ва IV босқичда - 6,7% ни ташкил этди. Шу билан бирга, худди шундай ҳолат бўғим-висцерал РА билан оғриган беморларда кузатилди, аммо катта бўғимларнинг шикастланиши бўлган беморларнинг сони III ва IV босқичларда қайд этилди (I - 3,1%, II - 40,6%, III - 40, 6% ва IV - 15,7%).

Бўғимларнинг функционал етишмовчилигига (БФЕ) қараб, беморлар куйидаги тартибда тақсимланди:

- 2-гурухда БФЕ 0 бўлган беморлар 4,1% да, БФЕ I билан 10,8%, БФЕ II билан 79,7% ва БФЕ III билан 5,4% ҳолларда аниқланди;

- 3-гурухда БФЕ 0 бўлган беморлар 3,1%, БФЕ I билан - 15,6%, БФЕ II - 75,0% ва БФЕ III билан - 6,3% ҳолларда қайд этилди.

Шундай қилиб, ушбу маълумотлар ўртача ЭЧТ кўрсаткичи, рентген босқичи ва бўғимларнинг функционал етишмовчилиги даражаси билан белгиланадиган энг юқори касаллик фаоллиги мавжуд беморлар кўпроқ фоизни ташкил этди. Бундан ташқари, РА фаоллигининг юқори даражаси касалликнинг оғирроқ бўғим-висцерал шакли бўлган беморларда қайд этилган.

Тадқиқотнинг кейинги босқичи лаборатория тадқиқотлари бўлиб, у умумий қон таҳлилининг хусусиятларини, биокимёвий қон параметрлари ҳолатини, РО мавжудлигини, ЦПҚАларни ва Нечипоренко бўйича сийдик таҳлилини ўрганишни ўз ичига олган.

Беморларнинг иккала кичик гуруҳидаги клиник қон текшируви кўрсаткичларини таҳлил қилганда, гемоглобиннинг 112,1 г / л ва 94,5 г / л гача пасайиши (назоратдаги қийматлар 128,3 г/л); эритроцитларнинг ўртача ҳажми (ЭЎХ) 86,1 фл ва 80,91 фл гача (назоратда 88,4 фл); эритроцитларда гемоглобиннинг ўртача миқдори (МСН) 28,63 пг ва 24,96 пг (назоратда 29,01 пг); «ўртача» эритроцитларда гемоглобиннинг ўртача концентрацияси 326,6 пг ва 318 пг гача (назоратда 331,9 пг), шунингдек эритроцитлар гетерогенлик кўрсаткичи (RDW) 12,1 ва 15,6% гача (назоратда 11,9%) РА шаклларига мос равишда энгил даражадаги гипохромли анемия кузатилган. Ушбу кўрсаткичларнинг назорат қийматларидан энг аниқ оғишлари РАнинг бўғим-висцерал шаклида топилган, бу касалликнинг янада оғир кечишини кўрсатади.

Даволашдан олдин РА билан оғриган беморларда темир алмашинуви кўрсаткичларини ўрганиш, унинг бўғим ва бўғим-висцерал шакллари бўлганларда темир танқислиги белгилари аниқланди, бу умумий темирни боғлаш қобиляти (УТБҚ) даражасининг 68,94 га (77,1 дан ортиқ) мкг/дл ва 74,56 мкг / дл; эрувчан трансферрин рецепторлари 2,13 нг / мл ва 4,63 нг/мл гача ошиши; қон зардобидаги темир даражасининг (10 ёки ундан кам) 22,63 мкмол/л ва 20,21 мкмол/л гача, ферритиннинг (15 нг/мл дан кам) 98,9 нг/мл ва 87,6 нг/мл гача пасайиши, шунингдек, бўғим-висцерал РА билан оғриган беморларда ушбу кўрсаткичлар юқори даражада силжиши билан тасдиқланди (2-жадвал).

2-жадвал

Ревматоидли артрит касалланган беморларда умумий қон таҳлили ва темир алмашинуви, (M±m)

Кўрсаткичлар	Назорат=109	РА БШ билан беморлар, n=147	РА БВШ билан беморлар n=53
--------------	-------------	-----------------------------	----------------------------

Нв, г/л	128,3±1,8	112,2±0,26	94,5±2,8
Эритроцитлар (1x10 ⁶ /мл)	4,51±0,31	4,29±0,26	4,08±0,24
Эритроцитларнинг ўртача ҳажми (фл)	88,4±3,56	86,1±3,19	80,91±5,73
Эритроцитларда гемоглобиннинг ўртача миқдори (пг)	29,01±0,89	28,63±1,81	24,96±2,01
Эритроцитларда гемоглобиннинг ўртача концентрацияси (пг)	331,86±6,78	326,6±8,24	318,0±11,23
Эритроцитларнинг ҳажми бўйича тақсимланиши (%)	11,9±0,51	12,10±1,07	15,6±0,43*
Эритроцитлар морфологияси	Норма	норма	сезиларли гипохромия
Зардобдаги темор (мкм/л)	24,7±2,01	22,63±1,01	20,21±1,47
УТБҚ (мкм/мл)	66,91±5,05	68,94±4,31	74,56±4,78
Ферритин (нг/мл)	87,6±4,78	98,9±2,07	106,4±1,56*
Трансферриннинг эрувчан рецептори (нг/мл)	1,89±0,12	2,13±0,12	4,63±0,21*

Қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари бўйича назорат қийматларидан оғиш фақат СРОга нисбатан аниқланди, бу РА бўғим (7,46) ва бўғим-висцерал шакллари (9,81) билан оғриган беморларда меъёрдан (5,0) деярли 1,5 ва 2,0 барабар юқори бўлди. Бошқа кўрсаткичлар мос ёзувлар қийматларида бўлсада, РА нинг бўғим-висцерал шаклида умумий протеин миқдорининг пасайиши (назоратда 70,3 г/л га нисбатан 78,8 г/л га), АЛТ даражасининг ошиши (назоратда 22,3 га нисбатан 32,8) ва АСТ (назоратда 21,4 га нисбатан 31,9), карбамид (назоратда 5,8 ммол / л га нисбатан 3,8 ммол / л), креатинин (назоратда 59,7 ммол / л га нисбатан 75,6 ммол / л) ошиши кузатилди.

Бундан ташқари, иккала кичик гуруҳдаги беморларнинг катта фоизида РФ ва ЦПҚАга нисбатан ижобийлик аниқланди. Шундай қилиб, бўғим шаклга эга бўлган беморларда РО 62% ва ЦПҚА 58% да аниқланди, бўғим-висцерал шаклга эга беморларда эса бу кўрсаткичлар мос равишда 74% ва 72% ни ташкил этди.

Шундай қилиб, текширилган РА беморлари орасида лаборатор тадқиқотлари натижаларини баҳолаш энгил ТТА, СРО кўпайиши, шунингдек,

РО ва ЦПҚА учун ижобий беморларнинг мавжудлигини аниқлашга имкон берди. Шу билан бирга, патологик ўзгаришларнинг медианасининг оғирлиги касалликнинг шаклида, уларнинг РА бўғим-висцерал шаклида устунлиги билан фарқланади. Ушбу кўрсаткичларнинг бузилиши даражасидаги фарқлар уларни РА нинг оғир кечишининг прогнозини аниқлайдиган лаборатор мезонлари сифатида кўриб чиқишга имкон беради.

Диссертациянинг тўртинчи бобида “Ревматоид артрит билан оғриган беморларда IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780) ва IL23R (11209026) генлари полиморфизмларининг хусусиятлари ва уларнинг артрит ривожланиш эҳтимоли иштирокидаги таҳлили”да IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780) ва IL23R (11209026) цитокин генлари вариантларининг тарқалиш хусусиятларини ҳам РА беморларида, ҳам назорат гуруҳида баҳолаш кўрсатилган. Бундай ҳолда, кузатилган (Hobs) ва кутилган (Hexp) генотипик сонларнинг тақсимланиши Харди-Вайнберг мувозанатига ($p > 0.05$) мувофиқ бўлиб чиқди.

Беморларнинг умумий гуруҳида ($n=106$) ревматоид артритли беморларда IL17A (rs2275913) полиморфизмининг ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, нохуш А аллелининг пайдо бўлиш нисбати назорат гуруҳидаги ушбу кўрсаткичдан бироз юқори (11,5% га нисбатан 18,4%) бўлди. 1А кичик гуруҳидаги беморларда (бўғим шакли, $n=74$) 20,4% ни ташкил этган ҳолда, 1В кичик гуруҳида (бўғим-виссерал шакл, $n=32$) бу кўрсаткич 14,1% ни ташкил этди, ва бу аллел А нинг катта улуши туфайли кузатилди. Шу билан бирга, G/G генотипига нисбатан ташиш улуши 67,0% бўлган ҳолларда, 78,9% назорат гуруҳида аниқланди. Шу билан бирга, гетерозигот G/G генотипининг сони, агар умумий гуруҳидаги беморларда 29,2% бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткич бироз камроқ (19,3%) бўлди. А аллелида бўлгани каби, беморларнинг 1А (мос равишда 32,4% ва 4,1%) ва 1В (мос равишда 21,9% ва назорат гуруҳида (мос равишда 19,3% ва 1,8%) беморларга қараганда тез-тез қайд этилди. Ушбу маълумотлар ўрганилаётган полиморфизмнинг функционал ноқулай генотиплари G/A ва A/A нинг ушбу патологиянинг ривожланиш хавфининг ортиши мумкинлигини кўрсатади (3-жадвал).

3-жадвал

IL17A (rs2275913) гени генотиплари ва аллеллари тақсимланиши

Гуруҳ	n	Аллеллар сони				Генотиплар тақсимланиши сони					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
РА беморлари умумий гуруҳи	106	173	81.6	39	18.4	71	67.0	31	29.2	4	3.8
1А кичик гуруҳ	74	118	79.7	30	20.3	47	63.5	24	32.4	3	4.1
1В кичик гуруҳ	32	55	85.9	9	14.1	24	75.0	7	21.9	1	3.1
Назорат гуруҳ	109	193	88.5	25	11.5	86	78.9	21	19.3	2	1.8

IL17A (rs2275913) генининг полиморфизмини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотларимизда нохуш аллел А ни ташиш нисбати (20.3% га нисбатан 11.5%; $\chi^2=5.349$; $p=0.021$; OR=1.963; 95%CI: 1.108-3.477) ва гетерозигота G/A генотиби (32.4% га нисбатан 19.3%; $\chi^2=4.121$; $p=0.045$; OR=2.011; 95%CI: 1.024-3.948) РА бўғим шакли IL17A (rs2275913) генининг полиморфизми соғлом одамларга қараганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори эди. Олинган маълумотлар IL17A (rs2275913) генининг РА ривожланиш механизмларига мумкин бўлган ҳиссасини кўрсатиши мумкин.

4-жадвал

IL17A (rs2275913) полиморфизми ва ревматоид артрит ривожланиш хавфи ўртасидаги муносабатларни назорат гуруҳи билан солиштирганда баҳолаш

Текширув гуруҳлари	Алле ллар ва генот иплар	Назорат гуруҳи билан таққослаганда статистик фарқи					
		RR	95% CI:	OR	95% CI:	χ^2	p (ишончл илик)
РА билан беморлар бирлашган гуруҳи (n=106)	G	0.922	0.594 – 1.43	0.575	0.336-0.984	4.072	0.046*
	A*	1.085	0.578-2.035	1.740	1.016-2.98		
	G/G	0.849	0.5 -1.443	0.543	0.296-0.997	3,875	0,049*
	G/A	1.518	0.879-2.621	1.732	0.922-3.252	2,919	0.091
	A/A	2.057	0.657-6.443	2.098	0.39-11.287	0.745	0.406
1А кичик гуруҳ, РА бўғим шакли 1А (n=74)	G	0.901	0.52-1.56	0.509	0.287-0.902	4.89	0.027*
	A*	1.110	0.614-2.007	1.963	1.108-3.477		
	G/G*	0.805	0.41-1.58	0.466	0.243-0.895	5.254	0.023*
	G/A*	1.683	0.845-3.353	2,011	1.024-3.948	4.121	0.045*
	A/A	2.209	0.52-9.383	2.261	0.386-13.26	0.817	0.383
1В кичик гуруҳ, РА бўғим-висцерал шакли (n=32)	G	0.971	0.296-3.189	0.792	0.35-1.79	0.314	0.592
	A	1.030	0.679-1.562	1.263	0.558-2.858		
	G/G	0.951	0.244-3,704	0.802	0.318-2.021	0.219	0.654
	G/A	1.135	0.272-4.735	1.173	0.449-3.065	0.106	0.750
	A/A	1.703	0.07-41.548	1.726	0.156-19.105	0.198	0.667

Ушбу далиллар билан бир қаторда, А / А генотибига нисбатан ўрнатилган фарқлар РА нинг бўғим-висцерал шаклини ривожланиш хавфининг 1,7 баравар ортишига мойилликни кўрсатиши мумкин (3,1% га нисбатан 1,8%; $\chi^2<3,84$; $p=0,667$; OR=1,726; 95%CI: 0.0.156-19.11). 1В кичик гуруҳидаги беморлар орасида нохуш генотип G/A ва A/A билан касалланиш

даражасида сезиларли фарқнинг йўқлиги, эҳтимол, беморларнинг нисбатан кичик намунаси (n=32) билан боғлиқ.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари IL17A (rs2275913) генининг полиморф вариантнинг ноқулай аллел А ва гетерозигота варианты G/A ассоциацияси мавжудлигини кўрсатади, бу билан РА нинг бўғим шакли ривожланади. Ўзбекистон, эҳтимол бу полиморф ген вариантнинг G/A гетерозигота варианты ташувчиларда G/G генотипининг ҳимоя таъсирини йўқотиши билан боғлиқ бўлиб, бунинг натижасида бўғимларнинг шикастланишига олиб келадиган жараёнлар ривожланиши мумкин.

Аллел частоталарининг тақсимланишини таҳлил қилиш умумий гуруҳдаги РА билан оғриган беморлар орасида G аллелини ташувчиларнинг улушини назорат гуруҳларига нисбатан кўпроқ қайд этишини кўрсатди (10,8% га нисбатан 6,0%). Ушбу кўрсаткичнинг частотасининг ошиши беморларнинг иккала кичик гуруҳида уларнинг улуши ортиши туфайли кузатилди, улар «1А» кичик гуруҳида бўғим РА билан оғриган беморларда 9,5% ва «1В» кичик гуруҳида бўғим-висцерал РА билан оғриган беморлар - 14,1% (5-жадвал) га етди.

5-жадвал

Ўрганилаётган гуруҳларда IL 17F (rs763780) ген полиморфизмининг аллел ва генотипик частоталарини тақсимланиш таҳлили

Гуруҳ	n	Аллеллар сони				Генотиплар тақсимланиш сони					
		А		G		A / A		A/G		G / G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1-РА билан беморлар бирлашган гуруҳи	106	189	89.2	23	10.8	84	79.3	21	19.8	1	0.9
«1А» кичик гуруҳ	74	134	90.5	14	9.5	60	81.1	14	18.9	0	0.0
«1В» кичик гуруҳ	32	55	85.9	9	14.1	24	75.0	7	21.9	1	3.1
2-назорат гуруҳи	109	205	94.0	13	6.0	96	88.1	13	11.9	0	0.0

Агар РА билан оғриган беморларнинг 1-бирлашган гуруҳида ва касалликнинг бўғим шакли бўлган беморларнинг «1А» кичик гуруҳида IL-17F (rs763780) генининг полиморф вариантнинг аллел Gни ташиш улушининг ортиши бўлса, РА ривожланиш хавфини деярли икки баравар ($\chi^2=3.344$; $P=0.07$; $OR=1.919$; $95\%CI:0.954-3.859$) ва 1.65 марта ($\chi^2=1.57$; $P=0.211$; $OR=1.65$; $95\%CI:0.756-3.594$), кейин РА нинг бўғим-висцерал шакли бўлган беморларнинг «1В» кичик гуруҳида касалликнинг ривожланиш хавфи статистик жиҳатдан сезиларли даражада 2,58 марта ошди ($\chi^2=4.512$; $P=0.037$; $OR=2.58$; $95\%CI:1.076-6.188$) (2-жадвал).

IL-17F (rs763780) генининг полиморфик вариантынинг А/А генотипини ташиш улуши барча гуруҳларда бир оз фарқларга эга эди: РА билан касалланган беморларнинг бирлашган гуруҳида у 79,3%, «1А» ва «1В» кичик гуруҳларида 79,3% ни ташкил этди, мос равишда 81,1% ва 75,0%, назорат гуруҳида - 88,1%. Шу билан бирга, А/Г гетерозигот генотипининг частотаси беморлар гуруҳларида (РА бирлашган гуруҳ - 19,8%; «1А» кичик гуруҳи - 18,9%, «1В» - 21,9%) назорат гуруҳи билан солиштирганда аниқ фарқ бор эди (11,9%).

Бундан ташқари, мутант G/G генотипи фақат касалликнинг артикуляр-виссерал шакли («1В» кичик гуруҳи) бўлган беморларда қайд этилганлигини таъкидлаш керак, уларнинг ташиш даражаси 3,1% ни ташкил этди.

Беморларда ёввойи А / А генотипининг частотасининг пасайиши назорат билан солиштирганда статистик жиҳатдан фарқ қилмади (РА билан касалланган беморларнинг бирлашган гуруҳида - $\chi^2=3.073$; P=0.084; OR=0.517; 95% CI: 0.247-1.081; «1А» кичик гуруҳида - $\chi^2=1.713$; P=0.193; OR=0.58; 95% CI: 0.257-1.311 ва «1В» кичик гуруҳида - $\chi^2=3.336$; P=0.072; OR=0.406; 95% CI: 0.154-1.068).

Шу билан бирга, РА билан оғриган беморлар гуруҳларида А/Г гетерозигот генотипини ташиш нисбатидаги фарқлар назорат билан солиштирганда сезиларлироқ бўлиб чиқди. Шундай қилиб, агар РА беморларининг 1-бирлашган гуруҳида бу генотип 1,8 баравар кўпайган бўлса ($\chi^2=2.509$; P=0.119; OR=1.824; 95% CI: 0.867-3.837); «1А» кичик гуруҳида эса 1,72 марта ($\chi^2=1.713$; P=0.193; OR=1.723; 95% CI: 0.763-3.892) ва «1В» кичик гуруҳида икки мартадан ортиқ ($\chi^2=2.011$; P=0.165; OR=2.068; 95% CI: 0.758-5.645). Олинган фарқлар А/Г генотипи ташувчиларда РА ҳосил бўлиш хавфининг ошишига аниқ мойиллик мавжудлигини кўрсатди. Эҳтимол, ўрганилаётган танланманинг кенгрок қамрови билан фарқлар ишончли муҳим хусусиятга эга бўлиши мумкин.

Шундай қилиб, биз G аллелини ва А/Г генотипини РА беморлари ўртасида тақсимлаш сони назорат билан солиштирганда биз аниқлаган фарқлар касалликнинг, айниқса бўғим-висцерал шаклнинг ривожланиш хавфини оширишда уларнинг ролини аниқлашга имкон беради.

Соғлом шахслар (n= 109) гуруҳида IL23R (11209026) ген вариантынинг тарқалишини таҳлил қилиш G ва А аллеллари текширилганларнинг 92,2% ва 7,8% да аниқланди. Шу билан бирга, G/G ва G/A генотипларининг мавжудлиги 84,4% ва 15,6% да топилган. Ушбу гуруҳида мутант генотип А/А ни ташиш ҳолатлари аниқланмаган. РА билан оғриган беморларнинг умумий гуруҳида G аллелининг ташилиши бироз камроқ (85,9%) қайд этилган ва А аллелининг улуши, аксинча, соғлом одамларда (14,1%) ўз частотасидан ошиб кетган. Шунга кўра, беморлар гуруҳида G/G ёввойи генотипининг частотаси (74,5%) бироз камроқ, гетерозиготали генотипнинг частотаси эса 22,7% ҳолларда аниқланган. Бундан ташқари, РА беморлари гуруҳида мутант генотип А / А ни ташиш 2,8% ҳолларда топилган (6-жадвал).

РА нинг клиник шаклини ҳисобга олган ҳолда IL23R (11209026) ген рецепторлари полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини ташиш таҳлили куйидагиларни кўрсатди:

РА бўғим шакли бўлган 1А кичик гуруҳида ушбу полиморфизмнинг G ва A аллелларини рўйхатга олиш ҳолатлари мос равишда 84,5% ва 15,5% ни ташкил этди. G/G, G/A ва A/A генотипларининг частоталари мос равишда 71,6%, 25,7% ва 2,7%;

РА нинг бўғим-виссерал шакли бўлган 1В кичик гуруҳида G ва A аллелларининг частотаси мос равишда 89,1% ва 10,9%, G/G, G/A ва A/A генотиплари мос равишда 81,3%, 15,6% ва 3,1% ҳолларда топилди.

6-жадвал

РА билан оғриган беморлар ва соғлом одамлар ўртасида IL23R (11209026) ген рецепторлари полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг частота тақсимотини таҳлил қилиш

Гуруҳ	Аллеллар сони				Генотиплар тақсимланиш сони					
	G		A		G /G		G /A		A /A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1- РА бирлашган гуруҳ (n = 106)	182	85.9	30	14.1	79	74.5	24	22.7	3	2.8
1А кичик гуруҳ РА бўғим шакли (n = 74)	125	84.5	23	15.5	53	71.6	19	25.7	2	2.7
1В кичик гуруҳ – РА бўғим-висцерал шакли (n = 32)	57	89.1	7	10.9	26	81.3	5	15.6	1	3.1
Назорат гуруҳ (n = 109)	201	92.2	17	7.8	92	84.4	17	15.6	0	0.0

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, IL23R (11209026) ген рецепторлари полиморфизмининг мутант генотиби A/A кўпинча касалликнинг бўғим-висцерал шакли бўлган беморларда аниқланган. Бу улар ўртасида боғлиқлик мавжудлигини кўрсатиши мумкин A/A генотипининг ташилиши ва патологик жараённинг янада оғир шакли ривожланиши мумкин.

IL23R (11209026) ген рецепторлари полиморфизмини ўрганиш бўйича тадқиқотлар A аллелини ташишда РА билан оғриган беморларнинг бирлашган гуруҳида (14.1% га нисбатан 7.8%; $\chi^2=4.46$; P=0.04; OR=1.95; 95% CI: 1.05-3.62) ва РА бўғим шакли бўлган беморларнинг 1А кичик гуруҳида (15.5% га нисбатан 7.8%; $\chi^2=5.43$; P=0.02; OR=2.176; 95% CI: 1.131-4.185) статистик жиҳатдан муҳим фарқлар мавжудлигини кўрсатди. Бундан ташқари, биз РА билан оғриган беморларнинг умумий гуруҳида G/G генотипидан РА ривожланишига ҳимоя таъсирининг пасайишини аниқланди: (74.5% га нисбатан 84.4%; $\chi^2=3.22$; P=0.08; OR=0.54; 95% CI: 0.28-1.06) ва

1А кичик гуруҳ беморларида (71.6% га нисбатан 84.4%; $\chi^2=4.38$; $P=0.04$; $OR=0.466$; 95% CI: 0.228-0.953). Бундан ташқари, бу хусусиятлар беморларнинг умумий гуруҳидаги G/A генотиби ташувчиларда РА ривожланиш хавфининг ортиши тенденцияси билан бирга келди (22.7%га нисбатан 15.6%; $\chi^2=1.73$; $P=0.19$; $OR=1.58$; 95% CI: 0.798-3.145) ва 1 А кичик гуруҳида (25.7%га нисбатан 15.6%; $\chi^2=2.83$; $P=0.09$; $OR=1.87$; 95% CI: 0.902-3.876). Олинган натижалар А аллели ва G/A генотипини РА нинг бўғим шаклини ривожланиш эҳтимолини оширадиган молекуляр генетик белгилар сифатида кўриб чиқишга имкон беради.

Шундай қилиб, юқоридаги маълумотларни умумлаштириб, биз хулоса қилишимиз мумкинки, IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026) генларининг полиморф вариантларининг нохуш аллеллари ва гетерозиготали генотипларини ташиш РА билан оғриган беморларда касалликнинг патогенетик механизмларида иштирок этишини кўрсатади.

Диссертациянинг бешинчи бобида “Ревматоид артрит билан оғриган беморларда MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) И MTHFR (rs1801133) генлари полиморфизмларининг хусусиятлари ва уларнинг ревматоид артрит ривожланишидаги ҳиссаси” (MTR (rs1805087) фолат цикли, MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) ва MTHFR (rs1801133)) генларининг учраш хусусиятлари ва уларнинг РА ривожланишидаги иштироки даражаси натижалари келтирилган. Ўрганилаётган генларнинг кузатилган (Hobs) ва кутилган (Hexp) генотип частоталарининг тақсимланиши Харди-Вайнберг мувозанатига тўғри келди ($p>0.05$).

РА билан оғриган беморларнинг умумий гуруҳида MTR генининг rs1805087 (A2756G) полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантларини олиб ўтиш бўйича тадқиқотларимизда биз кичик Г аллелининг деярли 1,5 мартага (23.6% против 17.4%; $\chi^2=2.5$; $p=0.119$; $OR=1.462$; 95%CI: 0.913-2.341). кўпайишига мойиллигини кўрсатдик. Шу билан бирга, касалликнинг ривожланиш эҳтимоли ошишининг яна бир генетик белгиси A/G вариантынинг 1,4 барабар кўпайишига заиф мойиллик кузатилди (32.1% га нисбатан 25.7%; $\chi^2=1.068$; $p=0.302$; $OR=1.4$; 95%CI: 0.756-2.468) (7-жадвал).

7-жадвал

Ўрганилаётган гуруҳларда MTR генининг rs1805087 (A2756G) полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиши

Гуруҳ	n	Аллеллар сони				Генотиплар тақсимланиш сони					
		А		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
РА билан беморлар умумий гуруҳи	106	162	76,4	50	23,6	64	60,4	34	32,1	8	7,5
1А кичик гуруҳ	74	117	79,0	31	21,0	47	63,5	23	31,1	4	5,4
1В кичик гуруҳ	32	45	70,3	19	29,7	17	53,1	11	34,4	4	12,5

Назорат гуруҳ	109	180	82,6	38	17,4	76	69,7	28	25,7	5	4,6
---------------	-----	-----	------	----	------	----	------	----	------	---	-----

М

TR генининг rs1805087 (A2756G) полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари сонларини РА беморларининг 1А кичик гуруҳи ва назорат гуруҳлари ўртасида тақсимланишини таққослаб, биз статистик аҳамиятга эга эканлигини аниқлай олмадик, бу касалликнинг ривожланиши билан MTR генининг бу варианты орасида боғлиқлик йўқлигини кўрсатади. Шу билан бирга, РА беморларининг 1В кичик гуруҳи ва назорат гуруҳлари ўртасидаги қиёсий таҳлил натижалари кичик G аллелининг ташувчисига нисбатан сезиларли фарқ аниқланди, бу унинг назоратдаги улушидан 2,0 баравар кўп (29.7% га нисбатан 17.4%; $\chi^2=4.608$; $p=0.035$; OR=2.0; 95%CI: 1.062-3.766). Шу билан бирга, G/G мутант вариантыга келсак, РА нинг бўғим-висцерал шаклини ривожланиш эҳтимолини ошириш тенденцияси 3,0 бараварга (12.5% против 4.6%; $\chi^2=2.592$; $p=0.11$; OR=3.0; 95%CI: 0.79-11.2) қайд этилди. Кичкина G аллелига нисбатан аниқланган статистик жиҳатдан сезиларли фарқ ва РА нинг бўғим-висцерал шакли бўлган беморларда MTR генининг rs1805087 (A2756G) полиморфизмининг кичик G/G генотипига нисбатан ўсишга мойиллиги уларни касалликнинг ушбу шаклини ривожланиш хавфини оширадиган генетик маркерлар сифатида аниқлашга имкон беради.

MTRR (rs1801394) генининг полиморфизмини ўрганиш беморлар гуруҳида ҳам, таққослаш гуруҳида ҳам ХВМ учун генотип вариантларининг кутилган ва кузатилган частоталари ($p>0.05$) ўртасидаги фарқларнинг мослигини кўрсатди. Шу билан бирга, РА билан оғриган беморларнинг умумий гуруҳида ва касалликнинг артикуляр шакли бўлган беморларда ноқулай аллел (G) ва генотипларни (A/G и G/G) ташиш нисбатида назорат гуруҳлари билан солиштирганда сезиларли даражада фарқлар йўқ ($\chi^2<3.84$; $P>0.05$). Шу билан бирга, бўғим-висцерал РА бўлган беморларда A/G генотипининг пайдо бўлишининг 1,6 баравар кўпайиши тенденцияси кузатилди ($\chi^2=1.3$; $P=0.262$; OR=1.6; 95% CI: 0.716-3.504). Эҳтимол, текширилган РАни кўпроқ қамраб олган ҳолда, касалликнинг бўғим-висцерал шаклининг ривожланиши билан ишончли боғлиқликни ўрнатиш мумкин.

Олинган натижаларни ҳисобга олган ҳолда, MTRR (rs1801394) ген полиморфизми РА ривожланишининг эҳтимолий хавфини оширадиган мустақил генетик маркер эканлигини таъкидлай олмаймиз.

РА билан оғриган беморларнинг умумий гуруҳида ва қиёсий назорат гуруҳида MTHFR (A1298C) генининг rs1801131 полиморфизмини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотлар беморларда A/A генотипининг частотасининг ортиши тенденциясини кўрсатди (58.5% против 51.4%; $\chi^2=1.098$; $p=0.296$; OR=1.334; 95% CI: 0.778-2.287), бу касалликнинг ривожланиш хавфи билан боғлиқ ҳолда ушбу генотипнинг ҳимоя таъсирининг ошишини исботлайди. Бу фарқ РА бўғим шакли билан оғриган беморларда A / A генотипи улушининг ортиши туфайли қайд этилган (60.8% против 51.4%; $\chi^2=1.586$; $P=0.210$; OR=1.469; 95% CI: 0.807-2.673). Шу сабабли, аниқланган фарқ касалликнинг бўғим шаклининг ривожланишига нисбатан генотипнинг ушбу вариантынинг ҳимоя таъсири мавжудлигини аниқ

исботлайди, бу кўшимча равишда 1А кичик гуруҳидаги беморлар орасида нохуш А/С генотипининг пасайиши тенденцияси билан тасдиқланган (31.1% против 42.2%; $\chi^2=2.321$; $P=0.136$; $OR=0.618$; 95% CI: 0.333-1.148). Аксинча, бўғим-висцерал зарарланишлари бўлган кичик гуруҳда МТНFR (A1298C) гени rs1801131 полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини тақсимлашнинг ўхшаш хусусиятлари аниқланмади.

Худди шундай, иккала РА кичик гуруҳидаги беморлар ва таққослаш гуруҳидаги МТНFR (C677T) гени rs1801133 полиморфизмининг аллеллари ва генотиплари частотасида сезиларли фарқларнинг йўқлиги ҳам ўрганилаётган полиморфизмининг ортиб бориши РА ривожланиш эҳтимоли билан боғлиқлиги йўқлигини исботлайди.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотлар кичик аллел G ва MTR (A2756G) генининг rs1805087 полиморфизмининг G/G генотипи ташувчилари орасида бўғим-висцерал РА ривожланиш хавфи юқори бўлган гуруҳларни аниқлашга имкон беради.

Диссертациянинг олтинчи бобида «Клиник ва лаборатория ўзгаришларини ҳисобга олган ҳолда ревматоид артритли беморларда метотрексат терапиясининг самарадорлигини баҳолаш ва унинг цитокин генлари ва фолат циклининг полиморф вариантлари билан боғлиқлигини таҳлил қилиш»да ўрганилаётган генларнинг полиморф вариантларининг ноқулай генотипларининг РА нинг оғирлиги ва метотрексат билан давом этаётган терапия самарадорлиги ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш натижалари кўриб чиқилган.

Терапия тугагандан сўнг, биз РА беморларининг текширилган гуруҳларидаги клиник ва лаборатория ўзгаришларини яна бир бор баҳоладик. Шундай қилиб, 2-гуруҳнинг А ва В кичик гуруҳларида терапиядан сўнг ВАШ бўйича оғриқ даражаси сезиларли даражада 1,71 ва 2,6 марта, оғриқли бўғинлар сони 2,0 ва 2,31 марта, шишган бўғинлар сони 2,0 ва 2,48 марта, бўғимларнинг эрталабки қарахтлигининг давомийлиги мос равишда 1,96 ва 2,54 марта камайди, Шу билан бирга, 3-гуруҳда А ва В кичик гуруҳларида терапияга қараб, ВАШ бўйича оғриқ даражаси 1,3 ва 1,61 марта, оғриқли бўғинлар сони 1,4 ва 1,6 марта, шишган бўғинлар сони 1,4 ва 1,62 марта, бўғимларнинг эрталабки қарахтликнинг давомийлиги мос равишда 1,83 ва 2,13 марта камайган.

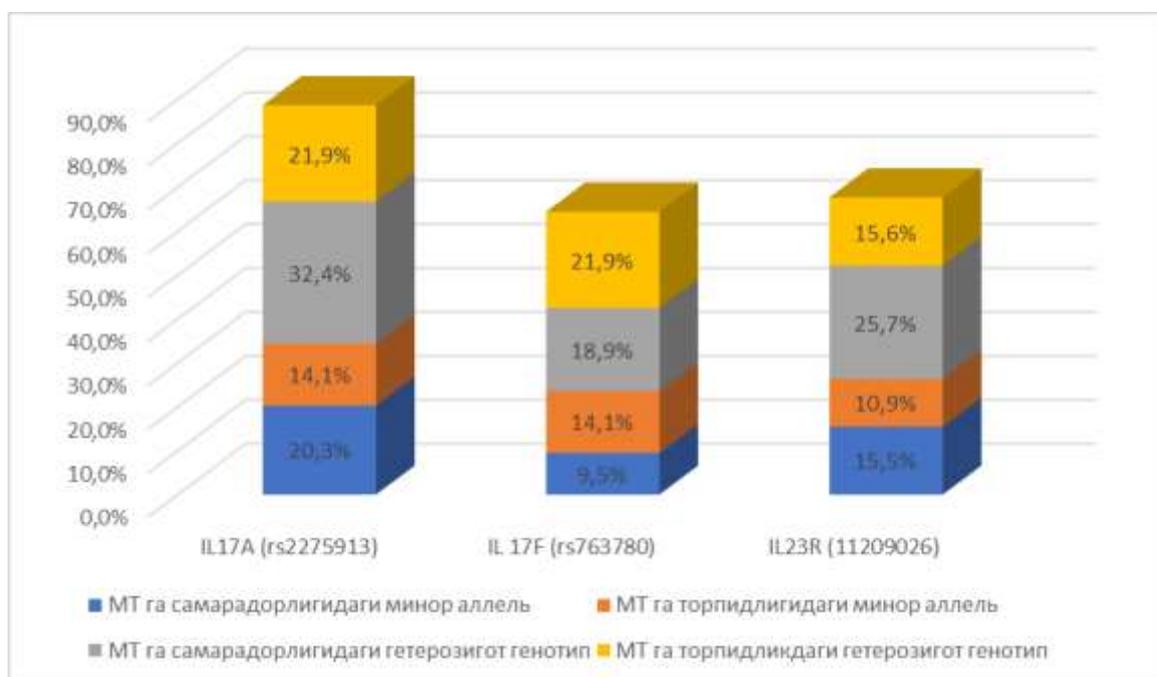
Терапияга қараб, беморларнинг ўрганилаётган гуруҳларида ўртача ЭЧТ ва DAS28 қийматлари асосида РА фаоллигини баҳолаш В кичик гуруҳидаги беморлар орасида энг яхши динамикани аниқладик. Шундай қилиб, 2-гуруҳнинг А ва В кичик гуруҳларида ўртача ЭЧТ 1,5 ва 1,63 марта, DAS28 қиймати эса 1,2 ва 1,42 марта камайди. 3-гуруҳда ушбу кўрсаткичларнинг қийматлари, ўтказилган даволанишга мувофиқ, мос равишда 1,5 ва 1,7 марта, шунингдек, 1,33 ва 1,54 марта камайган.

Худди шундай динамика темир метаболизмининг умумий қон таҳлили кўрсаткичларига нисбатан қайд этилган. Хусусан, кўрсаткичлар орасида нормал қийматларга максимал яқинлашиш касалликнинг ҳам бўғим, ҳам бўғим-висцерал шакллари бўлган беморларнинг кичик гуруҳларида

кузатилди. Бундан ташқари, биокимёвий кўрсаткичлар орасида СРО даражаси 2 ва 3 гуруҳлардаги беморларнинг А ва В кичик гуруҳларида мос равишда 1,1 ва 1,28 марта, шунингдек, 1,15 ва 1,25 марта камайган.

Тақдим этилган клиник ва лаборатор тадқиқотлари натижалари иккала гуруҳдаги беморларнинг А кичик гуруҳларида метотрексат билан даволашда торпидлик ривожланишини кўрсатади.

Метотрексатга торпидликнинг ривожланиши препаратнинг таъсир механизмига генетик белгиларнинг таъсири билан изоҳланади. Хусусан, яллиғланишга қарши цитокин генларининг метотрексат терапияси самарадорлигига таъсирини баҳолашда, IL17A (rs2275913) генининг полиморфизмига кўра, аллел А нинг ҳимоя ролини 1,6 бараварга ва G/A генотипини 1,7 бараварга пасайтириш тенденцияси, G/A генотипи метотрексат билан терапия самарадорлигига нисбатан IL23R (11209026) ген полиморфизми вариантыдан 1,9 баравар кўп (1-расм ва 8-жадвал).



1-расм. IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780) ва IL23R (11209026) генетик полиморфизмларининг РА билан оғриган беморларда метотрексат терапиясининг самарадорлиги билан ўзаро боғлиқлиги.

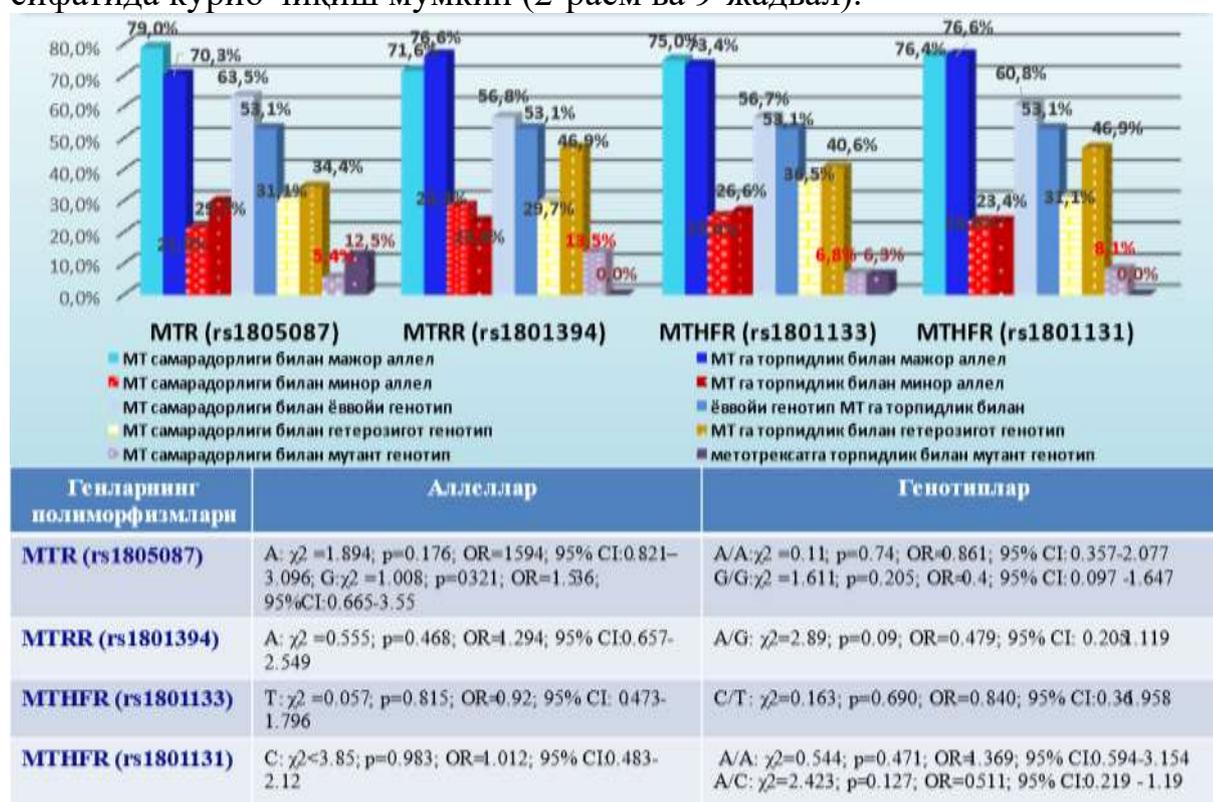
8-жадвал

Ревматоидли артрит билан оғриган беморларда IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780) ва IL23R (11209026) генетик полиморфизмларининг метотрексат терапиясининг самарадорлиги билан боғлиқлигининг таҳлили

Генлар полиморфизми	Аллеллар	Генотиплар
IL17A (rs2275913)	A: $\chi^2 = 1.147$; $p=0.287$; OR=1.554; 95% CI: 0.694 - 3.482	G/A: $\chi^2 = 1.203$; $p=0.277$; OR=1.714; 95% CI: 0.654 - 4.489

IL 17F (rs763780)	A: $\chi^2 = 0.979$; p=0.331; OR=0.638; 95% CI: 0.262 - 1.554	G/A: $\chi^2 = 0.123$; p=0.730; OR=0.833; 95% CI: 0.3 - 2.313
IL23R (11209026)	G: $\chi^2 = 0.78$; p=0.40; OR=1.498; 95% CI: 0.611 - 3.675	G/A: $\chi^2 = 1.29$; p=0.26; OR=1.865; 95% CI

Фолат цикли генларининг метотрексат терапияси самарадорлигига таъсирини баҳолашда MTR (rs1805087) ген вариантынинг мутант G/G генотиби, MTRR (rs1801394) ген варианты гетерозиготли A/G генотипининг роли бўйича аниқ тенденция, шунингдек MTHFR (rs1801131) ген вариантынинг A/C генотиби метотрексат терапиясининг нисбатан паст самарадорлиги аниқланган. Шунинг учун бу маркерларни РА билан оғриган беморларда метотрексат терапиясига торпидликнинг генетик прогнози сифатида кўриб чиқиш мумкин (2-расм ва 9-жадвал).



2-расм. РА билан оғриган беморларда ирсий полиморфизмларнинг метотрексат терапиясининг самарадорлиги билан боғлиқлиги

9-жадвал

MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) и MTHFR (rs1801133) фолат цикли генлари генетик полиморфизмларининг РА билан оғриган беморларда метотрексат терапиясининг самарадорлиги билан боғлиқлиги таҳлили

Генлар полиморфизми	Алеллар	Генотиплар
MTR (rs1805087)	A: $\chi^2 = 1.894$; p=0.176; OR=1.594; 95% CI: 0.821-3.096;	A/A: $\chi^2 = 0.11$; p=0.74; OR=0.861; 95% CI: 0.357-2.077;

	G: $\chi^2 = 1.008$; $p = 0.321$; OR=1.536; 95% CI: 0.665- 3.55	G/G: $\chi^2 = 1.611$; $p = 0.205$; OR=0.4; 95% CI: 0.097 - 1.647
MTRR (rs1801394)	A: $\chi^2 = 0.555$; $p = 0.468$; OR=1.294; 95% CI: 0.657- 2.549	A/G: $\chi^2 = 2.89$; $p = 0.09$; OR=0.479; 95% CI: 0.205- 1.119
MTHFR (rs1801133)	T: $\chi^2 = 0.057$; $p = 0.815$; OR=0.92; 95% CI: 0.473- 1.796	C/T: $\chi^2 = 0.163$; $p = 0.690$; OR=0.840; 95% CI: 0.36- 1.958

Шундай қилиб, муҳокамани яқунлаб, РА нинг клиник шаклига қараб клиник ва инструментал, лаборатор ва молекуляр генетик кўрсаткичларни ўрганиш патогенетик асос бўлиб хизмат қилувчи патологик жараёнларнинг оғирлигини англашда, касалликнинг ривожланиши ва оғирлигини ошириш хавфи эҳтимолини башорат қилиш мезонларини такомиллаштириш учун муҳим ролини кўрсатди, деган хулосага келиш мумкин. Бундан ташқари, ўрганилган клиник ва лаборатор кўрсаткичлар, шунингдек, метотрексат терапияси самарадорлигининг прогностик белгилари бўлган цитокинлар ва фолат цикли генларининг генетик полиморфизмлари индивидуал терапевтик стратегияларни мақсадли режалаштириш имконини беради.

Хулоса

«Ревматоид артрит билан касалланган беморларда иммуногенетик маркерларни ҳисобга олган ҳолда ташхислаш ва даволашни муқобиллаштириш» мавзусидаги докторлик диссертацияси (ДСс) бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари асосида қуйидаги хулосалар чиқарилди:

1. Ўтказилган тадқиқотлар мажмуаси ирсий омилларнинг ревматоид артрит ва унинг клиник шакллари ривожланишининг предиктори сифатида муҳим ролини аниқлашга имкон берди.

2. РА нинг турли шакллари ривожланиш хавфи ва ИЛ17А (rs2275913), ИЛ17F (rs 763780) ва ИЛ23R (11209026) цитокин генларининг функционал ноҳуш генотипик вариантларини ташувчилик ўртасида сезиларли боғлиқлик аниқланди, бу навбатида аутоиммун жараёнларнинг этиопатогенезида ушбу цитокин генлари оқсил маҳсулотларининг алоҳида роли концепцияга мос келади.

3. ИЛ17А цитокин генининг функционал ноҳуш аллел вариантини ташувчилик РА нинг бўғим шаклини ривожланиш хавфини 2 марта оширади (OR =2,0; $\chi^2=5,3$; $p = 0,02$). ИЛ17F (OR =2,6; $\chi^2=4,5$; $p = 0,04$) ва ИЛ23R (OR =1,9; $\chi^2=4,6$; $p = 0,04$) генларининг ноҳуш аллел вариантлари мос равишда 2,6 ва 2,0 марта РА нинг бўғим-висцерал шаклини ривожланиш хавфини оширади.

4. MTRR (Ile22Met), MTHFR (C677T) ва MTHFR (A1298C) фолат метаболизм генларининг аллел ва генотипик вариантларининг частота тақсимоотида РА ва назорат гуруҳидаги беморларда ($p > 0,05$) сезиларли фарқ аниқланмади, ушбу генларнинг РА этиопатогенезида мустақил учраши аҳамиятга эга эмас. Шу билан бирга, фолат метаболизмини бошқарилишида

хам иштирок этадиган MTR (rs1805087) генининг полиморфизмининг 2756G ноҳуш аллел вариантыни ташувчилиги РА нинг ривожланиш хавфини 2 баравардан кўпроқ оширади (OR =2,0; χ^2 =4,6; p=0,03).

5. ИЛ17А (rs 2275913), ИЛ17F (rs 763780), ИЛ23R (11209026) ва МТR (rs 1805087) генларининг функционал жиҳатдан ижобий генотипик вариантлари РА нинг ривожланиш хавфини камайтиради ва ушбу патологиянинг ривожланишига қарши протектив хусусиятининг маркёри ҳисобланади.

6. РА нинг бўғим шакли билан беморларда ноҳуш генотипларнинг ташувчилари орасида ИЛ17А (rs 2275913) генининг полиморфизмига кўра касалликнинг давомийлигини ошириш тенденцияси мавжуд. ИЛ17А (rs 2275913) ва ИЛ-17F (rs 763780) генлари вариантларига кўра БФЕ 3 даражаси ривожланиши хавфи мавжуд. Ушбу ўрганилган ген вариантлари РА нинг бўғим-висцерал шаклида боғлиқлик аниқланмади.

7. ИЛ17А генининг А аллели ва G/A генотиби (rs 2275913), ИЛ23R генининг G/A генотиби (11209026) частотасининг пасайиши ва аксинча, МТR (rs1805087) генининг G/G мутант генотиби, МТR R (rs 1801394) генининг A/G гетерозигот генотиби ва МТНFR (rs 1801131) генининг A/C генотипининг ортиши Ўзбекистонда РА билан оғриган беморларда метотрексат билан даволанганда торпидлик шаклланиши кузатилди.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ЭШМУРЗАЕВА АИДА АБДИГАНИЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С УЧЁТОМ
ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ -2021

Тема диссертации докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2020.3.DSc/Tib460.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб- странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziynet.uz.

Научный консультант:

Каримов Маъруф Шакирович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ахмедов Халмурод Саъдуллаевич
доктор медицинских наук, доцент

Собиров Максуд Атабаевич
доктор медицинских наук, профессор

Алиахунова Мавжуда Юсуповна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита состоится « ____ » _____ 2022 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109. г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

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

А. Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

Учёный секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор
медицинских наук, доцент

А. Л. Аляви

Председатель научного семинара при
разовом научном совете по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских
наук, профессор, академик АН РУз

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Среди системных аутоиммунных заболеваний человека, характеризующихся обширной распространенностью и разнообразием фенотипических проявлений, внимание современных исследователей задействовано на проблеме ревматоидного артрита (РА)⁵. Взаимодействие факторов внешней и внутренней среды, генетически детерминированных и приобретенных дефектов иммунорегуляции обуславливает сложность механизмов развития РА, а также его выраженный клинический полиморфизм. По данным Всемирной организации здравоохранения «...ревматоидный артрит встречается у 0,8-2% взрослого населения (до 5% среди женщин), составляя 10% встречаемости среди суставных заболеваний и 0,02% как годовое количество новых случаев заболевания...» Патология, начинаясь с воспаления суставов, может распространяться на все системы и органы, приводя, в итоге, к тяжелым осложнениям из-за нарушения функции поврежденного органа, ранней инвалидности и смертности пациента. Поэтому медицинская и социальная значимость заболевания является не только широко распространенной, но и серьезной проблемой, требующей решения в медицине, которая определяется экономическим ущербом из-за высокого риска заболевания, приводящего к быстрой инвалидности.

В мире проводятся ряд научных исследований направленных на изучение патогенетической значимости иммуногенетических маркеров развития РА. В связи с этим у больных с РА анализ распределения аллелей и генотипических форм генов IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026), MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) и MTHFR (rs1801133) позволил оценить значимость иммуногенетических факторов в формировании тяжести течения, их связи с выраженностью клинических и биохимических проявлений этих заболеваний, проведение сравнительного анализа в зависимости от активности их генов является важным пунктом для эффективности лечения. В то же время особое значение имеет определение наличия значимых связей между клиническими, биохимическими и иммуногенетическими проявлениями РА, а также анализ и оценка эффективных методов лечения с учетом иммуногенетических особенностей заболевания.

В нашей стране в соответствии с требованиями международных стандартов для развития медицинской сферы, поставлен ряд задач по предупреждению и снижению осложнений РА, предотвращению распространения различных системных заболеваний с неизвестной этиологией, посредством иммунологической и молекулярно-генетической диагностики. «... повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, создание эффективных

⁵ Ding J., Orozco G. Identification of rheumatoid arthritis causal genes using functional genomics//Scandinavian Journal of Immunology. 2019. T. 89. № 5. pp. e12753.

моделей патронажной службы и диспансеризации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, а также поддержка здорового образа жизни... »⁶ внесены такие виды задач. Реализация этих задач позволяет снизить частоту встречаемости ревматологических заболеваний среди населения за счет совершенствования использования современных технологий при оказании медицинских услуг в диагностике и лечении, снижение показателей смертности, возникающих в результате осложнений заболевания.

Данное диссертационное исследование, в определенной степени, способствует реализации задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП за №4947 «О Стратегии действий развития Республики Узбекистан», от 16 марта 2017 года УП за №4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию неотложной медицинской помощи», от 7 декабря 2019 года УП за №5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», в Постановления Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года за №3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годы», от 4 апреля 2017 года ПП за №2866 «О мерах по улучшению онкологической помощи и дальнейшему развитию онкологических услуг населению Республики Узбекистан в 2017–2021 г.г.» задач, отмеченных в других нормативно-правовых документах республики, которые касаются деятельности в выбранном направлении.

Актуальность исследования для приоритетных направлений развития науки и технологий Республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии приоритетного направления науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁷. Научные исследования, направленные на оценку клинико-биохимических и иммуногенетических особенностей РА, проводятся в ведущих исследовательских центрах и университетах мира, в том числе University of Virginia, University of Pittsburgh (США), Goethe-University (Германия), University of California, University of Texas, University of British Columbia (Канада), University of Arkansas, Newcastle University (Великобритания), University of São Paulo (Бразилия), University of Oslo (Норвегия), Guangzhou Hoffmann Institute of Immunology, Peking University (Китай), Seoul National University (Корея), в Ташкентской медицинской академии (Узбекистан).

⁶ Указ Президента Республики Узбекистан за № УП 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

⁷ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: www.goethe-university-frankfurt.de, www.utexas.edu, ubc.ca, www.berkeley.edu, www.uark.edu, www.virginia.edu, www.pitt.edu, www.ncl.ac.uk, www.uio.no/english, www.useoul.edu, www.pkuf.org, www.gematologiya.uz и на основе других источников.

Ведутся научные исследования по проблемам поиска высокоэффективных ранних клинико-лабораторных и иммуногенетических критериев диагностики ревматоидного артрита, включая такие важные показатели как антитела к цитрулированным пептидам (АЦЦП) и полиморфные гены цитокинов у пациентов с ревматологическими заболеваниями (University of Texas, США); вместе с общепринятыми диагностическими методами заболевания обоснована необходимость применения иммуно-генетических исследований (Goethe-University, Германия); в частности, доказано значение цитокинов в раннем определении и прогнозировании ревматоидного артрита (Newcastle University, Великобритания); обоснован вклад полиморфных генов цикла фолатов при заболевании (Peking University, Китай; University of Virginia University of Pittsburgh, США); доказана эффективность лечения метотрексатом в зависимости от иммуно-генетических особенностей ревматоидного артрита (Ташкентская медицинская академия, Узбекистан).

В этом плане специалисты во всем мире при терапии заболевания отдают предпочтение использованию метотрексата в связи с его относительной дешевизной, безопасностью и эффективностью (University of Virginia University of Pittsburgh, США; University of Oslo, Норвегия) Однако, по данным крупных исследований среди пациентов получаемых метотрексат ремиссия РА наблюдается только в 60-70% случаях, рядом других исследований показано, что при применении метотрексата в 30-40% случаях развивается к нему резистентность (Newcastle University, Великобритания; University of São Paulo, Бразилия). При этом, сохранение активности заболевания у 1/3 пациентов исследователями связывается именно с низкой чувствительностью к метотрексату, которая определяется индивидуальностью больного, в основе которой лежит воздействие генетических факторов (фармакогенетические маркеры) (Peking University, Китай, Seoul National University, Корея).

В мире проводится ряд исследований по оптимизации диагностики и лечения ревматоидного артрита, включая такие исследования по приоритетным направлениям как обоснование прогностических маркеров развития тяжелого клинического течения ревматоидного артрита; обоснование особенностей распространенности вариантов генов IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026), MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) и MTHFR (rs1801133) у больных ревматоидным артритом; обоснование возможной связи между клинико-лабораторными, генотипическими проявлениями и эффективностью лечения у пациентов ревматоидным артритом.

Степень изученности проблемы. Определение патогенетических механизмов формирования и развития ревматоидного является является одним из приоритетных направлений в ряде крупных научно-исследовательских центрах мира (Мальшева И.Е., Топчиева Л.В., Балан О.В., Марусенко И.М., Барышева О.Ю., Курбатова И.В. Анализ ассоциации полиморфизма -238g>a гена TNF с риском развития ревматоидного артрита у

русского населения Республики Карелия, 2018; Das S, Baruah C, Saikia AK, Bose S. Associative role of HLA-DRB1 SNP genotypes as risk factors for susceptibility and severity of rheumatoid arthritis: A North-east Indian population-based study, 2018; Ding J., Orozco G. Identification of rheumatoid arthritis causal genes using functional genomics, 2019). Известно, что в развитии ревматоидного артрита особое значение отводится, во – первых, особенностям индивида и предрасположенности организма, во – вторых, влиянию иммунологических (АЦЦП, ревмофактор (РФ) и генетических факторов, активность воздействия которых является ведущим звеном в инициации заболевания (Jahid M, Rehan-Ul-Haq, Avasthi R, Ahmed RS. Interleukin10-1082 A/G polymorphism: Allele frequency, correlation with disease markers, messenger RNA and serum levels in North Indian rheumatoid arthritis patients, 2018). Более того, за последние годы результаты крупных исследований показали вклад иммунно-генетических факторов в механизмы начала ревматоидного артрита (Lewis MJ, Barnes MR, Blighe K. et al. Molecular Portraits of Early Rheumatoid Arthritis Identify Clinical and Treatment Response Phenotypes, 2019).

Оценка роли иммуногенетических факторов в генезе развития ревматоидного артрита представляется одним из наиболее перспективных направлений современной ревматологии. Будучи многофакторной патологией, в патогенезе РА доказано воздействие окружающих внешних факторов и различных модификаций генов-регуляторов иммунного ответа и цикла фолатов. В этом плане, на сегодня существуют достоверные результаты исследований, доказывающие взаимное влияние генов цитокинов, участвующих в регуляции иммунного ответа при ревматоидном артрит⁸. Между тем, результаты исследований по оценке иммуногенетических механизмов инициации РА, сравнительной оценке эффективности проводимого лечения с учетом иммуногенетических особенностей заболевания не имеют однозначных выводов, поэтому дополнительные исследования в этом направлении необходимы и актуальны.

В литературе, опубликованной в Узбекистане за последние годы, сообщается о проведении ряда научных исследований по РА. В основном они показывают некоторые аспекты течения болезни. К ним относятся: роль генетических фенотипов гаптоглобина в течении РА и эффективность лечения (Шодидулова Г.З., 2010); специфическое течение ревматоидного артрита под влиянием внешних климатических и экологических факторов (Ахмедов Х.С., 2017); патогенетические проблемы развития гастро-нефропатии при лечении РА (Усманова Ш.Е., 2018); роль полиморфизма гена MDR1 в конкретном клиническом течении и эффективности лечения ревматоидного артрита (Абдурахманова Н.М., 2019). Однако, анализ вышеуказанной литературы позволяет предположить, что роль

⁸ Agonia, I., Couras, J., Cunha, A., Andrade, A. J., Macedo, J., & Sou-sa-Pinto, B. (2020). IL-17, IL-21 and IL-22 polymorphisms in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*, 125, 154813. doi:10.1016/j.cyto.2019.154813.

полиморфных генов цитокинов IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026)) и фолатного цикла (MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) и MTHFR (rs1801133) в тяжести клинического течения и прогноза РА не изучена; корреляция полиморфных генов цитокинов IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026)) и фолатного цикла (MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) и MTHFR (rs1801133) с рентгенологической стадией, уровнем активности DAS28 и их прогностическая значимость не определена; эффективность проводимой терапии метотрексатом при РА в зависимости от носительства аллельных и генотипических вариантов полиморфных генов цитокинов IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026)) и фолатного цикла (MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) и MTHFR (rs1801133) остается не изученной.

Расширение инновационных стратегий и внедрение высоких технологий в нашей Республике позволяют направленно подойти к разработке основ доказательной медицины, включающих в себя такие важные аспекты, как механизмы формирования, разработка эффективных методов диагностики, прогнозирование тяжести течения и рисков развития осложнений РА.

Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № 011800229 по теме «Разработка новых методов повышения эффективности диагностики, профилактики и лечения внутренних болезней» (2019-2022гг).

Цель исследования: Оценить тяжесть клинического течения ревматоидного артрита на основе клинико-инструментальных, иммунно-генетических исследований, усовершенствовать методологические подходы к его диагностике, прогнозированию развития и лечению.

Задачи исследования:

провести комплексный анализ клинико-инструментальных и лабораторных данных у больных ревматоидным артритом;

провести молекулярно-генетический анализ полиморфных вариантов генов провоспалительных цитокинов IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026)) и фолатного цикла (MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) и MTHFR (rs1801133)) с оценкой характера распределения частот их аллельных и генотипических вариантов при ревматоидном артрите;

определить вклад исследованных генетических маркеров в механизм формирования и вероятный риск развития ревматоидного артрита;

выявить наличие особенностей аллельных и генотипических вариантов исследованных генов и оценить их значимость в клиническом течении у больных ревматоидным артритом в зависимости от формы заболевания;

провести сравнительный анализ частот встречаемости аллелей и генотипов вариантов генов IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R

(11209026), MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) и MTHFR (rs1801133) среди пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от ответа на проводимую терапию метотрексатом;

усовершенствовать критерии ранней диагностически и прогноза риска развития ревматоидного артрита с учётом генетических маркёров, оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия у больных ревматоидным артритом.

Объектом исследования явились 200 неродственных больных ревматоидным артритом, находившихся под наблюдением и на лечении в многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии в период с 2018 по 2020 годы, из которых 147 больных составили лица с суставной формой и 53 – с суставно-висцеральной формой ревматоидного артрита. В контрольную группу вошли условно-здоровые неродственные лица (n=109).

Предметом исследования явились данные обследования больных и условно-здоровых лиц: периферическая кровь с подсчетом форменных элементов, венозная кровь для определения показателей биохимического анализа крови: общий белок, печеночные ферменты, показатели обмена азота, С-реактивный белок, ревматоидный фактор (РФ); иммунологический показатель антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП); результаты исследования особенностей распространения полиморфных вариантов генов IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026), MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) и MTHFR (rs1801133) с помощью метода стандартной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Методы исследования. В ходе исследования использовались клинические, биохимические, молекулярно-генетические, радиологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана достоверная связь с полиморфизмом генов IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026), и генов фолатного цикла MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs111) и клиническими, лабораторными и инструментальными показателями у больных ревматоидном артритом;

впервые изучены распространенность аллельных и генотипических вариантов изучаемых генов основана на их диагностической ценности как прогностических критериев течения и развития ревматоидного артрита;

установлена достоверная значимость полиморфных вариантов генов IL17A (rs2275913), IL17F (rs763780), IL23R (11209026) в повышении риска развития суставной формы ревматоидного артрита;

установлена достоверная значимость полиморфных вариантов генов IL-17F (rs763780), MTR (rs1805087) и MTRR (rs1801394) в повышении риска развития суставно-висцеральной формы ревматоидного артрита;

впервые доказано развитие торпидности к терапии метотрексатом у пациентов РА при снижении частоты носительства аллеля А и генотипа G/A гена IL17A (rs2275913), генотипа G/A гена IL23R (11209026), и, напротив,

при увеличении частоты мутантного генотипа G/G гена MTR (rs1805087), генотипа A/G гена MTRR (rs1801394), генотипа A/C гена MTHFR (rs1801131);

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

в комплекс стандартных диагностических методов для ранней диагностики ревматоидного артрита предложено включить исследование полиморфных вариантов генов IL17A (rs2275913), IL17F (rs763780), IL23R (11209026), MTR (rs1805087) и MTRR (rs1801394) с их основными рентгенологическими стадиями позволило разработать прогностические критерии развития патологических изменений и системных нарушений в суставах, которые связаны с уровнями активности DAS 28 и клиническими формами.

исследования генов противовоспалительных цитокинов (IL17A (rs2275913) и IL23R (11209026)) и цикла фолатов (MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394) и MTHFR (rs1801131)) служат важными генетическими маркерами прогнозирования ответа на проводимую терапию метотрексатом при ревматоидном артрите;

проведенные исследования позволяют прогнозировать течение патологического процесса и подбирать адекватные терапевтические программы, которые позволяют избежать пациентам с иммуногенетическими признаками неблагоприятного прогноза заведомо неэффективной терапии и проводить индивидуализированное назначение пациентам препаратов высокой эффективности;

выделены критерии и разработан комплексный подход прогноза развития и тяжести течения ревматоидного артрита на доклиническом этапе, что позволяет выбрать целенаправленный эффективный метод терапии.

Достоверность результатов исследований обосновывается правильностью использованного в работе теоретического подхода, применением адекватных и высокоспецифичных современных взаимодополняющих клинических, лабораторных, иммуногенетических методов исследования ревматоидного артрита, достаточным числом пациентов и точностью результатов проведенных анализов, подвергнутых статистической обработке, рациональной оценкой и сопоставлением полученных результатов с международными и местными исследованиями, одобрением выводов, полученных результатов уполномоченных структур.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость работы заключается в том, что выявлены особенности клиническо-инструментальных и лабораторных проявлений у пациентов ревматоидным артритом. В частности, для ранней диагностики и прогнозирования тяжелого течения ревматоидного артрита в качестве предикторов определено значение наследственной предрасположенности, курения, наличие очагов воспаления, анемии, выявление РФ и АЦЦП.

Изучена и оценена роль иммуногенетических факторов в развитии и течении ревматоидного артрита. Впервые в Узбекистане определены частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов полиморфных вариантов генов

IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026), MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) и MTHFR (rs1801133) у больных ревматоидным артритом. По результатам исследования установлены генетические маркеры, повышающие риск развития заболевания.

Установлена роль генетического фактора в прогнозировании риска развития ревматоидного артрита и эффективность проводимой терапии метотрексатом при ревматоидном артрите.

Практическая значимость исследования заключается в том, что доказана и обоснована необходимость исследования генов IL17A (rs2275913), IL17F (rs763780), IL23R (11209026) и MTR (rs1805087) у больных с ревматоидным артритом ввиду их вовлеченности в генез заболевания. Усовершенствованы в диагностические и прогностические подходы в определении риска развития, а также лечебно-профилактические мероприятия на основе комплексного обследования больных ревматоидным артритом с учетом иммуногенетических маркеров.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по изучению клинико-биохимических и иммуногенетических особенностей ревматоидного артрита:

Утверждена методическая рекомендация «Диагностическая значимость генетических маркеров фолатного метаболизма (MTHFR (rs1801131) И MTHFR (rs1801133)) при ревматоидном артрите» разработанная на основе полученных научных результатов диагностическая значимость генетических маркеров фолатного метаболизма (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/883 от 12 октября 2021 г.). Данные рекомендации предоставляют возможность обоснования эффективности проводимого лечения при ревматоидном артрите на основе иммуно-генетических особенностей заболевания.

Утверждена методическая рекомендация «Способ молекулярно-генетической оценки риска формирования и тяжести клинического течения ревматоидного артрита» разработанная на основе полученных научных результатов молекулярно-генетической оценки риска формирования и тяжести клинического течения ревматоидного артрита (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/884 от 12 октября 2021 г.). Данные рекомендации предоставляют возможность обоснования эффективности проводимого лечения при ревматоидном артрите на основе иммуно-генетических особенностей заболевания.

Утверждена методическая рекомендация «Способ раннего прогнозирования развития ревматоидного артрита на основе исследования полиморфных вариантов генов противовоспалительных цитокинов IL17A (rs2275913) И IL-17F (rs763780)» разработанная на основе полученных научных результатов раннего прогнозирования развития ревматоидного артрита на основе исследования полиморфных вариантов генов противовоспалительных цитокинов (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/885 от 12 октября 2021 г.) Данные рекомендации на основе иммуногенетических методов позволяют

определить способы дифференциальной профилактики тяжелого течения ревматоидного артрита;

Научные результаты по клинико-биохимическим и иммуногенетическим особенностям ревматоидного артрита внедрены в медицинскую практику, в том числе в клиническую практику многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии, РСНМП центра терапии и медицинской реабилитации, многопрофильного медицинского центра Ташкентской области и городской клинической больницы №3 (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 12 ноября 2021 года за №8 н-з/428). Внедрение полученных результатов в практику позволило улучшить качество предиктивной диагностики, прогнозирование риска развития, тяжести течения ревматоидного артрита, тем самым повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни больных с этим заболеванием.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научных конференциях, в том числе 4 зарубежных и 2 республиканских научно-практических конференциях с международным участием.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 12 статей, в том числе 6 в республиканских и 6 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации доктора наук (DSc).

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **Введении** обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, излагается научная новизна и практические результаты работы, раскрываются научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Особенности распространенности, факторы развития, патогенез, роль генетических факторов в диагностике и эффективности лечения ревматоидного артрита»** приведены современные представления о распространенности, этиологических факторах развития РА, патогенетических механизмах формирования заболевания. Более того, подробно представлен вклад генов цитокинов и цикла фолатов в начале и тяжести течения РА. Между тем, показано, что результаты имеющихся исследований по оценке степени участия и вклада генетических факторов в генез РА имеют неоднозначный характер. В этой связи, важность и необходимость комплексной оценки

участия клинико-лабораторных и иммунно-генетических факторов, поиск генетических предикторов развития и эффективности терапии метотрексатом РА очевидна. Разработан индивидуальный подход к научному решению этой сложной проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы определения развития, тяжести течения и оценки эффективности лечения ревматоидного артрита»**, описана клиническая характеристика больных, составивших материал исследования, подробно приведены сведения о клинико-инструментальных, лабораторных и иммунно-генетических методах, использованных в настоящей работе. Проведено обследование 200 пациентов с РА: с суставной формой (n=147) и суставно-висцеральной формой (n=53), находившихся на наблюдении и лечении в 3 клинике Ташкентской медицинской академии в период с 2018 по 2021 гг. Диагностика заболевания проводилась согласно критериям ACR/EULAR (2010). Возрастной диапазон пациентов РА находился в пределах 19 до 78 лет (медиана возраста 52,9±3,6 лет). В качестве контроля включено 109 условно-здоровы донора без аутоиммунных и воспалительных заболеваний не имевшие процентные расхождения по возрасту и гендерной принадлежности по отношению группе пациентов РА.

Методы исследования включали проведение клинических, инструментальных, лабораторных, иммунологических, молекулярно-генетических и статистических методов.

Клинические исследования заключались в детализации жалоб, анамнестических данных и общем врачебном осмотре. В перечень инструментальных исследований входило проведение рентгенографии суставов, эндоскопических методов исследования ЖКТ, ЭКГ, УЗИ внутренних органов. Лабораторные исследования заключались в оценке показателей общего анализа крови (концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, эритроцитарных индексов, тромбоцитов, лейкоцитов и СОЭ) на гематологическом анализаторе «Mindray, Китай», показателей обмена железа (сывороточного железа, растворимого рецептора трансферрина, общей железосвязывающей способности и ферритина) на иммуноферментном анализаторе «Mindray, Китай», биохимических показателей крови (общего белка, АЛТ, АСТ, креатинин, остаточный азот, мочевины) и мочи, иммунологических показателей (РФ и АЦЦП) на биохимическом анализаторе «Mindray, Китай» с использованием реактивов фирмы «HUMAN» (Германия).

Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории медицинской генетики РСНПМЦ Гематологии (Республика Узбекистан, Ташкент) и заключались в проведении детекции вариантов генов цитокинов (IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026)) и цикла фолатов (MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) и MTHFR (rs1801133)) с применением стандартной ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) продуктов ПЦР (предварительная денатурация (1 цикл) с длительностью 1 мин с

температурным режимом 94⁰С; 35 циклов амплификации, что включало в себя денатурацию на протяжении 10 сек. С режимом температуры 93⁰С; отжиг праймеров в течение 10 сек при температуре 64⁰С; элонгацию в течение 20 сек при температуре 72⁰С (20 сек) и заключительный синтез в течение 1 мин при температуре 72⁰С; хранение (10 мин); проверка специфичности и количества амплифицированных фрагментов методом электрофореза в агарозном геле; после очищали от не включенных нуклеотидов и подвергали капиллярному электрофорезу в генетическом анализаторе 3130 (Applied Biosystems, США).

Нуклеотидная последовательность генов определена с применением программы «Олиго v. 6. 31» (Molecular Biology Insights Inc., США) и синтезированы в НПФ «Литех» (Россия) (смотрите Таблицу 1).

Таблица 1

Перечень олигонуклеотидных праймеров примененных для ПЦР

Гены	Полиморфизм	Структура олигопраймеров
IL17A	rs2275913	F: CAGAAGACCTACATGTTACT R: GTAGCGCTATCGTCTCTCT
IL-17F	rs763780	F: AGCTGGGAATGCAAACAAC R: GTGTAGGAACCTGGGCTGCATCAAT
IL23R	11209026	F: 5'-AGGGGATTGCTGGGCCATAT-3' R: 5' - TGTGCCTGTATGTGTGACCA-3'
MTR	rs1805087	F: TGTTATCAGCATTGACCATTAC R: TGAAGACCTCTGATTTGAACТА
MTRR	rs1801394	F: GCTTGTCTACAGGGTTGCACTTAG R: TACAGTGAAGATCTGCAGAA
MTHFR	rs1801131	F: CAGTCATGAGCCCAGCCACTCACT R: ACTCAGCGAACTCAGCACTCCACC
MTHFR	rs1801133	F: AGGTCTCCCAACTTACCCTTCT R: GCTTGTGGTTGACCTGGGAGGA

Математический анализ полученных результатов проведен с помощью программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

Для оценки различий в частоте генотипов между исследуемыми группами применен точный критерий Фишера. Определялось соответствие генотипических распределений в изученных группах равновесию Харди-Вайнберга с помощью теста « χ^2 ». При этом значимыми считались различия между группами при значении $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации «Клинико-инструментальная и лабораторная характеристика больных ревматоидным артритом» представлены результаты изучения клинико-инструментальных и лабораторных проявлений у больных РА. В ходе общего клинического исследования пациентов РА нами изучены особенности встречаемости заболевания в зависимости от возрастной категории, которое показало высокий процент встречаемости заболеваний в средней возрастной группе,

составившие для суставной формы заболевания – $54,3 \pm 3,5$ года, для суставно-висцеральной формы $49,3 \pm 2,8$ года. Вместе с этим, изучение частоты факторов риска предрасполагающих развитию заболевания позволило выявить наиболее частые из них в отношении наследственности (22,8 и 26,9), курения (39,6% и 54,1%), наличия очагов хронических инфекций (79,8% и 92,9%) и частых простудных заболеваний (59,5% и 77,3%) для пациентов с суставной и суставно-висцеральной формой РА соответственно, с наибольшим процентом их регистрации среди пациентов с суставно-висцеральной формой заболевания.

Клиническая оценка активности РА в зависимости от формы заболевания показала соответствие уровня боли по ВАШ 53,2 мм и 65,6 мм; количество болезненных суставов в 1,6 раз превалировало среди пациентов с суставно-висцеральной формой РА (20,7 против 12,6). Аналогичная картина наблюдалась и в отношении количества припухших суставов и утренней скованности. Их значения при суставной форме составили 9,2 и 65,7 мин., тогда как при суставно-висцеральной форме они оказались больше в 1,4 (12,6) и 1,8 раз (116,4 мин).

В то же время оценка активности РА по средним значениям СОЭ и DAS28, также показала наибольшие цифры в отношении пациентов с суставно-висцеральной форме РА. В частности, если медиана этих показателей среди больных с суставной формой составила 30,2 мм/ч и 3,4, то при суставно-висцеральной форме они были равны 46,8 мм/ч и 4,8 соответственно.

Далее, с учетом среднего уровня СОЭ пациенты каждой подгруппы разделены по степеням активности:

- среди пациентов с суставной формой процент больных I степенью активности составил наименьшее количество и был равен 4,1%, со II степенью активности РА составило большее количество случаев – 71,6%, тогда как III степенью активности установлена у 24,3% пациентов;

- при суставно-висцеральной форме РА I степень активности также определялась у меньшего количества больных (3,1%), II степень активности РА у большинства пациентов (59,4%) с тенденцией к увеличению процента больных с III степенью активности (37,5%).

Инструментальные исследования позволили определить рентгенологические стадии РА, в ходе которого в обеих подгруппах больных также установлено преобладание пациентов с наибольшей прогрессией заболевания. К примеру, с I рентгенологической стадией обратилось всего лишь 4,1 % больных, тогда как со II стадией их число было равно 58,1%, с III стадией – 31,1% и с IV стадией – 6,7%. В то же время, схожая картина наблюдалась и среди больных с суставно-висцеральной формой РА, однако количество пациентов с большими поражениями суставов регистрировались с III и IV стадиями (I – 3,1%, II – 40,6%, III – 40,6% и IV – 15,7%)

В зависимости от функциональной недостаточности суставов пациенты распределены в следующем порядке:

- во 2 группе пациенты с ФНС 0 определялись в 4,1%, с ФНС I в 10,8%, с ФНС II в 79,7% и с ФНС III в 5,4 % случаях;

- в 3 группе пациенты с ФНС 0 составило 3,1%, с ФНС I - 15,6%, с ФНС II - 75,0% и с ФНС III – 6,3 % случая.

Таким образом, приведенные данные показывают больший процент поступающих больных с наиболее высокой активностью заболевания, установленной по среднему уровню СОЭ, рентгенологической стадии и степени функциональной недостаточности суставов. Более того, наибольшие степени активности РА зарегистрированы среди пациентов с более тяжелой суставно-висцеральной формой заболевания. Поступление пациентов с более высокой степенью активности РА, связано с несвоевременным обращением больных в лечебные учреждения.

Следующим этапом нашей работы было проведение лабораторных исследований, включавших изучение особенностей показателей общего анализа крови, состояние биохимических показателей крови, наличие ревматоидного фактора (РФ), специфичных для РА антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и анализа мочи по Нечипоренко.

Анализируя показатели клинического анализа крови в обеих подгруппах больных визуализирована гипохромная анемия легкой степени тяжести по уровням снижения гемоглобина до 112,1 г/л и 94,5 г/л (при значениях в контроле 128,3 г/л); среднему объему эритроцитов (MCV) до 86,1 фл и 80,91 фл (в контроле 88,4 фл); среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) до 28,63 пг и 24,96 пг (в контроле 29,01 пг); средней концентрации гемоглобина в «среднем» эритроците до 326,6пг и 318 пг (в контроле 331,9 пг), а также и показателю гетерогенности эритроцитов (RDW) до 12,1 и 15,6% (в контроле 11,9%) соответственно формам РА. Наиболее выраженные отклонения этих показателей от контрольных значений установлено при суставно-висцеральной форме РА, что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания.

Изучая показатели обмена железа у больных с РА до лечения выявлены признаки наличия железодефицита среди обследованных больных с суставной и суставно-висцеральной формами РА, что подтверждалось повышением уровня ОЖСС до 68,94 (более 77,1) мкг/дл и 74,56 мкг/дл; растворимого рецептора трансферина до 2,13 нг/мл и 4,63 нг/мл; снижением уровня сывороточного железа до (10 и менее) 22,63 мкмоль/л и 20,21 мкмоль/л, а также ферритина до (менее 15 нг/мл) 98,9 нг/мл и 87,6 нг/мл с наибольшими сдвигами этих показателей среди пациентов с суставно-висцеральной формой РА (смотрите Таблицу 2).

Таблица 2

**Показатели общего анализа крови и обмена железа у пациентов РА,
(M±m)**

Показатели	Контроль	Больные с	Больные с
------------	----------	-----------	-----------

	n=109	СФ РА n=147	СВФ РА n=53
Нв, г/л	128,3±1,8	112,2±0,26	94,5±2,8
RBC (1×10^6 /мл)	4,51±0,31	4,29±0,26	4,08±0,24
MCV (фл)	88,4±3,56	86,1±3,19	80,91±5,73
MCH (пг)	29,01±0,89	28,63±1,81	24,96±2,01
MCHC (пг)	331,86±6,78	326,6±8,24	318,0±11,23
RDW (%)	11,9±0,51	12,10±1,07	15,6±0,43*
Морфология эритроцитов	Норма	норма	Умеренная гипохромия
Железо сыворотки (мкм/л)	24,7±2,01	22,63±1,01	20,21±1,47
ОЖСС (мкм/мл)	66,91±5,05	68,94±4,31	74,56±4,78
Ферритин (нг/мл)	87,6±4,78	98,9±2,07	106,4±1,56*
Растворимый рецептор трансферрина (нг/мл)	1,89±0,12	2,13±0,12	4,63±0,21*

Со стороны биохимических показателей крови отклонение от контрольных значений установлено только в отношении СРБ, который почти в 1,5 и 2,0 раза был выше нормы (5,0) среди пациентов с суставной (7,46) и суставно-висцеральной (9,81) формами РА. В отношении остальных показателей, хотя они и находились в пределах референсных значений, все же обнаружено снижение содержания общего белка (70,3 г/л против 78,8 г/л в контроле), увеличение уровня АЛТ (32,8 против 22,3 в контроле) и АСТ (31,9 против 21,4 в контроле), мочевины (5,8 ммоль/л против 3,8 ммоль/л в контроле), креатинина (75,6 ммоль/л против 59,7 ммоль/л в контроле) при суставно-висцеральной форме РА.

Более того, среди большего процента больных в обеих подгруппах выявлена позитивность в отношении РФ и АЦЦП. Так, среди больных с суставной формой РФ выявлен у 62%, а АЦЦП среди 58%, тогда как среди суставно-висцеральной формы эти показатели составили 74% и 72% соответственно.

Таким образом, оценка результатов лабораторных исследований среди обследованных больных РА позволила установить наличие ЖДА легкой степени, увеличение СРБ, а также позитивных больных по РФ и АЦЦП. Между тем, выраженность медианы патологических сдвигов отличалась по форме заболевания с их преобладанием при суставно-висцеральной форме РА. Различия в степени нарушения этих показателей позволяют их рассматривать в качестве лабораторных критериев, определяющие прогноз тяжелого течения РА.

В четвертой главе диссертации «**Особенности полиморфизмов генов IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780) и IL23R (11209026) у пациентов с ревматоидным артритом и анализ их вклада в вероятность развития**

ревматоидного артрита» представлены результаты оценки особенностей распространенности вариантов цитокиновых генов IL17A (rs2275913). IL-17F (rs763780). IL23R (11209026) как среди больных РА, так и в группе контроля. При этом распределение наблюдаемых (Hobs) и ожидаемых (Hexp) генотипических их частот оказалось в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга ($p > 0.05$).

Результаты исследования полиморфизма rs2275913 гена IL17A у пациентов с ревматоидным артритом в общей группе пациентов ($n=106$) показали, что доля встречаемости неблагоприятного аллеля А несколько превышает этот показатель в контрольной группе (18.4% против 11.5%). Большая регистрация аллеля А наблюдалась за счет превалирующей доли его носительства среди пациентов 1А подгруппы (суставная форма, $n=74$), которая составила 20.4%, тогда как в подгруппе 1В (суставно-висцеральная форма, $n=32$) этот показатель составил 14.1%. При этом, в отношении частоты генотипа G/G установлена доля носительства в 67.0% случаях при 78.9% в контроле. В то же время, частота гетерозиготного генотипа G/A если среди пациентов общей группы составила 29.2%, то в контрольной группе этот показатель встречался несколько реже (19.3%). Также как и в отношении аллеля А, случаи носительства неблагоприятных генотипов G/A и A/A в 1А (32.4% и 4.1%, соответственно) и 1В (21.9% и 3.1%, соответственно) подгруппах больных регистрировались чаще по сравнению с контрольной группой (19.3% и 1.8%, соответственно). Эти данные свидетельствует о возможной роли в повышении риска развития данной патологии функционально неблагоприятных генотипов G/A и A/A изученного полиморфизма (смотрите Таблицу 3).

Таблица 3

Распределение аллелей и генотипов гена IL17A (rs2275913) в исследованных группах

Группа	n	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Общая группа пациентов РА	106	173	81.6	39	18.4	71	67.0	31	29.2	4	3.8
1А подгруппа	74	118	79.7	30	20.3	47	63.5	24	32.4	3	4.1
1В подгруппа	32	55	85.9	9	14.1	24	75.0	7	21.9	1	3.1
Контрольная группа	109	193	88.5	25	11.5	86	78.9	21	19.3	2	1.8

В наших исследованиях по изучению особенностей носительства полиморфизма гена rs2275913 гена IL17A доля носительства неблагоприятных аллеля А (20.3% против 11.5%; $\chi^2=5.349$; $p=0.021$; OR=1.963; 95%CI: 1.108-3.477) и гетерозиготного генотипа G/A (32.4% против 19.3%; $\chi^2=4.121$; $p=0.045$; OR=2.011; 95%CI: 1.024-3.948)

полиморфизма гена rs2275913 гена IL17A в группе пациентов с суставной формой РА статистически достоверно превышала таковые среди условно-здоровых лиц. Полученные данные могут свидетельствовать о возможном вкладе rs2275913 гена IL17A в механизмы развития РА.

Таблица 4.

Оценка связи между полиморфизмом гена IL17A (rs2275913) и риском развития ревматоидного артрита в сравнение с контролем

Исследуемые группы	Алели и генотипы	Различия статистическое по сравнению с контролем					
		RR	95% CI:	OR	95% CI:	χ^2	p (достоверность)
Общая группа пациентов РА (n=106)	G	0.922	0.594 – 1.43	0.575	0.336-0.984	4.072	0.046*
	A*	1.085	0.578-2.035	1.740	1.016-2.98		
	G/G	0.849	0.5 -1.443	0.543	0.296-0.997	3,875	0,049*
	G/A	1.518	0.879-2.621	1.732	0.922-3.252	2,919	0.091
	A/A	2.057	0.657-6.443	2.098	0.39-11.287	0.745	0.406
1А подгруппа, суставная форма РА (n=74)	G	0.901	0.52-1.56	0.509	0.287-0.902	4.89	0.027*
	A*	1.110	0.614-2.007	1.963	1.108-3.477		
	G/G*	0.805	0.41-1.58	0.466	0.243-0.895	5.254	0.023*
	G/A*	1.683	0.845-3.353	2,011	1.024-3.948	4.121	0.045*
	A/A	2.209	0.52-9.383	2.261	0.386-13.26	0.817	0.383
1В подгруппа, суставно-висцеральная форма РА (n=32)	G	0.971	0.296-3.189	0.792	0.35-1.79	0.314	0.592
	A	1.030	0.679-1.562	1.263	0.558-2.858		
	G/G	0.951	0.244-3,704	0.802	0.318-2.021	0.219	0.654
	G/A	1.135	0.272-4.735	1.173	0.449-3.065	0.106	0.750
	A/A	1.703	0.07-41.548	1.726	0.156-19.105	0.198	0.667

Наряду с этими фактами установленные различия в отношении генотипа A/A также могут свидетельствовать о тенденции к повышенному риску развития суставно-висцеральной формы РА в 1.7 раз (3.1% против 1.8%; $\chi^2 < 3.84$; $p = 0.667$; OR=1.726; 95%CI: 0.0.156-19.11). Отсутствие значимого различия в частоте встречаемости неблагоприятных генотипов G/A и A/A среди пациентов 1В подгруппы возможно было связано с относительно малой выборкой больных (n=32).

Таким образом, результаты исследования показывают наличие ассоциации неблагоприятного аллеля A и гетерозиготного варианта G/A полиморфного варианта rs2275913 гена IL17A с развитием суставной формы РА среди лиц, проживающих в республике Узбекистан, что вероятно связано

с потерей протективного действия генотипа G/G у носителей гетерозиготного варианта G/A данного полиморфного варианта гена, вследствие чего могут развиваться процессы, приводящие к повреждению сустава.

Анализ распределения частот аллелей показал большую регистрацию доли носителей аллеля G среди пациентов РА общей группы по сравнению с контролем (10.8% против 6.0%). Увеличение частоты данного показателя наблюдалось за счёт увеличения их долей в обеих подгруппах больных, который в подгруппе «1А» пациентов с суставной формой РА достигал 9.5%, а в подгруппе «1В» пациентов с суставно-висцеральной формой РА - 14.1% (смотрите Таблицу 5).

Таблица 5.

Анализ распределения аллельных и генотипических частот полиморфизма гена IL 17F (rs763780) в исследованных группах

Группа	n	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		A		G		A /A		A/G		G /G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1-я - объединенная группа пациентов РА	106	189	89.2	23	10.8	84	79.3	21	19.8	1	0.9
«1А» подгруппа	74	134	90.5	14	9.5	60	81.1	14	18.9	0	0.0
«1В» подгруппа	32	55	85.9	9	14.1	24	75.0	7	21.9	1	3.1
2-я контрольная группа	109	205	94.0	13	6.0	96	88.1	13	11.9	0	0.0

Если увеличение доли носительства аллеля G полиморфного варианта гена IL-17F (rs763780) в 1-й объединенной группе пациентов с РА и в «1А» подгруппе больных с суставной формой заболевания имело тенденцию к повышению риска развития РА почти в два раза ($\chi^2=3.344$; $P=0.07$; $OR=1.919$; $95\%CI:0.954-3.859$) и 1.65 раз ($\chi^2=1.57$; $P=0.211$; $OR=1.65$; $95\%CI:0.756-3.594$), то в подгруппе пациентов «1В» с суставно-висцеральной формой РА риск развития заболевания статистически достоверно повышался в 2.58 раз ($\chi^2=4.512$; $P=0.037$; $OR=2.58$; $95\%CI:1.076-6.188$) (табл. 2).

Доля носительства генотипа A/A полиморфного варианта гена IL-17F (rs763780) во всех группах имело некоторые отличия: в объединенной группе пациентов РА она составила 79.3%, в подгруппах «1А» и «1В» - 81.1% и 75.0% соответственно, а в контрольной группе – 88.1%. Наряду с этим частота гетерозиготного генотипа A/G имела явное различие в группах больных (объединенная группа РА – 19.8%; «1А» подгруппа – 18.9%, «1В» - 21.9%) по сравнению с контролем (11.9%).

Кроме того, важно отметить, что мутантный генотип G/G регистрировался только лишь среди пациентов с суставно-висцеральной формой заболевания («1B» подгруппа), доля носительства которого составила 3.1%.

Снижение частоты дикого генотипа A/A среди пациентов по сравнению с контролем не отличалось статистической достоверностью (в объединенной группе больных РА - $\chi^2=3.073$; P=0.084; OR=0.517; 95% CI: 0.247-1.081; в «1A» подгруппе - $\chi^2=1.713$; P=0.193; OR=0.58; 95% CI: 0.257-1.311 и в подгруппе «1B» - $\chi^2=3.336$; P=0.072; OR=0.406; 95% CI: 0.154-1.068)

Между тем, различия в доле носительства гетерозиготного генотипа A/G в группах больных РА по сравнению с контролем оказалось более существенным. Так, если в 1-й объединенной группе больных РА данный генотип увеличивался в 1.8 раз ($\chi^2=2.509$; P=0.119; OR=1.824; 95% CI: 0.867-3.837); то в «1A» подгруппе 1.72 раза ($\chi^2=1.713$; P=0.193; OR=1.723; 95% CI: 0.763-3.892) и в подгруппе «1B» более чем в два раза ($\chi^2=2.011$; P=0.165; OR=2.068; 95% CI: 0.758-5.645). Полученные различия свидетельствуют о наличии явной тенденции к повышенному риску формирования РА у носителей генотипа A/G. Возможно, при большем охвате исследуемой выборки различия могли бы иметь достоверно значимый характер.

Следовательно, установленные нами различия в частоте распределения аллеля G и генотипа A/G среди пациентов РА по сравнению с контролем позволяют определить их роль в повышении риска развития заболевания, в особенности суставно-висцеральной формы.

Анализ распространенности варианта гена IL23R (11209026) в группе здоровых лиц (n=109) аллели G и A выявлялись у 92.2% и 7.8% обследованных. При этом, наличие генотипов G/G и G/A установлено у 84.4% и 15.6%. Случаи же носительства мутантного генотипа A/A в этой группе не выявлены. В общей группе пациентов РА носительство аллеля G зарегистрировано несколько меньше (85.9%), а доля аллеля A напротив превышала его частоту среди здоровых лиц (14.1%). В закономерности с этим, в группе больных несколько реже выявлялась частота дикого генотипа G/G (74.5%), тогда как частота гетерозиготного генотипа выявлялась в 22.7% случаях. Более того, в группе пациентов РА в 2.8% случаях обнаружено носительство мутантного генотипа A/A (смотрите Таблицу 6).

Анализ особенностей носительства аллелей и генотипов полиморфизма рецептора гена IL23R (11209026) с учетом клинической формы РА показал следующее:

- в подгруппе 1A с суставной формой РА случаи регистрации аллелей G и A данного полиморфизма составили 84.5% и 15.5% соответственно. Частоты генотипов G/G, G/A и A/A составили 71.6%, 25.7% и 2.7% соответственно;

- в подгруппе 1B с суставно-висцеральной формой РА частоты аллелей G и A выявлены в 89.1% и 10.9% соответственно, а генотипов G/G, G/A и A/A в 81.3%, 15.6% и 3.1% случаях соответственно.

Таблица 6

Анализ частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма рецептора гена IL23R (11209026) среди пациентов с РА и здоровых лиц

Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	G		A		G /G		G /A		A /A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1-я - общая группа РА (n = 106)	182	85.9	30	14.1	79	74.5	24	22.7	3	2.8
1А подгруппа - суставная форма РА (n = 74)	125	84.5	23	15.5	53	71.6	19	25.7	2	2.7
1В - суставно-висцеральная форма РА (n = 32)	57	89.1	7	10.9	26	81.3	5	15.6	1	3.1
Контрольная группа (n = 109)	201	92.2	17	7.8	92	84.4	17	15.6	0	0.0

Из приведенных данных видно, что мутантный генотип А/А полиморфизма рецептора гена IL23R (11209026) чаще всего выявлялся среди пациентов с суставно-висцеральной формой заболевания, что возможно свидетельствует о наличии связи между носительством генотипа А/А и развитием более тяжелым течением патологического процесса, распространяющегося за пределы суставов.

Исследования по изучению полиморфизма рецептора гена IL23R (11209026) показали наличие статистически достоверных различий в носительстве аллеля А в общей группе пациентов РА (14.1% против 7.8%; $\chi^2=4.46$; $P=0.04$; $OR=1.95$; 95% CI: 1.05-3.62) и в 1А подгруппе больных с суставной формой РА (15.5% против 7.8%; $\chi^2=5.43$; $P=0.02$; $OR=2.176$; 95% CI: 1.131-4.185). Кроме того, нами установлено снижение протективного влияния в отношении развития РА со стороны генотипа G/G в общей группе пациентов РА (74.5% против 84.4%; $\chi^2=3.22$; $P=0.08$; $OR=0.54$; 95% CI: 0.28-1.06) и в 1А подгруппе больных (71.6% против 84.4%; $\chi^2=4.38$; $P=0.04$; $OR=0.466$; 95% CI: 0.228-0.953). Более того, данные особенности сопровождались наличием явной тенденции к повышению риска развития РА у носителей генотипа G/A в общей группе больных (22.7% против 15.6%; $\chi^2=1.73$; $P=0.19$; $OR=1.58$; 95% CI: 0.798-3.145) и в 1А подгруппе (25.7% против 15.6%; $\chi^2=2.83$; $P=0.09$; $OR=1.87$; 95% CI: 0.902-3.876) соответственно. Полученные результаты позволяют рассматривать аллель А и генотип G/A в качестве молекулярно-генетических маркеров повышающие вероятность развития суставной формы РА.

Таким образом, обобщая вышеприведенные данные, можно заключить, что носительство неблагоприятных аллелей и гетерозиготных генотипов

полиморфных вариантов генов IL17A (rs2275913). IL-17F (rs763780). IL23R (11209026) у больных с РА показывают наличие их вовлеченности в патогенетические механизмы заболевания.

В пятой главе диссертации «**Особенности полиморфизмов генов MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) И MTHFR (rs1801133) у пациентов с ревматоидным артритом и анализ их вклада в вероятность развития ревматоидного артрита**» приведены результаты особенностей встречаемости генов цикла фолатов (MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) И MTHFR (rs1801133)) и степени их участия в развитии РА. Распределение наблюдаемых (Hobs) и ожидаемых (Hexp) частот генотипов изученных генов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0.05$).

В наших исследованиях по изучению особенностей носительства аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR в общей группе пациентов РА по сравнению с контролем показали наличие явной тенденции к повышению минорного аллеля G почти в 1.5 раз (23.6% против 17.4%; $\chi^2=2.5$; $p=0.119$; OR=1.462; 95%CI: 0.913-2.341). Вместе с этим, еще одним генетическим признаком повышенной вероятности развития заболевания послужила выявленная слабая тенденция к увеличению варианта A/G в 1.4 раза (32.1% против 25.7%; $\chi^2=1.068$; $p=0.302$; OR=1.4; 95%CI: 0.756-2.468) (смотрите Таблицу 7).

Таблица 7

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR в исследованных группах

Группа	n	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		A		G		A/A		A/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Общая группа пациентов РА	106	162	76,4	50	23,6	64	60,4	34	32,1	8	7,5
1А подгруппа	74	117	79,0	31	21,0	47	63,5	23	31,1	4	5,4
1В подгруппа	32	45	70,3	19	29,7	17	53,1	11	34,4	4	12,5
Контрольная группа	109	180	82,6	38	17,4	76	69,7	28	25,7	5	4,6

Сравнивая распределение частот аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR между 1А подгруппой пациентов РА и контролем, мы не смогли выявить наличие статистической достоверности, что свидетельствует об отсутствии связи данного варианта гена MTR с развитием заболевания. Однако, результаты сравнительного анализа между 1В подгруппой пациентов РА и контролем, позволили выявить наличие достоверной разницы в отношении носителей минорного аллеля G, который превышал его долю в контроле в 2.0 раза (29.7% против 17.4%; $\chi^2=4.608$; $p=0.035$; OR=2.0; 95%CI: 1.062-3.766). При этом, в отношении мутантного варианта G/G зарегистрирована явная

тенденция к повышению шанса развития суставно-висцеральной формы РА в 3.0 раза (12.5% против 4.6%; $\chi^2=2.592$; $p=0.11$; $OR=3.0$; 95%CI: 0.79-11.2). Выявленные статистически достоверное различие в отношении минорного аллеля G и явная тенденция к повышению в отношении минорного генотипа G/G полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR среди пациентов суставно-висцеральной формы РА позволяют определить их как генетические маркеры, повышающие риск развития данной формы заболевания.

Изучение полиморфизма гена MTRR (rs1801394) показало соответствие различий ожидаемых и наблюдаемых частот вариантов генотипов по РХВ ($p>0.05$) как в группе больных, так и группе сравнения. При этом, в доле носительства неблагоприятных аллеля (G) и генотипов (A/G и G/G) в общей группе больных РА и среди пациентов с суставной формой заболевания по сравнению с контролем не установлены значимые различия ($\chi^2<3.84$; $P>0.05$). Однако, среди пациентов с суставно-висцеральной формой РА прослежена тенденция к увеличению встречаемости A/G генотипа в 1.6 раз ($\chi^2=1.3$; $P=0.262$; $OR=1.6$; 95% CI: 0.716-3.504). Возможно, при большем охвате обследуемых РА могла бы установлена достоверная связь с развитием суставно-висцеральной формы заболевания.

С учетом полученных результатов мы не можем утверждать, что полиморфизм гена MTRR (rs1801394) является самостоятельным генетическим маркером повышающий вероятный риск развития РА.

Исследования по изучению полиморфизма rs1801131 гена MTHFR (A1298C) в общей группе пациентов РА и в группе сравнительного контроля показали наличие тенденции к увеличению частоты генотипа A/A (58.5% против 51.4%; $\chi^2=1.098$; $p=0.296$; $OR=1.334$; 95% CI: 0.778-2.287) среди больных, что доказывает повышение протективного действия данного генотипа в отношении риска формирования заболевания. Данное различие было зарегистрировано за счет увеличения доли генотипа A/A среди пациентов с суставной формой РА (60.8% против 51.4%; $\chi^2=1.586$; $P=0.210$; $OR=1.469$; 95% CI: 0.807-2.673). Поэтому, обнаруженное различие доказывает именно наличие протективного действия этого варианта генотипа в отношении развития суставной формы заболевания, дополнительным подтверждением которого являлась и прослеженная тенденция к снижению неблагоприятного генотипа A/C (31.1% против 42.2%; $\chi^2=2.321$; $P=0.136$; $OR=0.618$; 95% CI: 0.333-1.148) среди больных 1А подгруппы. Напротив, в подгруппе с суставно-висцеральными поражениями подобные особенности распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1801131 гена MTHFR (A1298C) не выявлены.

Аналогично, отсутствие значимых различий в частоте аллелей и генотипов полиморфизма rs1801133 гена MTHFR (C677T) среди пациентов обеих подгрупп РА и группой сравнения также доказывает отсутствие ассоциации изученного полиморфизма с повышенной вероятностью развития РА.

Таким образом, проведенные исследования позволяют выделить группы повышенного риска развития суставно-висцеральной формы РА среди

носителей минорных аллеля G и генотипа G/G полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR.

В шестой главе диссертации «Оценка эффективности терапии метотрексатом у пациентов ревматоидным артритом с учетом клинико-лабораторных изменений и анализа её взаимосвязи с полиморфными вариантами генов цитокинов и цикла фолатов» рассмотрены результаты изучения взаимосвязи между носительством неблагоприятных генотипов полиморфных вариантов изученных генов с тяжестью течения РА и эффективностью проводимой терапии метотрексатом.

После завершения терапии нами вновь проведена оценка клинических и лабораторных изменений в обследованных группах больных РА. Так, уровень боли по ВАШ после проведенной терапии в А и В подгруппах 2 группы достоверно значимо снизился в 1,71 и 2,6 раза, количество болезненных суставов уменьшилось в 2,0 и 2,31 раза, количество припухших суставов в 2,0 и 2,48 раз, длительность утренней скованности суставов в 1,96 и 2,54 раза соответственно. В тоже время в 3 группе в зависимости от проводимой терапии в А и В подгруппах больных уровень боли по ВАШ снизился в 1,3 и 1,61 раза, количество болезненных суставов уменьшилось в 1,4 и 1,6 раз, количество припухших суставов в 1,4 и 1,62 раза, длительность утренней скованности суставов в 1,83 и 2,13 раза соответственно.

Оценка активности РА по средним значениям СОЭ и DAS28, в исследованных группах больных в зависимости от проводимой терапии также позволил выявить наилучшую динамику среди пациентов В подгруппы. Так, в А и В подгруппах 2 группы больных медиана СОЭ снизилась в 1,5 и 1,63 раза, тогда как значение DAS28 снизилось в 1,2 и 1,42 раза. В 3 группе значения этих показателей в соответствии с проведенным лечением снизились в 1,5 и 1,7 раз, а также в 1,33 и 1,54 раза соответственно.

Подобная динамика зарегистрирована и в отношении показателей общего анализа крови обмена железа. В частности, максимальное приближение к нормальным значениям среди показателей наблюдалось в В подгруппах больных как с суставной, так и с суставно-висцеральной формами заболевания. Более того, среди биохимических показателей уровень СРБ снижался в 1,1 и 1,28 раза, а также в 1,15 и 1,25 раз соответственно А и В подгруппам больных во 2 и 3 группах.

Приведенные результаты клинических и лабораторных исследований показывают развитие торпидности к проводимой терапии метотрексатом в А подгруппах больных обеих групп.

Развитие торпидности к метотрексату объясняется влиянием генетических маркеров на механизм действия препарата. В частности, при оценке влияния генов провоспалительных цитокинов на эффективность терапии метотрексатом установлена тенденция к снижению протективной роли аллеля А в 1,6 раз и генотипа G/A в 1,7 раз по полиморфизму гена IL17A (rs2275913), генотипа G/A в 1,9 раз варианта по полиморфизму гена IL23R (11209026) в отношении эффективности проводимой терапии метотрексатом (смотрите Рисунок 1 и Таблицу 8).



Рисунок 1. Взаимосвязь генетических полиморфизмов IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780) и IL23R (11209026) с эффективностью терапии метотрексатом у пациентов с РА

**Таблица 8
Анализ взаимосвязи генетических полиморфизмов IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780) и IL23R (11209026) с эффективностью терапии метотрексатом у пациентов с РА**

Полиморфизмы генов	Аллели	Генотипы
IL17A (rs2275913)	A: $\chi^2 = 1.147$; p=0.287; OR=1.554; 95% CI: 0.694 - 3.482	G/A: $\chi^2 = 1.203$; p=0.277; OR=1.714; 95% CI: 0.654 - 4.489
IL 17F (rs763780)	A: $\chi^2 = 0.979$; p=0.331; OR=0.638; 95% CI: 0.262 - 1.554	G/A: $\chi^2 = 0.123$; p=0.730; OR=0.833; 95% CI: 0.3 - 2.313
IL23R (11209026)	G: $\chi^2 = 0.78$; p=0.40; OR=1.498; 95% CI: 0.611 - 3.675	G/A: $\chi^2 = 1.29$; p=0.26; OR=1.865; 95% CI

При оценке влияния генов фолатного цикла на эффективность проводимой терапии метотрексатом установлена явная тенденция в отношении роли мутантного генотипа G/G варианта гена MTR (rs1805087), гетерозиготного генотипа A/G варианта гена MTRR (rs1801394), а также генотипа A/C варианта гена MTHFR (rs1801131) с относительно низкой эффективностью к терапии метотрексатом. Следовательно указанные маркеры можно рассматривать как генетические предикторы торпидности к терапии метотрексатом среди пациентов РА (смотрите Рисунок 2 и Таблицу 9).

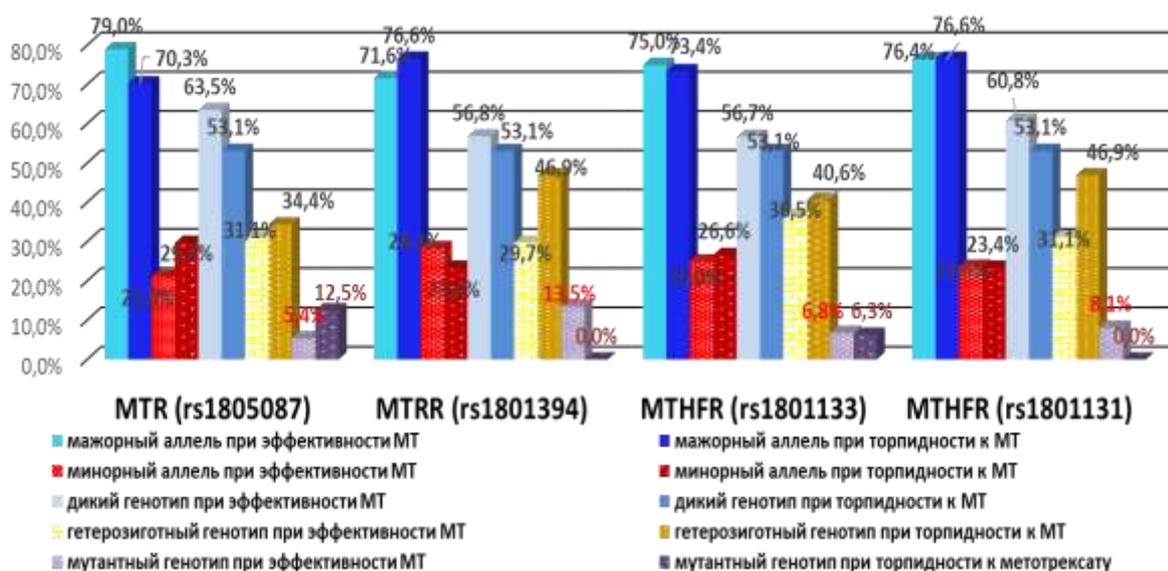


Рисунок 2. Взаимосвязь генетических полиморфизмов с эффективностью терапии метотрексатом у пациентов с РА

Таблица 9

Анализ взаимосвязи генетических полиморфизмов генов фолатного цикла MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) и MTHFR (rs1801133) с эффективностью терапии метотрексатом у пациентов с РА

Полиморфизмы генов	Аллели	Генотипы
MTR (rs1805087)	A: $\chi^2 = 1.894$; $p = 0.176$; OR=1.594; 95% CI: 0.821–3.096; G: $\chi^2 = 1.008$; $p = 0.321$; OR=1.536; 95% CI: 0.665–3.55	A/A: $\chi^2 = 0.11$; $p = 0.74$; OR=0.861; 95% CI: 0.357–2.077; G/G: $\chi^2 = 1.611$; $p = 0.205$; OR=0.4; 95% CI: 0.097–1.647
MTRR (rs1801394)	A: $\chi^2 = 0.555$; $p = 0.468$; OR=1.294; 95% CI: 0.657–2.549	A/G: $\chi^2 = 2.89$; $p = 0.09$; OR=0.479; 95% CI: 0.205–1.119
MTHFR (rs1801133)	T: $\chi^2 = 0.057$; $p = 0.815$; OR=0.92; 95% CI: 0.473–1.796	C/T: $\chi^2 = 0.163$; $p = 0.690$; OR=0.840; 95% CI: 0.36–1.958

Таким образом, завершая обсуждение, следует заключить, что изучение клинико-инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических показателей в зависимости от клинической формы РА показало их значимую роль в реализации тяжести патологических процессов, что выступает в качестве патогенетической основы для усовершенствования критериев прогноза вероятности повышенного риска развития и тяжести течения заболевания. Кроме того, изученные клинико-лабораторные показатели, а также генетические полиморфизмы генов цитокинов и цикла фолатов

являясь прогностическими маркерами эффективности терапии метотрексатом позволяют направленно планировать индивидуальные терапевтические стратегии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований по диссертации доктора наук (DSc) на тему: «**Оптимизация диагностики и лечения больных ревматоидным артритом с учётом иммуногенетических маркёров**» сделаны следующие выводы:

1. Комплекс проведенных исследований позволил установить важную роль генетических факторов в качестве предикторов развития ревматоидного артрита и его клинических форм.

2. Выявлена значимая ассоциация между риском развития различных форм РА и носительством функционально неблагоприятными генотипическими вариантами генов-цитокинов IL17A (rs2275913), IL17F (rs763780) и IL23R (11209026), что согласуется с концепцией о возможном самостоятельном роли белковых продуктов этих генов-цитокинов в этиопатогенезе аутоиммунного процесса.

3. Носительство функционально неблагоприятного аллельного варианта гена-цитокина IL17A в 2 раза повышает риск развития суставной формы РА (OR=2.0; $\chi^2=5.3$; p=0.02). Неблагоприятные аллельные варианты генов IL17F (OR=2.6; $\chi^2=4.5$; p=0.04) и IL23R (OR=1.9; $\chi^2=4.6$; p=0.04) 2.6 и 2.0 раза соответственно, увеличивают риск формирования суставно-висцеральной формы РА.

4. Значимое различие в распределении частоты аллельных и генотипических вариантов генов фолатного обмена MTRR (C622Met), MTHFR (C677T) и MTHFR (A1298C) среди пациентов с РА и группой контроля не выявлено (p>0.05). Самостоятельный вклад этих генов в этиопатогенезе РА незначим. При этом, носительство неблагоприятного аллельного варианта 2756G полиморфизма rs1805087 гена MTR также участвующие в регуляции фолатного обмена повышает риск развития АР более чем в 2 раза (OR=2.0; $\chi^2=4.6$; p=0.03).

5. Функционально благоприятные генотипические варианты генов IL17A (rs2275913), IL17F (rs763780), IL23R (11209026) и MTR (rs1805087) ассоциируются с пониженным риском развития РА и являются маркером протективного эффекта в отношении развития данной патологии.

6. Среди носителей неблагоприятных генотипов у пациентов с суставной формой РА установлена тенденция к повышению длительности заболевания по полиморфизму гена IL17A (rs2275913), риска формирования ФНС 3 по вариантам генов IL17A (rs2275913) и IL-17F (rs763780), тогда как у пациентов с суставно-висцеральной формой РА связь с исследованными вариантами генов не обнаружена.

7. Обнаруженная тенденция к снижению частоты аллеля А и генотипа G/A гена IL17A (rs2275913), генотипа G/A гена L23R (11209026), и, напротив, к увеличению частоты мутантного генотипа G/G гена MTR

(rs1805087), гетерозиготных генотипов A/G гена MTRR (rs1801394) и A/C гена MTHFR (rs1801131) у пациентов ревматоидным артритом в Узбекистане сопровождалась формированием торпидности к терапии метотрексатом.

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

ESHMURZAEVA AIDA ABDIGANIEVNA

**OPTIMIZATION OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS
WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, TAKING INTO ACCOUNT
IMMUNOGENETIC MARKERS**

14.00.05 - Internal diseases

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

TASHKENT – 2021



The theme of the dissertation of the doctor of sciences (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2020.3.DSc/Tib460.

The dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy.

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

Scientific consultant:

Karimov Maruf Shakirovich
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents:

Ahmedov Halmurad Sadullaevich
doctor of medical sciences, docent

Sabirov Maqsud Atabaevich
doctor of medical sciences, professor

Aliahunova Mavjuda Yusupovna
doctor of medical sciences, professor

Leading organization:

Tashkent Pediatric Medical Institute

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

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

Abstract of the dissertation sent out on «_____» _____ 2022 year.

(mailing report №.____ on «_____» _____ 2022 year).

A.G. Gadaev

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

D.A. Nabieva

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

A.L. Alyavi

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



INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research: To assess the severity of the clinical course of rheumatoid arthritis on the basis of clinical and instrumental, immune-genetic studies, to improve methodological approaches to its diagnosis, prognosis of development and treatment.

The object of the study was 200 unrelated patients with rheumatoid arthritis, who were under observation and treatment at 3 clinics of the Tashkent Medical Academy in the period from 2018 to 2020, of which 147 patients were persons with an articular form and 53 with an articular-visceral form of rheumatoid arthritis. The control group included conditionally healthy unrelated individuals (n = 109).

The scientific novelty of the study is as follows:

on the basis of a comprehensive analysis of clinical, laboratory and instrumental manifestations in patients with rheumatoid arthritis, predictors of a severe course of the disease were established;

complex molecular genetic analysis of the frequencies of distribution of allelic and genotypic variants of the genes IL17A (rs2275913), IL-17F (rs763780), IL23R (11209026), MTR (rs1805087), MTRR (rs1801394), MTHFR (rs1801131) and MTHFR33 patients with rheumatoid arthritis and healthy individuals in Uzbekistan;

the significant significance of polymorphic variants of the genes IL17A (rs2275913), IL17F (rs763780), IL23R (11209026) in the likelihood of an increase in the risk of developing articular forms of rheumatoid arthritis among people living in the Republic of Uzbekistan was established;

the significant significance of the polymorphic variants of the genes IL-17F (rs763780), MTR (rs1805087) and MTRR (rs1801394) in the likelihood of an increase in the risk of developing articular-visceral forms of rheumatoid arthritis among people living in the Republic of Uzbekistan was established;

for the first time, the development of torpidity to methotrexate therapy in RA patients was shown with a decrease in the frequency of carriage of allele A and genotype G / A gene IL17A (rs2275913), genotype G / A gene IL23R (11209026), and, on the contrary, with an increase in the frequency of mutant genotype G / G gene MTR (rs1805087), genotype A / G of the MTRR gene (rs1801394), genotype A / C of the MTHFR gene (rs1801131);

improved diagnostic and prognostic criteria for rheumatoid arthritis, and also optimized therapeutic and prophylactic measures in patients taking into account genetic markers.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained on the study of the clinical, biochemical and immunogenetic features of rheumatoid arthritis:

Approved guidelines "Diagnostic significance of genetic markers of folate metabolism (MTHFR (rs1801131) and MTHFR (rs1801133)) in rheumatoid arthritis" (approved by the Ministry of Health No. 8n-r / 883 dated October 12,

2021). These recommendations provide an opportunity to substantiate the effectiveness of treatment for rheumatoid arthritis based on the immuno-genetic characteristics of the disease.

"Method for molecular genetic assessment of the risk of formation and severity of the clinical course of rheumatoid arthritis" (approved by the Ministry of Health No. 8n-r / 884 dated October 12, 2021). These recommendations provide an opportunity to substantiate the effectiveness of treatment for rheumatoid arthritis based on the immuno-genetic characteristics of the disease.

"A method for early prediction of the development of rheumatoid arthritis based on the study of polymorphic variants of the genes of proinflammatory cytokines IL17A (rs2275913) and IL-17F (rs763780)" (approved by the Ministry of Health No. 8n-r / 885 dated October 12, 2021) These recommendations are based on immunogenetic methods allow to determine the methods of differential prevention of severe rheumatoid arthritis;

Scientific results on the clinical, biochemical and immunogenetic features of rheumatoid arthritis have been introduced into medical practice, including the clinical practice of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy, the RNMP of the center of therapy and medical rehabilitation, the multidisciplinary medical center of the Tashkent region and the city clinical hospital No. 3 (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated November 12, 2021, No. 8 n-z / 428). The implementation of the results obtained in practice made it possible to improve the quality of predictive diagnostics, predict the risk of development, the severity of the course of rheumatoid arthritis, thereby increasing the effectiveness of treatment and improving the quality of life of patients with this disease.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion and a bibliography. The volume of the thesis is 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИ РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Karimov M.Sh., Eshmurzaeva A.A., Marufkhanov Kh.M., Sibirkina M.V. Association of Rs763780 Polymorphism of Gene IL17F with the Risk of Developing Rheumatoid Arthritis in Uzbekistan // Global Journal of Medical Research: (H) Orthopedic and Musculoskeletal System. USA. - 2021 - Vol. 21 - Issue 2 - Ver. 1.0 - P. 21-24.

2. Karimov M.Sh., Eshmurzaeva A.A., Marufhanov Kh.M. FEATURES OF THE PREVALENCE OF RHEUMATOID ARTHRITIS (LITERATURE REVIEW) // Central Asian Journal of Medicine. - Vol. 2021 - Issue 3 - Article 4 - P. 29-36.

3. Karimov M.Sh., Eshmurzaeva A.A., Gimadutdinova A.R. THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM OF THE IL23R GENE RECEPTOR (11209026) IN THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN UZBEKISTAN // Central Asian Journal of Medicine. - Vol. 2021 - Issue 3 - Article 6 - P. 47-55.

4. Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А., Сибиркина М.В. РОЛЬ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ В РАЗВИТИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА // Новый День в Медицине. – 2021 - № 6(38) - С. 201-207.

5. Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А., РОЛЬ ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ // Новый День в Медицине. – 2021 - № 6(38) - С. 208-215.

6. Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А., Азимова М.М., Сибиркина М.М. ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА // Вестник ТМА. - 2021 - № 6 - С. 25-28.

7. Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА // Педиатрия. Научно-практический журнал. - 2021 - №4 - С. 287-290

8. Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А., Сибирикина М.В., Маруфханов Х.М. Особенности гематологических проявлений при ревматоидном артрите // Евразийский вестник педиатрии. - 2021 - №2(9) - С. 8-12.

9. Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А., Азимова М.М., Сибирикина М.В. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА // Терапевтический вестник Узбекистана. - 2021 - №4 - С. 179-188.

10. Karimov M.Sh., Eshmurzaeva A.A., Azimova M.M., Sibirkina M.V., Marufkhanov Kh.M. ASSOCIATION OF THE POLYMORPHIC VARIANT OF THE IL 17A GENE (rs2275913) WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DEVELOPMENT // Journal of Experimental Biology And Agriculture Science. October. - 2021 - P. (Scopus)

11. Эшмурзаева А.А., Каримов М.Ш., Сибирикина М.В. ИЗУЧЕНИЕ ВКЛАДА ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА RS1805087 (A2756G) ГЕНА MTR В ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА // Вестник ТМА. - 2022 - № 1 - С. 25-35.

12. Эшмурзаева А.А., Каримов М.Ш., Азимова М.М. ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MTRR (rs1801394) У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ // Вестник ТМА. - 2022 - № 1 - С. 36-45.

II бўлим (II часть; II part)

1. Karimov M.Sh., Eshmurzaeva A.A. ASSOCIATION OF THE POLYMORPHIC VARIANT OF THE IL17A GENE (rs2275913) WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DEVELOPMENT // SCIENTIFIC COLLECTION «INTERCONF». Hamburg. - 2021 - №72 - P. 364-368.

2. Эшмурзаева А.А. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ rs1805087 MTR И РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ // SCIENTIFIC COLLECTION «INTERCONF». Geneva. - 2021 - №86 - С. 472-476.

3. Эшмурзаева А.А. ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ РЕЦЕПТОРА ГЕНА IL23R (11209026) И РАЗВИТИЕМ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА // SCIENTIFIC COLLECTION «INTERCONF». Tokyo. - 2021 - №88 - С. 214-217.

4. Karimov M.Sh., Eshmurzaeva A.A. ROLE OF IL17F GENE RS763780 POLYMORPHISM IN THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF

RHEUMATOID ARTHRITIS // Research and Publishing Center
virtualconferences.press. Canberra. March-April - 2021 - P. 113-114

5. Эшмурзаева А.А. АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРОЯВЛЕНИЯ
АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ
АРТРИТОМ //

6. Эшмурзаева А.А. ОСОБЕННОСТИ ФЕРРОКИНЕТИКИ У
ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ