

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

---

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ**

**АБДАШИМОВ ЗАФАР БАХТИЯРОВИЧ**

**ОҒРИҚ СИНДРОМИНИНГ ФАРМАКОТЕРАПИЯСИНИ  
ОПТИМАЛЛАШТИРИШНИНГ КЛИНИК ВА ФАРМАКОЛОГИК  
ЁНДАШУВЛАРИ (ФАРМАКОКИНЕТИК ВА КЛИНИК ЖИҲАТЛАРИ)**

**14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология**

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

**ТОШКЕНТ – 2022**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

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

**Абдашимов Зафар Бахтиярович**

Оғриқ синдромининг фармакотерапиясини  
оптималлаштиришнинг клиник ва фармакологик ёндашувлари  
(фармакокинетик ва клиник жиҳатлари)..... 3

**Абдашимов Зафар Бахтиярович**

Клинико-фармакологические подходы к  
оптимизации фармакотерапии болевого синдрома  
(фармакогенетические и клинические аспекты)..... 25

**Abdashimov Zafar Bakhtiyarovich**

Clinical and pharmacological approaches to optimizing  
pharmacotherapy of pain syndrome  
(pharmacokinetic and clinical aspects)..... 47

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 51

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

---

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ**

**АБДАШИМОВ ЗАФАР БАХТИЯРОВИЧ**

**ОҒРИҚ СИНДРОМИНИНГ ФАРМАКОТЕРАПИЯСИНИ  
ОПТИМАЛЛАШТИРИШНИНГ КЛИНИК ВА ФАРМАКОЛОГИК  
ЁНДАШУВЛАРИ (ФАРМАКОКИНЕТИК ВА КЛИНИК ЖИҲАТЛАРИ)**

**14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология**

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

**ТОШКЕНТ – 2022**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.DSc/Tib546 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент давлат стоматология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Даминова Лола Тургунпулатовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Зуфаров Пулат Соатович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Аминов Саллаҳиддин Джураевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Гильдиева Маргарита Сабиrowна**  
биология фанлари доктори, катта илмий ходим

**Етакчи ташкилот:**

**С.Д. Асфендияров номидаги Қозоғистон  
Миллий тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 78) 150-78-25; e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 71) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2022 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни 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) диссертация аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Яллиғланиш касалликларида фойдаланиладиган дори-дармонларнинг хилма-хиллигига карамай, ушбу гуруҳга мансуб бўлган дорилар самарали даволаш ва касалликнинг қайталаниши каби муаммоларга ечим бўла олмайди, бироқ уларни қабул қилишни тўхтатиш юқори даражадаги жиддий ножўя таъсирларнинг пайдо бўлишига олиб келиши мумкин. Йирик тадқиқот марказларининг маълумотларига кўра, «...яллиғланишга қарши қўлланиладиган ностероид препаратлар дунёда энг кўп фойдаланиладиган дори-дармонлар сирасига киради...»<sup>1</sup>. Мазкур генетик хусусиятлар ўзида полиморфик маркерлар ёки аллел вариантлар деб аталувчи препаратлардаги фармакокинетик ёки фармакодинамика жараёнида иштирок этадиган оқсиллар генларининг полиморфик қисмларини ифода этади.

Жаҳон миқёсида вақтинча меҳнатга лаёқатсизликка олиб келувчи касалликлар орасида суяк-мушак тизими касалликлари нафас олиш касалликлари ва жароҳатлар (захарланиш)дан кейин 3-ўринда туради. Бундай шароитда, ҳатто иқтисодий жиҳатдан юқори ривожланган мамлакатлар ҳам соғлиқни сақлаш соҳаси учун ажратилган бюджет маблағларидан фойдаланишнинг энг қулай механизмларини ишлаб чиқишга мажбурдирлар, чунки бу каби сайъ-ҳаракатлар фармакотерапия сифатини ҳаққоний баҳолаш, дори воситаларидан оқилона фойдаланишни аниқлаш ва уларни истеъмол қилишни мувофиқлаштириш йўллари аниқлашга имкон беради.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббиётни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолининг ижтимоий ҳимоялашга қаратилган қатор вазифалар белгиланган «...тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий этиш, диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар аҳолида кенг тарқалган сурункали оғрик синдромида ҳаёт сифатинияхшилаш учун НЯҚД узоқ муддатда фойдаланишини инобатга олиб, беморларда НЯҚД ножўя таъсирини олдини олиш учун ёрдам кўрсатишда миллий тиббиёт даражасини сифат жиҳатидан Ўзбекистоннинг жаҳон андозалари даражасида яхшилашга ҳақиқий имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022 - 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон

<sup>1</sup> Е.Н.Караева Энтеропатия, ассоциированная с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-энтеропатия) // Терапевтический архив. – 2020 - №2, – с.85-92.

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022 - 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

«Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамини аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республикада фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи** <sup>3</sup>. Дунёнинг бир қатор йирик илмий ва олий ўқув марказларида оғриқ синдромининг фармакотерапиясини оптималлаштириш масалаларини ўрганиш, фармакотерапиянинг муаммоли жиҳатларини ҳар томонлама таҳлил қилиш ва ностероид яллиғланишга қарши дорилардан оқилона фойдаланиш бўйича шифокорларнинг билим даражасини ҳисобга олган ҳолда илмий лаборатория ва клиник тадқиқотлар олиб борилмоқда. Фармакокинетик ва фармакодинамик параметрлар маълумотлари бўйича биотрансформацион ферментлар ва маълумот ташувчи дорилар фаолиятидаги фармакогенетик тадқиқотлар натижалари, хусусан University of Sydney (Австралия), King's College Hospital, (Буюк Британия), University of Barcelona (Испания), New York University School of Medicine, Stanford University, Columbia University, University of Illinois (АҚШ), University of Pavia, University of Pisa, (Италия), Paris Descartes University, (Франция), University of Belgrade (Сербия), ГОУ ВПО И. М. Сеченов Москва тиббиёт Академияси (Россия), Тошкент давлат стоматология институтида (Ўзбекистон).

Ҳозирги вақтда замонавий гиёҳванд моддаларни ишлаб чиқиш стратегияси унга таъсир қилиш учун касалликнинг асосий сабаби бўлган патогенетик хусусиятларни излашга қаратилди (New York University School of Medicine). Фармакоэпидемиология (ФЭ) соҳасидаги ишларнинг аксарияти юрак-қон томир ва микробларга қарши дориларни ўрганишга бағишланган (King's College Hospital, (Буюк Британия)).

Кўпгина тадқиқотлар сурункали оғриқ синдроми (СБС) популяциясида беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилайдиган ностероид яллиғланишга қарши дорилардан узок муддатли фойдаланишнинг асосий кўрсаткичи сифатида юқори тарқалишини исботлади (University of Belgrade (Сербия). Бироқ, ностероид яллиғланишга қарши дориларлар буйрак фаолияти ва қон айланиш тизимига салбий таъсир қилади (University of Sydney (Австралия)). Шу муносабат билан хорижий муаллифлар ностероид яллиғланишга қарши дориларнинг фармакокинетикаси жараёнларини ўз илмий тадқиқотларига

---

<sup>3</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: [www.sydney.edu.au](http://www.sydney.edu.au), [www.cdhb.health.nz](http://www.cdhb.health.nz), [www.kch.nhs.uk](http://www.kch.nhs.uk), [www.ub.edu](http://www.ub.edu), [www.mad.nyu.edu](http://www.mad.nyu.edu), [www.stanford.edu](http://www.stanford.edu), [www.columbia.edu](http://www.columbia.edu), [www.illinois.edu](http://www.illinois.edu), [www.wcm-3.unipv.it](http://www.wcm-3.unipv.it), [www.unipi.it](http://www.unipi.it), [u-paris.fr](http://u-paris.fr), [www.bg.ac.rs](http://www.bg.ac.rs), [www.ncagp.ru](http://www.ncagp.ru) ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

бағишлашди. Бир қатор дори-дармонларни, хусусан ностероид яллиғланишга қарши дориларни чиқаришдаги асосий роллардан бири MDR1 гени томонидан кодланган транспорт оқсили гликопротеин Р эканлиги аниқланди. (New York University School of Medicine). Шу муносабат билан гликопротеин Рнинг генетик полиморфизмининг ушбу дориларнинг фармакокинетикасига таъсири University of Illinois (АҚШ) клиник оқибатларини башорат қилишга ёрдам беради.

Дунё бўйлаб оғриқ синдроми бўлган беморларга тиббий ёрдам сифатини ошириш, дори-дармонларнинг ноҳўя реакцияларини камайтириш бўйича бир қатор соҳаларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, шу жумладан оғриқ синдроми бўлган беморларда ностероид яллиғланишга қарши дорилардан фойдаланиш самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш; оғриқ синдроми бўлган беморларнинг ABC таҳлилини баҳолашлар жумласидандир. Оғриқ синдроми бўлган беморларда ностероид яллиғланишга қарши дорилардан фойдаланиш оғриқ синдроми бўлган беморларда CYP2D19 ва MDR1 генларининг аллелик вариантларини ташиш ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш; рефлекс оғриқ синдроми билан умуртқа остеохондрозли беморларни даволашда селектив бўлмаган ва селектив ЦОГ (циклооксигеназа) ингибиторларидан фойдаланиш самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш; оғриқ синдроми бўлган беморларда ностероид яллиғланишга қарши дорилар ва аналгетиклардан оқилона фойдаланиш усулларини ишлаб чиқишга қаратилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Сўнгги ўн йил ичида фармацевтика бозорининг жадал ривожланиши мамлакатда фармакоэпидемиологик (ФЭ) тадқиқотларнинг кенг миқёсда ўтказилишини аниқлади. Бундай иш натижалари фармакотерапия сифатини объектив баҳолашга, дори воситаларидан фойдаланишнинг рационаллигини аниқлашга ва дори-дармонларни истеъмол қилишни оптималлаштириш усулларини белгилашга имкон беради.

Фармакоэпидемиология соҳасидаги ишларнинг аксарияти юрак-қон томир ва микробларга қарши дориларни ўрганишга бағишланган (Лопухова В. А. 2018). Шу билан бирга, ностероид яллиғланишга қарши дориларнинг феъл-атворини аниқлаш шубҳасиз қизиқиш уйғотади. Биринчидан, бу ностероид яллиғланишга қарши дориларни оғриқ қолдирувчи восита сифатида юқори истеъмол қилиш билан боғлиқ. Дунёда ўттиз миллиондан ортиқ киши кенг тарқалган сурункали оғриқ синдромида ҳаёт сифатини яхшилаш учун НЯҚД узок муддат фойдаланишади, бу беморларнинг 40%ини 60 ёшга тенг аҳоли ташкил этади (Бородин А. Г., Канавина М. Е. 2020). Халқаро статистика маълумотларига кўра, кўшма ва ўмуртқа шикастланишлар частотаси гипертония ва юрак томирлари касаллиги билан таққосланади. Учинчидан, катта ёшдаги беморлар, қоида тариқасида, турли хил касалликларга, хусусан, юрак-қон томир тизимига эга бўлган сурункали юрак етишмолвичлиги билан касалланишлари муҳим омил ҳисобланади (Хохлов А. Л. 2019). Шу муносабат билан ностероид яллиғланишга қарши дориларнинг буйрак фаолияти ва қон айланиш тизимига салбий таъсири муаммосининг долзарблиги ортиб бормоқда. Шунингдек, ностероид яллиғланишга қарши дориларнинг

диуретиклар, ИАПФ, БАБ ва юрак гликозидлари каби дорилар билан ўзаро таъсир қилиш имкониятини ҳисобга олиш жуда муҳимдир (Марусенко И. М. 2017).

Бир ёки бошқа дори қўллашда CYP2D19 ва MDR1 учун маълум генотиплардан фойдаланганда жиддий ножўя дори реакцияларининг ривожланиши ўртасидаги ассоциацияларни ўрганиш. Ва ушбу турдаги тадқиқотлар учун зарур шартлар аллақачон мавжуд бўлган натижалар бўлиб, ушбу генларнинг полиморфизмларининг ностероид яллиғланишга қарши дориларнинг фармакокинетикасига таъсири мавжудлигини кўрсатади (Сичев Д. А., 2018). Яқинда ностероид яллиғланишга қарши дориларни қўллашдан келиб чиқадиган ножўя дори реакцияларининг частотаси ва зўравонлиги ва уларнинг самарадорлиги кўплаб дориларнинг метаболизми учун масъул бўлган цитохром P450 жигар тизимининг турли изоферментларининг полиморфизмига (CYP 2C9, CYP 2C19) боғлиқ илмий ишлар пайдо бўлди. MDR1 гени томонидан кодланган транспорт оқсилли гликопротеин P, бир қатор дориларни, хусусан ностероид яллиғланишга қарши дориларни чиқаришда асосий роллардан бирига эга. Ҳозирги вақтда полиморф маркерларнинг клиник аҳамияти фаол ўрганилмоқда, улар бир нуклеотиднинг ДНК нуклеотид кетма-кетлигидаги ўрнини бошқасига алмаштиришни ифодалайди, яъни аминокислоталар кетма-кетлигининг ўзгаришига олиб келади. Юқоридагилардан кўриниб турибдики, фармакотерапия самарадорлигининг кўрсаткичи сифатида дори-дармонлардан оқилона фойдаланишга турли хил кўп марказли тадқиқотлар, мета - таҳлиллар натижаларини киритиш орқали ҳам, ишлатиладиган дори-дармонларнинг сифати ва миқдорини баҳолаш орқали ҳам эришилади - дори-дармонларнинг фармакоэпидемиологияси. Шу муносабат билан ушбу ишда фармакоэпидемиологик таҳлил асосида оғриқ синдроми фармакотерапиясининг рационалигини яхшилаш бўйича тадқиқот режалаштирилган.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Ушбу тадқиқот Тошкент давлат стоматология институтининг №011400196-сонли олий таълим муассасасининг «Экологик омилларни ҳисобга олган ҳолда асосий касалликларини эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш усулларини ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш» лойиҳаси доирасида амалга оширилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** ностероид яллиғланишга қарши дориларни биотрансформация фаолиятида фармакогенетик тадқиқотлар натижаларини ҳисобга олган ҳолда оғриқ синдромининг фармакотерапиясини оптималлаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

оғриқ синдроми бўлган беморларда қўлланиладиган яллиғланишга қарши дорилар фармакокинетикасини аниқлаш;

оғриқ синдроми бўлган беморларда ностероид яллиғланишга қарши дорилардан фойдаланишни қиёсий баҳолаш;

оғриқ синдроми бўлган беморларда ностероид яллиғланишга қарши дорилардан фойдаланиш самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш;

оғриқ синдроми бўлган беморларда ностероид яллиғланишга қарши дорилардан фойдаланишни ABC- таҳлилини ўтказиш;

ностероид яллиғланишга қарши дорилар томонидан қўзғатилган дори воситаларининг салбий реакцияларини ишлаб чиқишда CYP 2C19 ва CYP 2C9 изоферментларининг аҳамиятини баҳолаш;

дори воситаларининг салбий реакцияларининг ривожланишига қараб оғриқ синдроми бўлган беморларда MDR1 генларининг аллел вариантларини ташувчиси ўртасидаги боғлиқларини асослаш.

**Тадқиқот объекти** сифатида постковид синдроми билан оғриган беморларнинг 128 таси, COVID-19ни ўтказгандан кейин эрта реабилитация давридаги 302 бемор ва 20 та амалий соғлом шахслар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида Тошкент тиббиёт Академиясининг 1 ва 3-клиникалари тиббий ҳужжатлари (касаллик тарих, дори воситаларининг давлат реестри, дори воситаларини истеъмол қилиш тўғрисидаги маълумотлар, тиббий хизмат кўрсатиш нархлари рўйхати); оғриқ синдроми бўлган 69 бемор ва 94 амалий соғлом кўнгиллилар ўртасида фармакогенетик тадқиқотлар маълумотлари олинган.

**Тадқиқот усуллари.** Диссертация тадқиқотларда фармакоэпидемиологик усуллар: частота таҳлили, ABC-таҳлили, клиник ва фармакологик аудит, клиник лаборатория, инструментал ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор MDR1 генининг C3435T полиморф маркерининг TT генотиби ва T аллели оғриқ синдромида дори воситаларининг салбий реакциялари ривожланиши билан боғлиқлигининг ривожланишига мойил бўлган генетик хавф омиллари аниқланган;

CYP 2C19 G аллелининг мавжудлиги эндоскопик тасдиқланган ностероид яллиғланишга қарши дорилар таъсирида гастропатия билан ишончли боғлиқлиги ва уларнинг ривожланиши учун хавф омили сифатида қаралиши мумкинлиги асосланган;

CYP 2C19 ташувчилар метаболизмни тезлаштирганлиги ва протон насос ингибиторларининг шиллиқ қаватнинг агрессив омилларга ностероид яллиғланишга қарши дорилар қарши туриш қобилятини клиник самарадорлигини пасайишига олиб келиб ва гастропатиялар пайдо бўлишига мойил бўлиши исботланган;

ностероид яллиғланишга қарши дорилардан фойдаланган ҳолда гастропатиялар билан оғриган беморларда асоратларни ривожланишини башорат қилувчи CYP2C9\*3 аллелик вариантининг ташувчиси прогностик натижанинг ижобий қиймати 100%, салбий 25%да аниқланган;

оғриқ синдромини даволаш учун ишлатиладиган дорилар воситалари A, B, C синфлари бўйича нотўғри тақсимланиб селектив бўлмаган ЦОГ ингибиторлари (A синф) асосан ишлатилиши; энг кам сарфланадиган селектив ЦОГ-2 ингибиторлари камдан-кам қўлланилиши асосланган;

оғриқ синдромини бўлган беморларда селектив ЦОГ-2 ингибитори иккала гуруҳнинг ўхшаш клиник самарадорлигига эга бўлган селектив бўлмаган ЦОГ ингибитори билан таққослаганда самарадорлигини аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

оғриқ синдромини даволашда ностероид яллиғланишга қарши дорилар ва глюкокортикостероидларнинг мантқиқсиз ишлатилиши бўйича олинган натижалар беморларнинг индивидуал хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда фармакотерапия тактикасини қайта кўриб чиқиш зарурлигини кўрсатган;

CYP2C9 ва MDR1нинг генетик полиморфизмини ўрганиш учун беморларни танлаш мезонлари ишлаб чиқилган: дори воситаларининг салбий реакциялари ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларга хавфсизликни баҳолашнинг кенг қамровли дастури доирасида индивидуал дозалаш режимини танлаш учун фармакогенетик тадқиқотлар тавсия этилган;

дори-дармонларни сотиб олиш учун ресурсларни тақсимлашда аниқланган камчиликлар етарли дастурлар ёки дори шакллари шакллантиришга ёндашувларни рационализация курсатиш билан бирга, эса рефлекс оғриқ синдроми билан умуртқа остеохондрозли беморларни дори билан таъминлаш сифатини яхшилаш ва уларни даволаш самарадорлигини оширган;

ушбу ёндашувларни амалга ошириш оғриқ синдроми фармакотерапиясининг самарадорлиги ва хавфсизлигини, беморнинг аҳволини барқарорлаштиришга ёрдам берган;

оғриқ синдроми бўлган беморни ностероид яллиғланишга қарши дорилар терапиясининг самарадорлиги ва хавфсизлигини ошириш учун MDR1 генининг C3435T полиморфик маркери ёрдамида генотиплаш кераклиги асосланган;

MDR1 генининг аллеллари ва генотиплари частоталаридаги фарқларни ўрганиш соҳасидаги ушбу иш натижалари ностероид яллиғланишга қарши дорилардан фойдаланиш бўйича минтақавий тавсиялар учун асос бўлган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** бу тадқиқотлар, частоталарни таҳлил қилиш, ABC таҳлил қилиш, клиник ва фармакологик аудит, фармако-иктисодий, клиник ва лаборатория, физик-генетик, инструментал ва статистик усулларда замонавий, кўшимча фармакоэпидемиологик усуллардан, шунингдек, текширилган беморларнинг етарли сонидан фойдаланиш билан тасдиқланган. стационар шароитда оғриқ синдромини даволашда қўлланиладиган дорилар ва уларни такомиллаштириш клиник ва фармакологик аудит. Барча натижалар ва хулосалар далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига тасдиқланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти MDR1 генининг C3435T полиморф маркерининг TT генотиби ва T аллели оғриқ синдромида дори воситаларининг салбий реакциялари ривожланиши билан боғлиқлигининг ривожланишига мойил бўлган генетик хавф омиллар бўйича олиб борилган тадқиқотлар муаммони янада чуқур ўрганишга ёрдам беради.

Ишнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, ушбу ёндашувларни амалга ошириш оғриқ синдроми фармакотерапиясининг самарадорлиги ва хавфсизлигини, беморнинг аҳволини барқарорлаштиришга имконини беради.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Оғриқ синдромини ҳисобга олган ҳолда фармакотерапиясини оптималлаштиришга клиник ва фармакологик ёндашувларни ўрганиш бўйича илмий тадқиқот натижаларига кўра:

оғриқ синдромида қуланиладиган дори воситаларининг салбий реакциялари ҳосил бўлиш хавфи бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Оғриқ синдромини самарадорлик ва хавфсизлик нуқтаи назаридан даволаш алгоритми» мавзусида услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 19 январдаги 8н-з/04-сонли маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиялар дори воситаларининг салбий реакциялари ривожланишини башорат қилишни такомиллаштиришга имконини берган;

оғриқ синдроми фармакотерапиясини бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Оғриқ синдроми фармакотерапиясини оптималлаштириш алгоритми» мавзусида услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 19 январдаги 8н-з/04-сонли маълумотномаси). Ушбу кўрсатмалар бизга асоратлар хавфи тузилишини аниқлашда имконини берган;

неврологик беморларда оғриқ синдроми фармакотерапиясини бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Неврологик беморларда ностероид яллиғланишга қарши дорилар ва аналгетикларни танлашда оптималлаштирилган ёндашув» мавзусида услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 19 январдаги 8н-з/04-сонли маълумотномаси). Ушбу кўрсатмалар неврологик амалиётда энг кўп ишлатиладиган ностероид яллиғланишга қарши дорилар, аналгетик гуруҳларини ва уларнинг терапевтик самарадорлигини аниқлашга имконини берган.

Оғриқ синдромининг ташхиси ва оқибатини такомиллаштиришни ҳисобга олган ҳолда тадқиқотнинг олинган илмий натижалари бирламчи тиббий-санитария ёрдамнинг амалий фаолиятига, хусусан, Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказининг неврология бўлимида, Тошкент тиббиёт Академияси 3-сонли клиникасининг неврология бўлимида, 1-сонли Самарқанд Давлат тиббиёт институти клиникасида, Бухоро шаҳридаги "Азизмед Шифо" хусусий клиникасида, Тошкент шаҳри 5-сонли шаҳар клиник шифохонасида ва 2-сонли Республика клиник шифохонада амалиёти умумий амалиёт шифокорлари фаолиятига киритилди. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 13 июн 08-16817-сонли хулосаси). Тадқиқот натижаларини бирламчи амалий бажарилиши оғриқ синдроми бўлган беморларга тиббий ёрдам сифатини ошириш бўйича чора-тадбирларни амалга оширишга имкон берди, бу эса юқори самарадорлик ва хавфсизликка эга замонавий дори-дармонлардан фойдаланишга асосланган ушбу нозологиянинг фармакотерапияси сифати ва мавжудлигини оширишни таъминлайди. Фармакоэкономик ҳисоб-китоблар кўра неврологик беморларни даволашнинг

йиллик иқтисодий харажатлардан 22,3 фоизга камайиши кўзатилди, бу эса беморларнинг ҳаёт даври сифати ва давомийлигини яхшилайдди.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 4 та халқаро ва 2 та республика илмий анжуманларида муҳокама қилинди.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўyxатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 145 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** олиб борилаётган тадқиқотнинг долзарблиги ва тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари асосланади, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланади, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва техникасининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилади, илмий янгилик кўрсатилади ва тадқиқотнинг амалий натижалари, уларнинг илмий-амалий аҳамияти, амалиётга татбиқ этилиши, апробация тадқиқоти натижалари, чоп этилган ишлар тўғрисидаги маълумотлар очиб берилади.

Диссертациянинг биринчи боби «**Фармакогенетика нуктаи назаридан ностероид яллиғланишга қарши дорилар билан оғриқ синдромини самарали ва хавфсиз дори терапиясининг ҳозирги ҳолати**» адабиётларни кўриб чиқишга бағишланган бўлиб, учта кичик бобдан иборат бўлиб, унда кўплаб адабиётлар фойдаланиб, инсон танасининг генетик хусусиятларига қараб турли хил дорилар гуруҳларининг дори воситаларининг салбий реакциялари пайдо бўлишини ўрганиш таҳлили қилинган. Адабиётлар таҳлилида генетик полиморфизмни ўрганишга алоҳида акцент қилинган, улар депрессия, юрак-қон томир касалликлари, тромбоземболия, ошқозон яраси, хавфли усмалар ва бошқалар каби жиддий касалликларда ишлатиладиган турли хил дорилар метаболизмида иштирок этадиган ферментлар фаолиятидаги ўзгаришларга таъсир қилишига қодир, охир-оқибат, юқорида тавсифланган шароитларни фармакотерапия натижаларини яхшилаши мумкин. Генетик полиморфизмга қараб терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини ўзгартириш имкониятини ўқиш зарурлиги тўғрисида ноаниқликлар ҳам мавжуд. Кенгайтирилган клиник кўрсаткичларга кўра, MDR1 генининг полиморфик маркерлари генотипига қараб беморлар учун гликопротеин Р субстратлари бўлган дориларнинг оптимал дозалаш режимларини ўрганиш учун клиник тадқиқотлар учун зарур бўлган мезонларни такомиллаштириш бўйича илмий тадқиқотларнинг мақсадга мувофиқлиги тўғрисида хулоса қилинган. Боб таҳлил қилинган материални умумлаштирган хулоса билан тугаган.

Диссертациянинг «**Клиник материалнинг умумий хусусиятлари ва тадқиқот усуллари**» иккинчи бобида текширилаётган беморларнинг умумий хусусиятлари тўғрисидаги маълумотлар, шунингдек тадқиқотлар ҳақида маълумотлар мавжуд. 2018 ва 2020 йилларда оғриқ синдроми билан мурожаат қилган беморларнинг тиббий тарихини доимий таҳлил қилиш асосида ретроспектив фармакоэпидемиологик тадқиқотлар ўтказилган. Иккинчи босқич ностероид яллиғланишга қарши дорилардан фойдаланишнинг қиёсий самарадорлиги, хавфсизлиги, иқтисодий мақсадга мувофиқлигини истиқболли клиник ўрганишни лойиҳалашда, дори воситаларининг салбий реакциялари ва фармакогенетик тадқиқотлар (изоферментлар - CYP2C9, CYP2C19 ва MDR1 геннинг C1236T ва C3435T полиморфик маркерлар) ни ишлаб чиқишда амалга оширилди, шу жумладан 69 беморни текшириш ва даволашни ўз ичига олган. 94 соғлом кўнгиллилар томонидан фармакогенетик тадқиқотлар бўйича назорат гуруҳи ташкил этилди. Ностероид яллиғланишга қарши дориларни (асосий гуруҳ) қўллашда салбий дори реакциялари бўлган беморларда ва ностероид яллиғланишга қарши дорилар билан даволаш асоратларсиз ўтган беморларда ушбу генотипларнинг частоталарини таққослаш орқали маълум бир генотип ташувчиси ва жиддий ножўя дори реакцияларининг ривожланиши ўртасидаги (таққослаш гуруҳ) боғлиқликни ўрганиш.

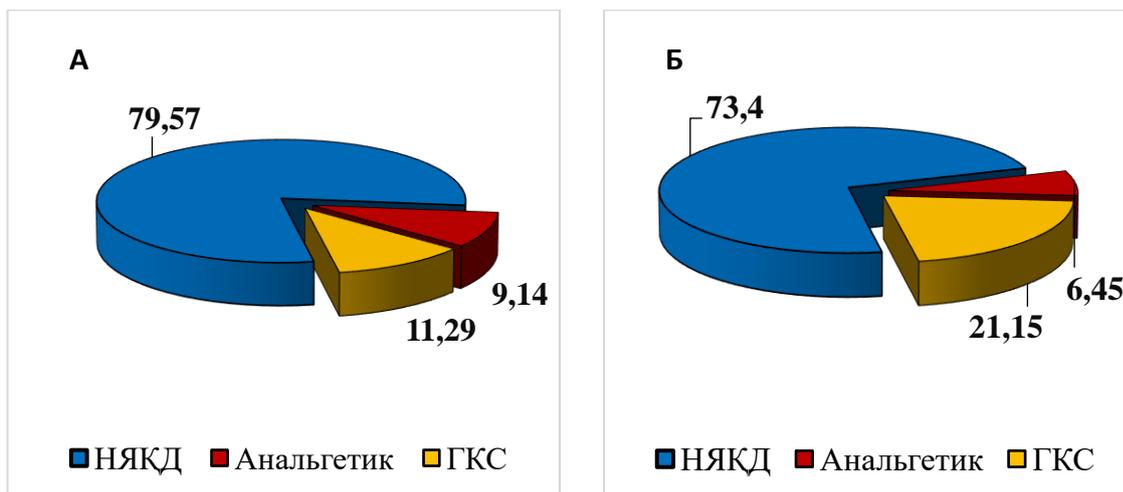
Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Гематология РИИАТМнинг «Молекуляр тиббиёт ва хужайралар технологиялари» бўлимида оғриқ синдроми билан оғриган беморларда дори воситаларининг салбий реакциялари ривожланишида C1236T ва C3435T гликопротеин Р ва CYP2C19, CYP2C9 изоферментларини кодловчи MDR1 ген полиморфизмларининг молекуляр генетик тадқиқотлари ўтказилган.

Боб таҳлил қилинган материални умумлаштирган хулоса билан тугаган.

**«Оғриқ синдроми бўлган беморларни динамикада иккита клиникада даволаш учун ишлатиладиган яллиғланишга қарши дориларнинг қиёсий хусусиятлари»** диссертациясининг учинчи боби бўлиб, оғриқ синдроми бўлган беморларда ностероид яллиғланишга қарши дорилардан фойдаланиш самарадорлигининг ҳозирги ҳолатини баҳолашга бағишланган. Ушбу бобда ТТА 1- ва 3-клиникаларида неврология бўлимларида стационар шароитда даволанган рефлекс синдроми бўлган ўмуртқа остеохондрозли беморларда ишлатиладиган яллиғланишга қарши дориларнинг тузилиши 2018 йил даврида ва 2020 йилда динамикада ўрганилган.

Оғриқ синдроми билан оғриган 485 нафар бемор ТТА 1-клиникасининг неврология бўлимида стационар шароитида даволанган. Улардан эркаклар 41% ва аёллар – 59% ни ташкил этди. Беморларнинг ўртача ёши  $58,3 \pm 0,9$  ни ташкил қилди. Даволанишнинг ўртача давомийлиги  $5,8 \pm 0,2$  кунни ташкил қилди.

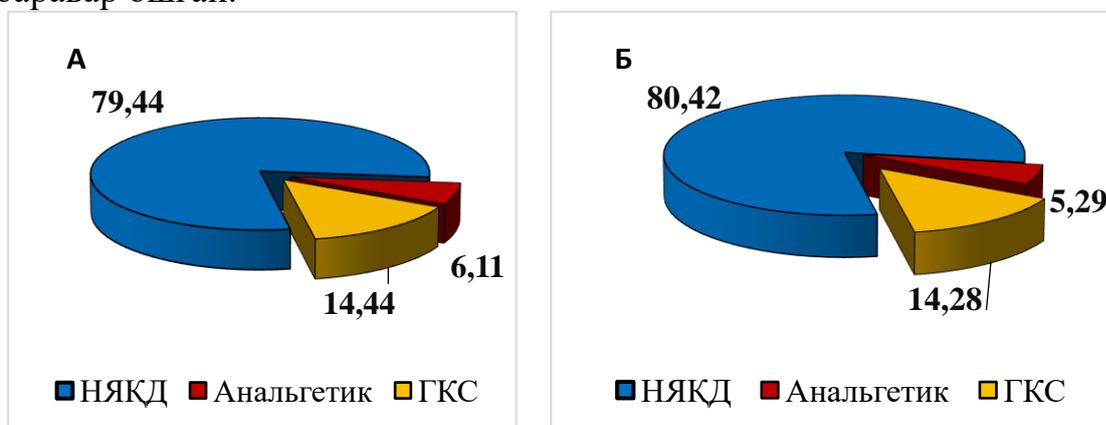
ТТА 3-клиникасининг неврология бўлимида оғриқ синдроми бўлган 538 нафар бемор стационар шароитида даволаниб, улардан эркаклар 39,3% ни, аёллар эса 60,7% ни ташкил этди. Беморларнинг ўртача ёши  $52,5 \pm 1,55$  ни ташкил этди. Даволанишнинг ўртача давомийлиги  $5,65 \pm 0,2$  кунни ташкил қилди.



Изох: А-2018, Б-2020.

**1-расм. ТТА клиникасининг 3-неврология бўлимида оғриқ синдроми бўлган беморларни даволашда қўлланилган ностероид яллиғланишга қарши дорилар тузилиши.**

Динамикада ТТА 3-клиникаласида рефлекс синдроми бўлган ўмуртқа остеохондрозли беморларда ишлатиладиган яллиғланишга қарши дориларнинг тузилишини ўрганиш (1-расм). Ностероид яллиғланишга қарши дорилар улуши кўрсатди 2017 нисбатан 2018 камайиш тенденциясига эга бўлган. Худди шу тасвир аналгетикларга ҳам тегишли эди. Шу билан бирга, 2020 йилда иккинчисининг улуши 29,4 фоизга 2018 йилга нисбатан камайган. Шу билан бирга, ГКСнинг ўзига хос тортишиш кучи, аксинча, мос равишда 1,9 баравар ошган.



Изох: А-2018, Б-2020.

**2-расм. ТТА 1-клиникасининг неврология бўлимида оғриқ синдроми бўлган беморларни даволаш учун ишлатилган структураси.**

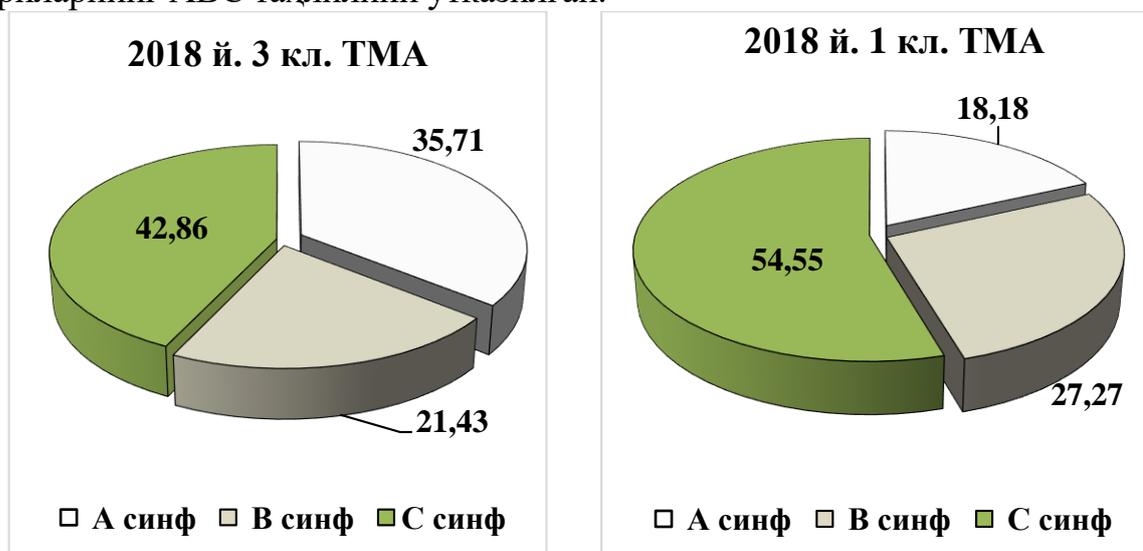
Шу билан бирга, ТТА клиникаси неврология 1 бўлимида ўтказилган шунга ўхшаш таҳлил, шакл кўриниб турганидек (2-расм), 2018 йилдан 2020 йилгача бўлган даврда ўрганилаётган патологиянинг яллиғланишга қарши терапияси таркибий қисмларининг нисбати бўйича сезиларли динамиканинг йўқлигини кўрсатади. 2020 йилда аналгетикларнинг ўзига хос вазнини 2018 йилга нисбатан камайтириш тенденцияси мавжуд бўлса-да, ностероид яллиғланишга қарши дорилар ва ГКС нинг ўзига хос вазнида фарқлар мавжуд йуқлиги топилди.

Натижада, умуман олганда, рефлекс синдроми билан ўмуртқа остеохондрознинг яллиғланишга қарши терапияси доирасида иккала ўрганилган клиникаларда ҳам ностероид яллиғланишга қарши дорилар, аналгетиклар ва ГКС қўлланилади, ГКС бундан мустасно, деярли тенг даражада.

Шундай қилиб, динамикада иккита клиниканинг неврология бўлимларида ўмуртқа остеохондрозли рефлекс синдроми бўлган беморларни даволаш учун ишлатиладиган яллиғланишга қарши дорилар тузилишини ўтказилган частота таҳлили шуни кўрсатадики, ишлатиладиган яллиғланишга қарши дорилар сониди ҳам, уларнинг ўзига хос вазнида ҳам клиникаларга нисбатан маълум фарқ мавжуд. Бундан ташқари, агар ТТА 3-клиникаларида ушбу дорилар таркибида 2018 ва 2020 йилларда динамикада маълум силжишлар мавжуд бўлса, унда ТТА 1-клиникасида бундай ўзгаришлар деярли йўқ.

Боб таҳлил қилинган материални умумлаштирган хулоса билан тугаган.

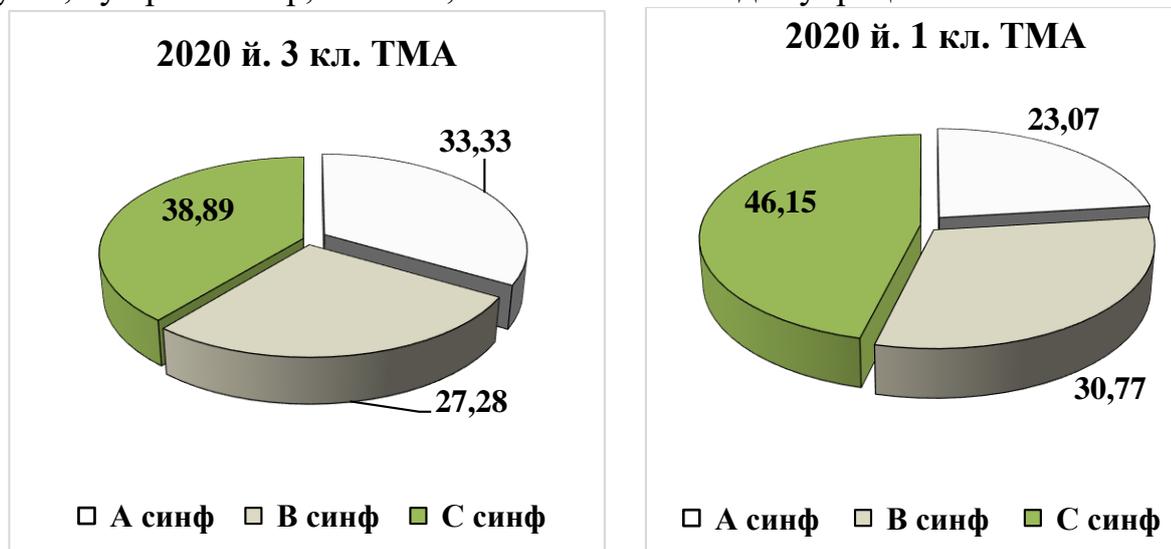
Диссертациянинг тўртинчи боби «**Ўмуртқа остеохондрози беморларни рефлекс синдроми билан даволаш учун ишлатиладиган яллиғланишга қарши дориларнинг қиёсий ABC таҳлили, улардан фойдаланиш частотаси ва иккита клиникада пул харажатлари**» ўмуртқа остеохондрознинг рефлекс билан фармакотерапияси доирасида тез-тез буюрилган яллиғланишга қарши дориларни ўрганишга бағишланган. ТТА 1- ва 3-клиникаларининг неврология бўлимларида қиёсий жиҳатдан ишлатиладиган яллиғланишга қарши дориларнинг ABC таҳлилини ўтказилган.



**3-расм. ABC даволаш таркибида ишлатиладиган яллиғланишга қарши дориларни уларнинг қулланиш частотаси бўйича қиёсий жиҳатдан ТТА 1 ва 3-клиникаларида 2018 йил учун ABC таҳлили (%да).**

Тақдим этилган маълумотлардан кўришиб турибдики, 3-клиниканинг неврология бўлимида энг кўп буюрилган яллиғланишга қарши дорилар гуруҳи 2018 йилда ишлатилган дориларнинг тахминан 1/3 қисмини ўз ичига олган. Шу билан бирга, ТТА 1-клиникасининг неврология бўлимида бундай дориларнинг улуши деярли 2 баравар кам эди. Шу билан бирга, ТТА 3-клиникаларида яллиғланишга қарши терапиянинг бир қисми сифатида ишлатиладиган камрок (Б синф) ва камдан-кам ҳолларда (С синф) дориларнинг улуши ТТА 1-

клиникасига қараганда 21,4% ва 22% га кам эди. Бинобарин, иккита мустақил ТТА клиникасида энг кўп буюрилган яллиғланишга қарши дорилар улушида маълум бир фарқ мавжуд. Шу билан бирга, агар энг кўп буюрилган яллиғланишга қарши дорилар ТТА 3-клиникаларида сезиларли даражада юқори бўлса, буюрилганлар, аксинча, ТТА 1-клиникасида кўпроқ.



**4-расм. ABC даволаш таркибида ишлатиладиган яллиғланишга қарши дориларни уларнинг қуллаш частотаси бўйича қиёсий жиҳатдан ТТА 1 ва 3-клиникаларида 2020 йил учун таҳлил қилиш (%да).**

А ва В синфлари камдан–кам ҳолларда буюрилган, 2020 йилда 3-клиникада ишлатилган яллиғланишга қарши дориларнинг тахминан 2/5 қисми киритилган, бу 9,3% 2018 йилга нисбатан паст эди. Шу билан бирга, 1-клиникада яллиғланишга қарши терапияда ишлатиладиган барча дориларнинг деярли ярми ушбу синфга киритилган. Тахминан бир хил тасвир 2018 йилда бўлган.

Пул харажатларини ҳисобга олган ҳолда ўрганилаётган патологияси бўлган беморларда ишлатиладиган яллиғланишга қарши дориларни тарқатишни ўргандик. Дори-дармонларни тақсимлаш таҳлили уларнинг тайинланиш частотасига қараб амалга оширилган олдинги кичик бобдан фарқли ўлароқ, ушбу бўлимда ўрганилган дориларнинг қайси бири энг кўп сарфланиши ва улар қанчалик мос келишини билиш учун уларнинг таҳлили харажатлар нуқтаи назаридан амалга оширилди уларнинг фойдаланиш частотаси ёки уларнинг талаби билан. Шунинг учун биз ушбу таҳлилни ўрганилаётган клиникаларни ҳисобга олган ҳолда ва уларнинг 2018 йилда фойдаланиш частотасига қараб қиёсий жиҳатдан ўтказилган.

Боб таҳлил қилинган материални умумлаштирган хулоса билан тутаган.

Диссертациянинг бешинчи боби «Ўзбек миллатига мансуб соғлом кўнгиллилар орасида цитохром Р450 жигар тизими (СҮР 2С19 и СҮР 2С9) ва MDR1 гени икки изоферментининг аллел ва генотипларининг тарқалиши» ўрганишига бағишланган. Унда СҮР2С9 ва СҮР2С9\*3 генининг полиморфик маркерлари билан клиник муносабатлар тўғрисида маълумотлар келтирилган. Тадқиқот 94 соғлом кўнгиллилар орасида ўтказилди, улар орасида СҮР2С19 ва СҮР2С9 аллеллари ва генотипларининг частоталари ўрганилди.

1-жадвал

**Ўзбек миллатига мансуб соғлом кўнгиллилар орасида CYP2C9\*2  
изоферментнинг аллел ва генотипларининг учраш частотаси**

(N = 188/94)	Аллель		Генотип	
	144 Arg	144Cys	144ArgArg	144ArgCys
Кузатилган	0,9267	<b>0,0733</b>	<b>0,8533</b>	<b>0,1467</b>
Кутилган	0,945	0,0550	0,8760	<b>0,1240</b>
$\chi^2$	6,92			
p	0,006			

Жадвалдан кўришиб турибдики, ўзбек миллатига мансуб соғлом кўнгиллилар орасида 144CysCys генотиби топилмаган. 144ArgArg генотипининг ташувчилари 86 кишида ва 8 киши 144ArgCys ташкил топган. Шундай қилиб, 172 аллел 144арг ва 16 аллел 144сйс аниқланган.

CYP2C9 генининг CYP2C9\*3 полиморф маркерининг аллел ва генотипларининг частоталари 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

**Ўзбек миллатига мансуб соғлом кўнгиллилар орасида CYP2C9\*3  
изоферментининг аллел ва генотипларининг учраш частотаси**

(N = 188/94)	Аллель		Генотип		
	359Leu	359Ieu	359Ieu Ieu	359Ieu Leu	359Leu Leu
Кузатилган	0,8867	0,1133	0,7867	0,2000	0,0133
Кутилган	0,8870	0,1130	0,8215	0,1785	<b>0,0</b>
$\chi^2$	8,52				
p	0,008				

Ўзбек миллатига мансуб соғлом кўнгиллилар орасида CYP2C19 изоферментининг аллел ва генотипларининг учраш частотасини янада ўрганганимизда А аллел варинати 98,9%, G еса атиги 1,1% ҳолларда рўйхатга олинганлигини аниқланган (3-жадвал).

3-жадвал

**CYP2C19 генида полиморфизм аллеллари ва генотипларининг ўзбек  
миллатига мансуб соғлом кўнгиллилар ўртасида тарқалиш частотаси**

(N = 188/94)	Аллель		Генотип		
	*1	*2	*1/*1	*1/*2	*2/*2
Кузатилган	0,989	0,112	0,979	0,210	0,00
Кутилган	0,918	0,133	0,959	0,178	<b>0,0</b>
$\chi^2$	9,52				
p	0,007				

Биз томондан олинган частоталарнинг Осиё популяциялари частоталари билан қиёсий таҳлили ўтказилди. Таққослаш учун хорижий муаллифларнинг тадқиқотлари тўплами ишлатилган. MDR1 3435C>T учун олинган натижалар осиеликлардаги аллел частоталарига оид адабиётлар маълумотлари билан боғлиқдир. MDR1 1236C>T полиморфизмларининг частоталари 10% пастлиги исботланган.

#### 4-жадвал

### MDR1 генида C1236T и 3435T полиморфизм аллеллари ва генотипларининг ўзбек миллатига мансуб соғлом кўнгиллилар ўртасида тарқалиш частотаси

Текширилган гуруҳлар	Аллел частоталари		HWE	Генотиплар частоталари		
	C	T		C/C	C/T	T/T
C1236T	0,654	0,346	Кузатилган	0,394	0,521	0,085
			Кутилган	0,412	0,525	0,063
			$\chi^2$	7,21;		
			p	0,008;		
C3435T	0,574	0,425	Кузатилган	0,319	0,511	0,170
			Кутилган	0,421	0,498	0,280
			$\chi^2$	5,83;		
			p	0,02		

Шундай қилиб, MDR1 ташувчи оксил генларининг полиморфизмлари бизнинг аҳолимизда тарқалишнинг юқори фоизига эга. Олинган маълумотлардан турли дориларнинг индивидуал фармакокинетикасини ўрганишда MDR1 нинг полиморф вариантларининг функционал кўринишларини ўрганишга бағишланган тадқиқотларда ҳамда популяция-генетик тадқиқотларда фойдаланиш мумкин. Ўрганилаётган аллелларнинг тарқалиш частоталари тўғрисидаги маълумотлар бошқа муаллифлар томонидан популяцион тадқиқотлар натижаларини таққослаш учун материал бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Боб таҳлил қилинган материални умумлаштирган хулоса билан тутаган.

Олтинчи боб «CYP 2C19, CYP 2C9 изоферментлари ва MDR1 нинг полиморфик вариантларининг бегона бўлмаган яллиғланишга қарши дорилар томонидан қўзғатилган кировчи дори реакцияларини ривожлантиришдаги роли» CYP2C9\*2 ва CYP2C9\*3 аллеллари томонидан генотипларни ташиш ўртасидаги боғлиқликни ўрганишга бағишланган.

#### 5-жадвал

### Ностероид яллиғланишга қарши дорилардан фойдаланиш натижасида гастродуоденал соҳаси билан оғриқ синдроми бўлган беморлар орасида CYP2C9 генотипларини тақсимлаш

Генотип	Гастропатия+		Гастропатия-		
	Абс.	%	Абс.	%	
CYP2C9*1/*1	38	65,5	7	63,6	$\chi^2 = 2,1$ ; $p > 0,05$ ; OR=0,25; 95% CI 1,04-3,26; df=1,000
CYP2C9*1/*2	8	13,4	1	9,1	$\chi^2 = 14,514$ ; $p > 0,05$ ; OR=0,65; 95% CI 0,11-0,56; df=1,000
CYP2C9*1/*3	2	18,2	9	15,5	$\chi^2 = 0,049$ ; $p > 0,05$ ; OR=1,17; 95% CI 0,091-4,76; df=1,000
CYP2C9*2/*2	0	0	2	3,4	NaN
CYP2C9*3/*3	1	9,1	1	1,7	$\chi^2 = 1,565$ ; $p < 0,05$ ; OR=5,27; 95% CI 0,36-78,13; df=0,315

Гастропатиялар билан оғриган беморларнинг кичик гуруҳидаги CYP2C9 генотипларининг частоталарини мезондан фойдаланган ҳолда таққослашган  $\chi^2$  CYP2C9\*1 генотиплари / \*2 ва CYP2C9\*3/\*3 улар гастропатияли

беморларда гастропатиясиз беморларга нисбатан кўпроқ тарқалган: 13,4% қарши 9,1%,  $\chi^2=14,514$ ,  $p>0,05$ ; 9,1% қарши 1,7%  $\chi^2 =1,565$ ;  $p<0,05$ .

6-жадвал

**Оғриқ синдроми бўлган беморларда CYP2C9\*3 аллел вариантынинг ташувчисига қараб гастропатиялар пайдо бўлиш частотаси**

Гурухлар	Ташувчи CYP2C9*3 (n=56)		Ташувчи эмас CYP2C9*3 (n=13)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Гастропатия+	8	14,3	3	23,1	$\chi^2=5,972$ ; $p<0,05$ ; OR=6,462; 95% CI 1,199-34,823
Гастропатия-	48	85,7	10	76,9	

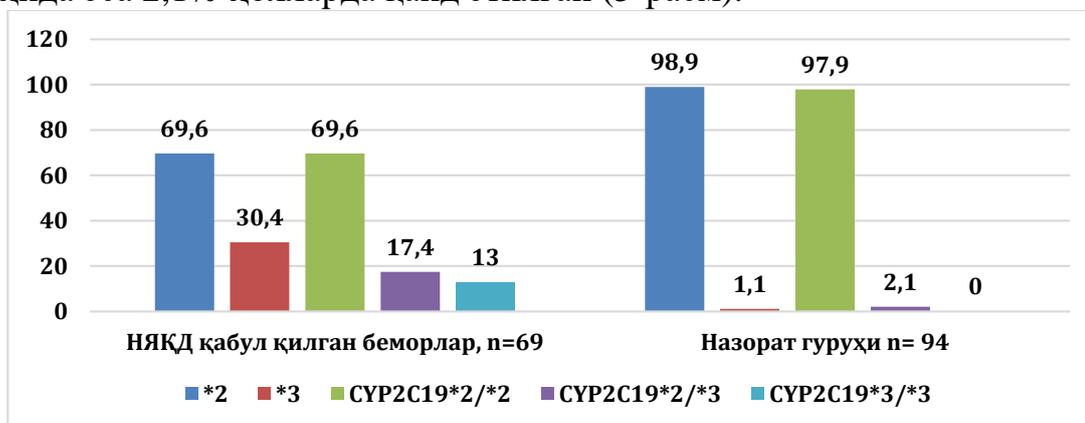
Жадвалдан кўришиб турибдики, CYP2C9\*3 нинг аллелик вариантыни ташувчи билан ностероид яллиғланишга қарши дориларолган ҳолда оғриқ синдроми бўлган беморларнинг 23,1% гастропатиялар ривожланган, бу аллелик вариантыни ташувчисиз эса улар 1,6 марта кам ривожланган ( $\chi^2=5,972$ ;  $p<0,05$ ; OR=6,462).

Олинган маълумотлар CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 аллелик вариантларининг ташувчиси ва ностероид яллиғланишга қарши дорилар олган оғриқ синдроми бўлган беморларда гастропатиянинг ривожланиши ўртасида боғлиқлик мавжудлигини кўрсатган.

Шундай қилиб, биз ностероид яллиғланишга қарши дорилардан фойдаланганда гастропатияларнинг ривожланиши учун яна бир хавф омилини аниқланган - CYP2C9 нинг генетик полиморфизми, аниқроғи CYP2C9\*2 ва CYP2C9\*3нинг аллелик вариантларининг ташувчиси.

Тадқиқот натижасида ностероид яллиғланишга қарши дориларни қабул қилган беморларда CYP2C19 генининг \*2 аллелини 97,1% ўтказиш частотаси, назорат гуруҳида – 98,9% ни ташкил этди.

Ҳолбуки, \*3 аллелининг частотаси оғриқ синдроми билан оғриган беморлар орасида 2,6 марта кўп бўлган ва кутилган Харди-Вайнберг мувозанатига мос келди  $\chi^2=7,0$ ,  $p=0,008$ . Гетерозигот аллелини ташиш CYP2C19\*2/\*3 НЯҚД қабул қилувчи беморларда CYP2C19ген 17,4%, назорат гуруҳида эса 2,1% ҳолларда қайд этилган (5-расм).



OR=6,9 (CI 1,44-33,0);  $\chi^2=58,8$ ,  $p<0,001$

**5-расм. CYP2C19 генида полиморфизм аллеллари ва генотипларининг жинси ва назоратига қараб беморлар гуруҳларида тарқалиш частотаси.**

\*3 аллел ва CYP2C19 генотиби ўртасидаги боғлиқлик ўрнатилди ва аллел ва генотип даражасида ностероид яллиғланишга қарши дорилар гастропатиясининг мавжудлиги (7-жадвал).

**7-жадвал**

**Оғриқ синдроми ностероид яллиғланишга қарши дорилар олган беморлар орасида гастропатиялар мавжудлигига қараб CYP2C19 генида полиморфизм аллеллари ва генотипларини аниқлаш**

Аллель/генотип	Гастропатии+ (n=58)		Гастропатии- (n=11)		
	n	%	n	%	
*2	82	70,7	14	63,6	$\chi^2 = 12,1$ ; $p=0,05$ ; OR=0,25; 95% CI 0,11-0,56; $df=0,014$
*3	34	29,3	8	36,4	
CYP2C19*2/*2	42	72,4	6	54,5	$\chi^2 = 14,2$ ; $p=0,01$ ; OR=8,25; 95% CI 2,56-26,6; $df=0,030$
CYP2C19*2/*3	11	19,0	2	18,2	
CYP2C19*3/*3	5	8,6	2	18,2	

**8-жадвал**

**Оғриқ синдроми бўлган беморлар орасида дори воситаларининг салбий реакцияларига қараб MDR1 генининг C3435T полиморф маркерининг аллеллари ва генотипларини аниқлаш**

Аллель/генотип	дори воситаларининг салбий реакциялари + (n=47)		дори воситаларининг салбий реакциялари - (n=22)		
	n	%	n	%	
C	51	54,2	10	22,7	$\chi^2 = 12,1$ ; $p=0,05$ ; OR=0,25; 95% CI 0,11-0,56; $df=0,014$
T	43	45,7	34	77,3	
CC	11	23,4	2	9,1	$\chi^2 = 14,2$ ; $p=0,01$ ; OR=8,25; 95% CI 2,56-26,6; $df=0,030$
CT	29	61,7	7	31,8	
TT	7	14,9	13	59,1	

8-жадвалдан кўришиб турибдики, дори воситаларининг салбий реакциялари ривожланиши билан TT ва полиморф маркер C3435T нинг T аллелининг муҳим ассоциацияси мавжуд. CC генотиби дори воситаларининг салбий реакциялари, CT билан касалланган беморларнинг 9,1% орасида – 31,8% да топилган. Оғриқ синдроми бўлган ностероид яллиғланишга қарши дорилар ва дори воситаларининг салбий реакциялари билан касалланган беморларнинг 59,1 фоизида TT генотиби ўрнатилди, дори воситаларининг салбий реакциялари бўлмаган беморлар гуруҳида эса бу генотип 4 барабар кам тарқалган ( $\chi^2 = 14,2$ ;  $p=0,01$ ; OR=8,25; 95% CI 2,56-26,6;  $df=0,030$ ).

Олинган натижалар полиморф маркер С3435Т ва дори воситаларининг салбий реакциялари ривожланиши ўртасида боғлиқлик мавжудлигини кўрсатади, яъни ТТ генотиби ва Т аллели дори воситаларининг салбий реакциялари ривожланишига мойил бўлган генетик хавф омиллари (OR=4,0 и 8,25; 95% CI 1,78-9,09 и 2,56-26,57 мос равишда) узоқ вақт давомида ностероид яллиғланишга қарши дорилар олиб оғриқ синдроми бўлган беморларда.

С1236Т полиморф маркерининг аллеллари ва генотиблири юзага келишининг тақсимланишида мутлақо тескари манзарани кузатинган (9-жадвал).

MDR1 генининг С1236Т полиморф маркерининг аллеллари ва генотиблирининг тарқалиши дори воситаларининг салбий реакциялари билан ва бўлмаган ҳолда оғриқ синдроми бўлган беморлар гуруҳлари ўртасида сезиларли даражада фарқ қилмади. Олинган натижалар полиморф маркер С1236Т билан дори воситаларининг салбий реакциялари ривожланиши (OR=1,6 и 0,96; 95% CI 0,75-3,19 и 0,29-3,21 мос равишда) ўртасида боғлиқлик йўқлигини кўрсатган.

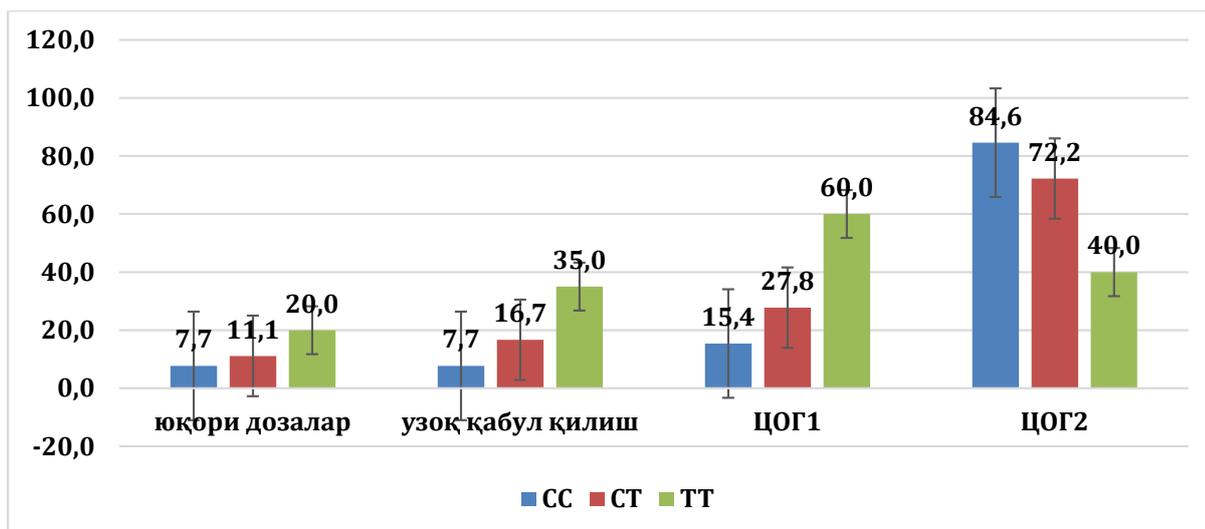
Дори воситаларининг салбий реакциялари ривожланишини башорат қилиш учун оғриқ синдроми бўлган беморларда ТТ генотипини аниқлаш самарадорлигини ўрганиб чиқдик. ТТ генотипининг сезгирлиги 35%, ўзига хослиги эса 94,8%, ТТ генотипини аниқлашда ижобий натижанинг прогностик қиймати 59,1%, СС ва СТ генотиблирини аниқлашда салбий натижанинг прогностик аҳамияти эса 82,3% эканлиги аниқланган.

#### 9-жадвал

#### Оғриқ синдроми бўлган беморлар орасида дори воситаларининг салбий реакцияларига қараб MDR1 генининг С1236Т полиморф маркерининг аллеллари ва генотиблирини аниқлаш

Аллель/ генотип	дори воситаларининг салбий реакциялари + (n=47)		дори воситаларининг салбий реакциялари - (n=22)		
	n	%	n	%	
С	53	56,4	24	54,5	$\chi^2 = 0,041$ ; $p > 0,05$ ; OR=1,6; 95% CI 0,75-3,19; df=0,856
Т	41	43,6	20	45,5	
СС	11	23,4	5	22,7	$\chi^2 = 0,004$ ; $p > 0,05$ ; OR=0,96; 95% CI 0,29- 3,21; df=1,0
СТ	26	55,3	12	54,5	
ТТ	10	21,3	5	22,7	

Хулоса қилинганда, оғриқли симптом бўлган беморларда, MDR1 генининг С3435Т полиморфизмининг ТТ генотиби аниқланганда, дори воситаларининг салбий реакциялари тез-тез учрайди, бундан ташқари, мен ушбу когортанинг беморларида ностероид яллиғланишга қарши дорилар ва ундан юқори даражадаги узоқ муддатли фойдаланиш унинг дозалари қайд этилди, СС ва СТ генотибли беморлар билан солиштирганда (6-расм).



**6-расм. MDR1 генининг C3435T полиморфизмининг белгиланган генотипларига қараб ностероид яллиғланишга қарши дорилардан фойдаланиш мезонлари.**

Шунингдек, TT генотиби бўлган беморларда дори воситаларининг салбий реакциялари ривожланиши билан кўп ҳолларда циклоксигеназа изоферментларининг ностероид яллиғланишга қарши дорилар ЦОГ-1 буюрилганлиги, СТ ва СС генотиплари билан эса кўп ҳолларда селектив ЦОГ-2 буюрилганлиги аниқланди.

Шундай қилиб, TT генотиби аниқланган беморларда оғриқ синдроми билан оғриқнинг интенсивлигини ҳисобга олган ҳолда ва клиник ва лаборатория мезонларини доимий равишда кузатиб бориш асосида ностероид яллиғланишга қарши дориларни паст дозаларда буюриш керак.

Боб таҳлил қилинган материални умумлаштирган хулоса билан тугаган.

Диссертациянинг «Хулосаси» да ушбу ишда ўрганилган касалликка чалинган беморларда ТТА 1 ва 3- клиникаларида 2018 йилдан 2020 йилгача стационар шароитда даволанган яллиғланишга қарши дориларни қўллашнинг асосий натижалари келтирилган. Ушбу иш мавзуси бўйича олиб борилган тадқиқотлар, олинган маълумотларни таҳлил қилиш ва умумлаштириш натижасида оғриқ синдроми бўлган беморларда MDR1 генининг полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда фармакогенетикадан фойдаланиш, даволаш тактикаси бўйича тавсиялар бериш мақсадга мувофиқ деб топилди. Ушбу тактика фармакоэпидемиология, фармакоэкономика ва фармакогенетикадан фойдаланишнинг рационаллиги талабларидан келиб чиқади, уларнинг маълум бир муассасада мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда.

## ХУЛОСАЛАР

1. Рефлекс синдроми билан ўмуртка остеохондроз билан оғриган беморларнинг яллиғланишга қарши терапияси таркибида ностероид яллиғланишга қарши дориларнинг улуши 80% гача, глюкокортикостероидлар ва аналгетиклар - 20%ни эгаллайди. Яллиғланишга қарши дориларнинг энг

кенг тарқалган комбинацияси (70% ҳолларда) НЯҚД + ГКС ва аналгетиклар билан НЯҚД (17%) эди. Динамикада ГКС нинг ўзига хос вазини ва НЯҚД + ГКС + аналгетикларнинг комбинациясини ошириш тенденцияси мавжуд.

2. Оғриқ синдроми бўлган беморларнинг яллиғланишга қарши терапияси таркибида селектив бўлмаган ЦОГ ингибиторлари энг катта улушни эгаллайди, бу эса ножўя реакцияларнинг юқори частотасини ва бошқа дорилар билан ўзаро таъсир қилиш еҳтимолини аниқлайди. Динамикада ЦОГ-2 селектив ингибиторлари улушининг бир оз ортиши кузатилади.

3. Ўрганилган клиникаларда оғриқ синдроми бўлган беморларда яллиғланишга қарши дориларнинг мантисиз ишлатилиши мавжуд бўлиб, бу самарадорликни етарли даражада назорат қилмаслик, дозаларни титрлашнинг этишмаслиги ва ён таъсирларни рўйхатдан ўтказиш билан намоён бўлади.

4. Ўрганилган клиникаларда ABC таҳлили натижаларига кўра А синфига (маблағларнинг 70-80% сарфланадиган дорилар) селектив бўлмаган ЦОГ ингибиторлари ва ГКС, В синфига (маблағларнинг 15-20% сарфланадиган дорилар) селектив ЦОГ, С синфига (улар учун кўпроқ маблағ сарфланмайди) киритилган. 5-10% сарфланади) аналгетиклар киритилди, бу эса танланмаган ностероид яллиғланишга қарши дориларнинг харажатлар таркибида энг катта улушга эга эканлигини кўрсатади. ABC таҳлиллари натижаларига кўра ўрганилаётган клиникаларда динамикада ўзгаришлар йўқ.

5. Клиник жиҳатдан аҳамиятли аллел 144Arg ўзбек миллатига мансуб соғлом кўнгиллиларнинг 92,7% да; клиник жиҳатдан аҳамиятли 359Leu эса 88,7% да аниқланган. Ўзбек миллатига мансуб соғлом кўнгиллилар СҮР2С19\*1/\*1 генотипига \*1/\*1 (нормал метаболик даражаси) оралик метаболизм (генотип) эса, 97,9% қайд этилди \*1/\*2) кўнгиллиларнинг 2,1 фоизида кузатилган. Шунини таъкидлаш керакки, секин метаболизаторлар (генотип \*2/\*2) ушбу намунада содир бўлмади.

6. СҮР2С9\*2 ва СҮР2С9\*3 аллелик вариантларининг ташилиши гастропатияли беморларда нсаиддан фойдаланилганда статистик жиҳатдан анча кенг тарқалган бўлиб, асоратлари бўлмаган ностероид яллиғланишга қарши дорилар олган беморлар гуруҳига нисбатан): 9,1%,  $\chi^2=14,514$ ,  $p>0,05$ ; 9,1% қарши 1,7%  $\chi^2 =1,565$ ;  $p<0,05$ .

7. MDR1 генида 1236C>T полиморфизм нормал генотипи учун гомозиготалар 39,4% (n=37), мутант учун – 8,5% (n =8), гетерозиготалар эса 52,1% (n =49) частотага эга бўлган. Нормал гомозиготалар MDR1 3435C>T ўзбек миллатига мансуб соғлом кўнгиллиларнинг 31,9% (n =30), гетерозиготалар – 51,1% (n =48), мутант генотип бўйича гомозиготалар эса 17,0% (n =16) частота билан топилган.

8. Полиморф маркер С3435Т ва дори воситаларининг салбий реакциялари ривожланиши ўртасидаги боғлиқлик исботланган, яъни ТТ генотипи ва Т аллели генетик хавф омиллари OR=4,0 и 8,25; 95% CI 1,78-9,09 и 2,56-26,57 мос равишда) оғрикли беморларда дори воситаларининг салбий реакциялари ривожланишига мойил узоқ вақт давомида ностероид яллиғланишга қарши дорилар олган ҳолда синдроми. Полиморф маркер С1236Т ва дори воситаларининг салбий реакциялари ривожланиши (OR=1,6 и 0,96; 95% CI

0,75-3,19 и 0,29-3,21 мос равишда) ўртасида ҳеч қандай боғлиқлик бўлмаганлини исботланди.

9. Оғриқ синдроми бўлган беморни ностероид яллиғланишга қарши дорилар терапиясининг самарадорлиги ва хавфсизлигини ошириш учун MDR1 генининг C3435T полиморфик маркери ёрдамида генотиплаш керак.

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

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**АБДАШИМОВ ЗАФАР БАХТИЯРОВИЧ**

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К  
ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА  
(ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)**

**14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА НАУК (DSc) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ -2022**

**Тема диссертации докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2021.1.DSc/Tib546.**

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном стоматологическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб- странице по адресу [www.tma.uz](http://www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу [www.ziyo.net](http://www.ziyo.net).

<b>Научный консультант:</b>	<b>Даминова Лола Тургунпулатовна</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Зуфаров Пулат Соатович</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Аминов Саллахиддин Джураевич</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Гильдиева Маргарита Сабировна</b> доктор биологических наук, старший научный сотрудник
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова</b>

Защита диссертации 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: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto: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 Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (DSc) доктора наук)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Несмотря на обилие препаратов, применяемых при воспалительных заболеваниях, препараты, относящиеся к этой группе, не решают таких проблем, как эффективное лечение и рецидив заболевания, однако при прекращении приема препарата могут наблюдаться высокие показатели побочных эффектов. По данным крупных исследовательских центров, «...нестероидные противовоспалительные препараты являются наиболее широко используемыми лекарствами в мире...»<sup>1</sup>. Эти генетические особенности представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств, называемые полиморфными маркерами или аллельными вариантами.

В масштабах всего мира среди заболеваний, ведущих к временной нетрудоспособности болезни костно-мышечной системы занимают 3-е место после болезней органов дыхания и травм/отравлений. В этих условиях даже страны с высоким экономическим развитием вынуждены разрабатывать механизмы оптимизации использования бюджетов здравоохранения, потому что результаты таких работ позволяют объективно оценить качество фармакотерапии, выяснить рациональность использования лекарственных средств, наметить пути оптимизации потребления медикаментов.

В нашей стране поставлены ряд задач, направленных на развитие медицинской отрасли, адаптацию медицинской системы к мировым стандартам, профилактику соматических заболеваний среди различных слоев населения. Такие задачи, как: «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению нашей страны, а также формирование медицинской системы стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа и диспансеризации...»<sup>2</sup>. Эти задачи будут способствовать снижению НЛР у пациентов с хроническим болевым синдромом, с длительным приемом НПВС и помогут повысить уровень медицины в Узбекистане на уровне мировых стандартов в оказании помощи по предотвращению НЛР при НПВС.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит для выполнения задач, поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года №УП-60 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2022-2026 годы», от 25 мая 2021 года № УП-5124 «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения», в № УП-5124 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы

---

<sup>1</sup> Е.Н.Караева Энтеропатия, ассоциированная с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-энтеропатия) // Терапевтический архив-2020-№2, с.85-92

<sup>2</sup> Указе Президента Республики Узбекистан №УП-60 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года.

здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 25 апреля 2022 года №ПП-215 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан» а также в других нормативно-правовых документах, связанных с этой деятельностью.

**Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>3</sup>.**

В ряде крупных научных и высших учебно-образовательных центрах мира ведутся научные лабораторные и клинические исследовательские работы, изучающие вопросы оптимизации фармакотерапии болевого синдрома с учетом комплексного анализа проблемных аспектов фармакотерапии и уровня знаний врачей по вопросам рационального использования НПВС, опираясь на данные фармакокинетических и фармакодинамических параметров, результаты фармакогенетических исследований в активности ферментов биотрансформации и транспортеров данных препаратов., в частности в University of Sydney (Австралия), King's College Hospital, (Великобритания), University of Barcelona (Испания), New York University School of Medicine, Stanford University, Columbia University, University of Illinois (США), University of Pavia, University of Pisa, (Италия), Paris Descartes University, (Франция), University of Belgrade (Сербия), в ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова (Россия), в Ташкентском государственном стоматологическом институте (Узбекистан).

В настоящее время стратегия разработки ЛС на современном этапе сводится к поиску патогенетических особенностей, которые являются первопричиной заболевания с целью воздействия на нее (New York University School of Medicine). Большинство работ в области фармакоэпидемиологии (ФЭ) посвящено изучению сердечно-сосудистых и антимикробных ЛС (King's College Hospital, (Великобритания)).

Многими исследованиями доказано высокая распространенность в популяции, хронического болевого синдрома (ХБС), как основного показателя к длительному применению НПВС, реально улучшающих качество жизни пациентов (University of Belgrade (Сербия)). Однако, НПВС негативно влияет на функцию почек и систему кровообращения (University of Sydney (Австралия)). В связи с чем, зарубежными авторами было изучены процессы фармакокинетики НПВС. Было установлено, что одну из ключевых ролей в выведении целого ряда лекарственных средств, в частности и НПВС, имеет транспортный белок гликопротеин Р, кодируемый геном MDR1 (New York University School of Medicine). В связи с чем влияние генетического полиморфизма гликопротеина Р на фармакокинетику данных препаратов

<sup>3</sup>Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: [www.sydney.edu.au](http://www.sydney.edu.au), [www.cdhb.health.nz](http://www.cdhb.health.nz), [www.kch.nhs.uk](http://www.kch.nhs.uk), [www.ub.edu](http://www.ub.edu), [www.mad.nyu.edu](http://www.mad.nyu.edu), [www.stanford.edu](http://www.stanford.edu), [www.columbia.edu](http://www.columbia.edu), [www.illinois.edu](http://www.illinois.edu), [www.wcm-3.unipv.it](http://www.wcm-3.unipv.it), [www.unipi.it](http://www.unipi.it), [u-paris.fr](http://u-paris.fr), [www.bg.ac.rs](http://www.bg.ac.rs), [www.ncagp.ru](http://www.ncagp.ru)

способствует прогнозированию клинических последствий University of Illinois (США).

В настоящее время во всём мире проводятся научно -исследовательские работы по ряду направлений по улучшению качества оказания медицинской помощи больным с болевым синдромом, снижению нежелательных лекарственных реакций, в том числе по следующим приоритетным направлениям: оценка эффективности и безопасность использования НПВС у больных с болевым синдромом; оценка АВС-анализа применения НПВС у больных с болевым синдромом; изучение ассоциации между носительством аллельных вариантов генов *CYP2D19* и *MDR1* у пациентов с болевым синдромом; оценка эффективности и безопасности применения неселективных и селективных ингибиторов ЦОГ при лечении больных с остеохондрозом позвоночника с рефлекторно болевым синдромом; разработка путей рационального применения НПВС и анальгетиков у больных с болевым синдромом.

**Степень изученности проблемы.** Бурное развитие фармацевтического рынка в последнее десятилетие определило масштабное проведение в стране фармакоэпидемиологических (ФЭ) исследований. Результаты таких работ позволяют объективно оценить качество фармакотерапии, выяснить рациональность использования лекарственных средств, наметить пути оптимизации потребления медикаментов.

Большинство работ в области ФЭ посвящено изучению сердечно-сосудистых и антимикробных ЛС (Лопухова В. А. 2006). Вместе с тем несомненный интерес представляет исследование ФЭ НПВС. Во-первых, это обусловлено высоким потреблением НПВС, как обезболивающих лекарственных средств. Более тридцати миллионов людей в мире ежедневно принимают НПВС, причем 40% этих пациентов имеют возраст старше 60 лет (Бородин А. Г., Канавина М. Е. 2020). Во-вторых, это высокая распространенность в популяции, хронического болевого синдрома (ХБС), как основного показателя к длительному применению НПВС, реально улучшающих качество жизни пациентов. По данным международной статистики частота поражений суставов и позвоночника сопоставима по частоте с АГ и ИБС. В-третьих, важным фактором является то, что страдают ХБС пациенты старшей возрастной группы, имеющие, как правило, различные сопутствующие заболевания, в частности, сердечно-сосудистой системы (Хохлов А.Л. 2019). В связи с этим, нарастает актуальность проблемы негативного влияния НПВС на функцию почек и систему кровообращения. Крайне важно учитывать также возможность взаимодействия НПВС с такими ЛС, как диуретики, ИАПФ, БАБ и сердечные гликозиды (Марусенко И.М. 2017).

Изучение ассоциаций между развитием серьезных НЛР при применении того или иного ЛС и определенными генотипами по *CYP2C9* и *MDR1*. А предпосылками подобного рода исследования являются уже имеющиеся результаты, свидетельствующие о наличии влияния полиморфизмов данных генов на фармакокинетику НПВС (Сычев Д.А., 2018). В последнее время

появились научные работы посвящены частоте и выраженности НЛР от применения НПВП и их эффективности в зависимости от полиморфизма различных изоферментов печеночной системы цитохрома P450 (CYP 2C9, CYP 2C19), ответственной за метаболизм многих лекарственных средств. Одну из ключевых ролей в выведении целого ряда лекарственных средств, в частности и НВПС, имеет транспортный белок гликопротеин P, кодируемый геном MDR1. В настоящее время активно изучается клиническое значение полиморфных маркеров, представляющих собой замену в нуклеотидной последовательности ДНК одного нуклеотида на другой, то есть приводят к изменениям в аминокислотной последовательности.

Из вышеизложенного, становится понятным, что рациональное использование ЛС как индикатора эффективности фармакотерапии достигается как за счет внедрения результатов различных многоцентровых исследований, метанализов, так и путем оценки качества и количества используемых ЛС - фармакоэпидемиологии ЛС. В связи с этим в настоящей работе планируется исследование по повышению рациональности проводимой фармакотерапии болевого синдрома на основе проведения ФЭ анализа.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Данное исследование выполнено на основании плана научно-исследовательских работ Ташкентского государственного стоматологического института в рамках проекта ККРНТ № 011400196 «Разработка и усовершенствование методов ранней диагностики, лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний с учетом факторов окружающей среды».

**Цель исследования:** оптимизация фармакотерапии болевого синдрома с учетом комплексного анализа проблемных аспектов фармакотерапии по рациональному использованию НВПС.

**Задачи исследования:**

изучить фармакокинетику противовоспалительных лекарственных средств, примененных у больных с болевым синдромом;

провести сравнительную оценку применения НПВС у больных с болевым синдромом;

оценить эффективность и безопасность использования НПВС у больных с болевым синдромом;

провести АВС-анализ применения НПВС у больных с болевым синдромом;

оценить изоферменты CYP 2C19 и CYP 2C9 в развитии НЛР, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами;

обосновать ассоциации между носительством аллельных вариантов генов MDR1 у пациентов с болевым синдромом в зависимости от развития НЛР.

**Объектом исследования явились** медицинская документация 1 и 3 клиники Ташкентской медицинской академии (истории болезней, государственный реестр ЛС, данные о потреблении лекарственных

препаратов, преискуренты цен на оказание медицинских услуг); фармакогенетические исследования среди 69 больных с болевым синдромом и 94 практически здоровых волонтеров.

**Предметом исследования** явились оценка рациональности лекарственной терапии болевого синдрома, количественная и качественная оценка ЛС, использованных для лечения болевого синдрома на этапе стационарного лечения, а также для проведения молекулярно -генетических исследований использовалась сыворотка крови.

**Методы исследования.** В исследования использованы фармако-эпидемиологические методы: частотный анализ, АВС анализ, клинико-фармакологический аудит, клинико-лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые доказана ассоциация полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 с развитием НЛР при болевом синдроме, генотип ТТ и аллель Т являются генетическими факторами риска предрасполагающим к развитию НЛР у пациентов с болевым синдромом;

установлено, что наличие G аллеля CYP 2C19 достоверно связано с эндоскопически подтвержденной НПВП-индуцированной гастропатией и может рассматриваться как фактор риска их развития;

доказана, что у носителей CYP 2C19 имеет место ускоренный метаболизм и снижение клинической эффективности ингибиторов протонной помпы, обуславливающие снижение гастропротекторной способности слизистой оболочки противостоять агрессивным факторам (НПВП), предрасполагая к возникновению гастропатий;

было обнаружено носительства аллельного варианта CYP2C9\*3, который прогнозирует развитие осложнений у пациентов с гастропатиями, индуцированными применением НПВС, прогностическая ценность положительного результата составляет 100%, отрицательного - 25%;

используемые лекарственные средства для лечения болевого синдрома неправильно распределены по классам А, В, С: в основном используется неселективные ингибиторы ЦОГ (класс А); обосновано, что селективные ингибиторы ЦОГ-2, наименее расходные, используются редко;

наблюдалось, что селективный ингибитор ЦОГ-2 имел лучшую переносимость по сравнению с неселективным ингибитором ЦОГ при сходной клинической эффективности обеих групп.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

полученные результаты о нерациональном использовании НПВС и ГКС при терапии болевого синдрома, указывают на необходимость переосмысления тактики фармакотерапии с учетом индивидуальных особенностей больных;

разработаны критерии отбора пациентов для изучения генетического полиморфизма CYP2C9 и MDR1: фармакогенетические исследования рекомендуется проводить больным с высоким риском развития НЛР для

выбора индивидуального режима дозирования в рамках комплексной программы оценки безопасности;

выявленные недостатки в распределении ресурсов для приобретения лекарств указывают на необходимость рационализации подходов к формированию адекватных заявок или лекарственных формуляров, что позволит повысить качество лекарственного обеспечения больных остеохондрозом позвоночника с рефлекторно болевым синдромом и качественно провести их терапию;

реализация указанных подходов способствуют повышению эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии болевого синдрома, результативности лечения и стабилизации состояния больного;

пациента с болевым синдромом необходимо проведение генотипирования по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 для повышения эффективности и безопасности терапии НПВП;

результаты данной работы в области изучения различий в частотах аллелей и генотипов гена MDR1 могут послужить основой для региональных рекомендаций по применению НПВС.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих методов фармакоэпидемиологических, частотный анализ, ABC анализ, клинико-фармакологический аудит, фармако-экономический, клинико-лабораторный, мдико-генетический, инструментальный и статистических методов, а также достаточным количеством обследованных больных, применение структуры использованных лекарственных средств в лечении болевого синдрома в стационарных условиях и их совершенствованием клинико-фармакологическим аудитом, все результаты и выводы совпадают с принципами доказательной медицины.

**Научно-практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, доказана ассоциация полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 с развитием НЛР при болевом синдроме, генотип ТТ и аллель Т являются генетическими факторами риска предрасполагающим к развитию НЛР у пациентов с болевым синдромом. Проведенные исследования по оптимизации диагностики и коррекции патогенетических вариантов болевого синдрома будут способствовать дальнейшему глубокому изучению проблемы.

Практическая ценность работы заключается в том, что реализация указанных подходов способствуют повышению эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии болевого синдрома, результативности лечения и стабилизации состояния больного.

**Внедрение результатов исследования.** На основании результатов научного исследования по изучению клинико-фармакологических подходов к оптимизации фармакотерапии болевого синдрома:

утверждены методические рекомендации «Алгоритм лечения болевого синдрома с позиции эффективности и безопасности» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/04 от 19

января 2022 года). Эти методические рекомендации позволили улучшить прогнозирование развития НЛР;

утверждены методические рекомендации «Алгоритм оптимизации фармакотерапии болевого синдрома» которое внедрено в практическое здравоохранение (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/04 от 19 января 2022 года). Данные методические рекомендации позволяют выявить структуру риска развития осложнений;

утверждены методические рекомендации «Оптимизированный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков у неврологических больных» которое внедрено в практическое здравоохранение (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/04 от 19 января 2022 года). Данное методические рекомендации позволили определить наиболее часто используемые группы НПВС и анальгетиков в неврологической практике и их терапевтическую эффективность.

Меры по совершенствованию структуры и клинико-фармакологического аудита лекарственных средств, применяемых при лечении болевого синдрома в стационарных условиях, внедрены в практику здравоохранения, в частности, в отделение неврологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, в отделение неврологии 3-й клиники Ташкентской медицинской академии, в отделение неврологии 1-ой клиники Самаркандского государственного медицинского института, в частную клинику «Азизмед шифо» г. Бухары, в 5-ю Городскую клиническую больницу г. Ташкента и 2-Республиканской клинической больницы больницы (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 08-16817 от 13 июня 2022 года). Практическое применение полученных научных результатов позволило принять меры по улучшению качества оказания медицинской помощи больным с болевым синдромом, что позволит повысить качество и удобство фармакотерапии данной нозологии на основе применения современных препаратов с высокой эффективностью и безопасностью. По данным фармакоэкономических расчетов наблюдается снижение общих затрат на 22,3%.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования обсуждались на 6 научно-практических конференциях, в том числе 4 международных и 2 республиканских научных конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации всего опубликовано 16 научных трудов, из них 10 научных статей, в том числе 8 в республиканских и 2 в зарубежном журнале, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Текст диссертации включает введение, шесть глав, заключение, практические рекомендации, список использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 145 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая их значимость, внедрение в практику, результаты апробации исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации **«Современное состояние эффективной и безопасной лекарственной терапии болевого синдрома нестероидными противовоспалительными средствами с точки зрения фармакогенетики»** посвящена обзору литературы, состоит из трех подглав, в которых проанализированы многочисленные данные литературы о текущем состоянии изучения возникновения НЛР различных групп лекарственных препаратов в зависимости от генетических особенностей человеческого организма. В обзоре литературы сделан акцент на изучение генетического полиморфизма, способного влиять на изменение активности ферментов, участвующих в метаболизме различных ЛС, применяемых при таких серьезных заболеваниях, как депрессии, сердечно-сосудистые заболевания, тромбоэмболии, язвенная болезнь желудка, злокачественные новообразования и др., способно, в конечном итоге, улучшить результаты фармакотерапии описанных выше состояний. Также указываются неопределенности о необходимости считывания возможность изменения эффективности и безопасности проводимой терапии в зависимости от генетического полиморфизма. По расширенным клиническим показаниям делается заключение о целесообразности научных изысканий по совершенствованию критериев, необходимых клинических исследований по изучению оптимальных режимов дозирования ЛС, являющихся субстратами гликопротеина-Р для пациентов, в зависимости от генотипа полиморфных маркеров гена MDR1. Главу завершает резюме, обобщающее проанализированный материал.

Во второй главе **«Общая характеристика клинического материала и методы исследования»** диссертации приведены данные по общей характеристике обследованных больных, а также сведения об исследованиях. Проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование, основанное на сплошном анализе историй болезни пациентов, обратившихся за помощью в период 2018 и 2020 годы, с болевым синдромом. Второй этап был выполнен в дизайне проспективного клинического исследования сравнительной эффективности, безопасности, экономической целесообразности применения НПВС, развития НЛР и проведения фармакогенетического исследования (изоферментов - CYP2C9, CYP2C19 и полиморфных маркеров C1236T и C3435T гена MDR1), которое включало обследование и лечение 69 пациентов. Контрольную группу для проведения фармакогенетических исследований создали 94 здоровых добровольцев. Изучение ассоциаций между носительством того или иного генотипа и

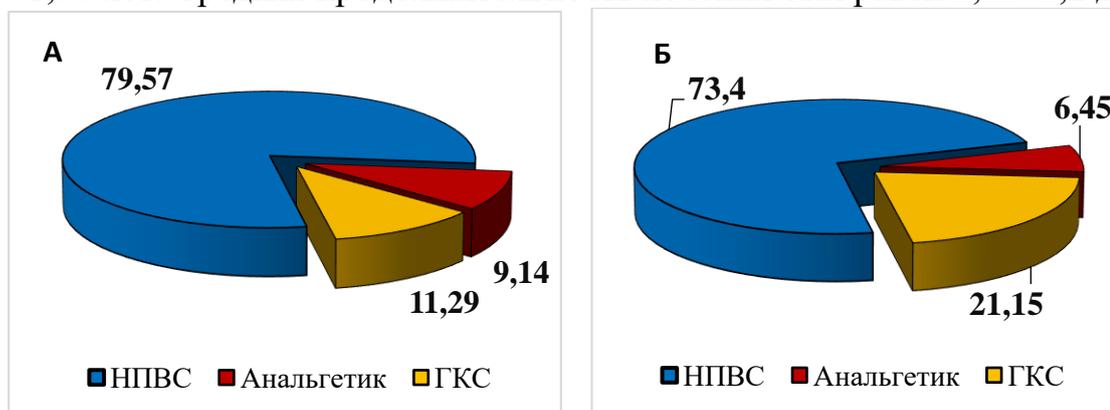
развитием серьезных НЛР путем сопоставления частот данных генотипов у больных с НЛР при применении НПВС (основная группа) и у больных, у которых терапия НПВС проходила без осложнений (группа сравнения).

Молекулярно-генетические исследования полиморфизмов С1236Т и С3435Т гена MDR1, кодирующих гликопротеин Р и изоферментов СYP2C19 и СYP2C9 с развитием НЛР у пациентов с болевым синдромом проводились в отделе «Молекулярной медицины и клеточных технологии» РСНПМЦ гематологии МЗ РУз.

Третья глава диссертации «Сравнительная характеристика противовоспалительных лекарственных средств использованных для лечения больных с болевым синдромом в двух клиниках в динамике» посвящена оценке текущего состояния эффективности использования НПВС **больным с болевым синдромом**. В настоящей главе было изучено структура использованных противовоспалительных средств у больных с остеохондрозом позвоночника с рефлекторным синдромом получавших лечение в стационарных условиях в отделениях неврологии 1 и 3 клиниках ТМА за период 2018 и в динамике в 2020 годах.

В отделении неврологии 1 клиники ТМА получали стационарное лечение 485 больных с болевым синдромом. Из них мужчины составили 41% и женщины – 59%, соответственно. Средний возраст больных составил  $58,3 \pm 0,9$  лет. Средняя продолжительность лечения был равен  $5,8 \pm 0,2$  дней.

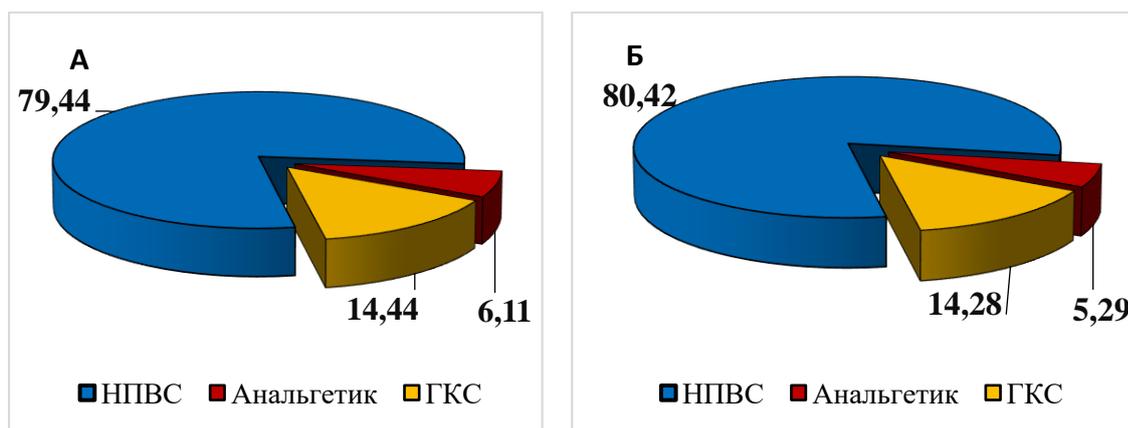
В отделении неврологии 3 клиники ТМА получали стационарное лечение 538 больных с болевым синдромом. Из них мужчины составили 39,3% и женщины – 60,7%, соответственно. Средний возраст больных составил  $52,5 \pm 1,55$  лет. Средняя продолжительность лечения был равен  $5,65 \pm 0,2$  дней.



Примечание: А-2018 год, Б-2020 год.

**Рис.1. Структура использованных для лечения больных с болевым синдромом НПВС в отделении неврологии 3 клиники ТМА.**

Изучение структуры использованных противовоспалительных средств у больных с остеохондрозом позвоночника с рефлекторным синдромом в 3 клинике ТМА в динамике (рис. 1) показал, что удельный вес НПВС в 2017 году по сравнению с 2018 годом имел тенденцию к уменьшению. Такая же картина имело место и по отношению анальгетиков. При этом удельный вес последних в 2020 году по сравнению с 2018 годом снизился на 29,4%. В то же время удельный вес ГКС, наоборот, увеличивался в 1,9 раза, соответственно.



Примечание: А-2018 год, Б-2020 год.

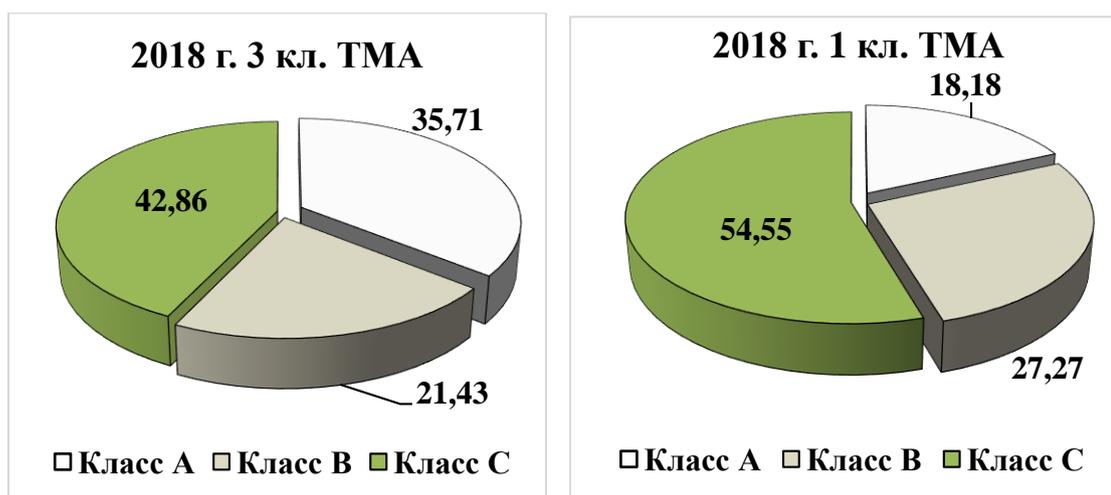
**Рис.2. Структура использованных для лечения больных с болевым синдромом НПВС в отделении неврологии 1 клиники ТМА.**

В то же время подобный анализ проведенный в отделении неврологии 1 клиники ТМА, как видно из рис.2, указывает на отсутствие заметно выраженной динамики в удельном весе компонентов противовоспалительной терапии изучаемой патологии за период от 2018 года до 2020 год. Хотя при этом прослеживается некоторая тенденция к снижению удельного веса анальгетиков в 2020 году по сравнению с 2018 годом, при отсутствии различий в удельном весе НПВС и ГКС.

Следовательно, в целом в рамках противовоспалительной терапии остеохондроза позвоночника с рефлекторным синдромом в обеих изучаемых клиниках НПВС, анальгетики и ГКС используются, за исключением ГКС почти одинаково часто.

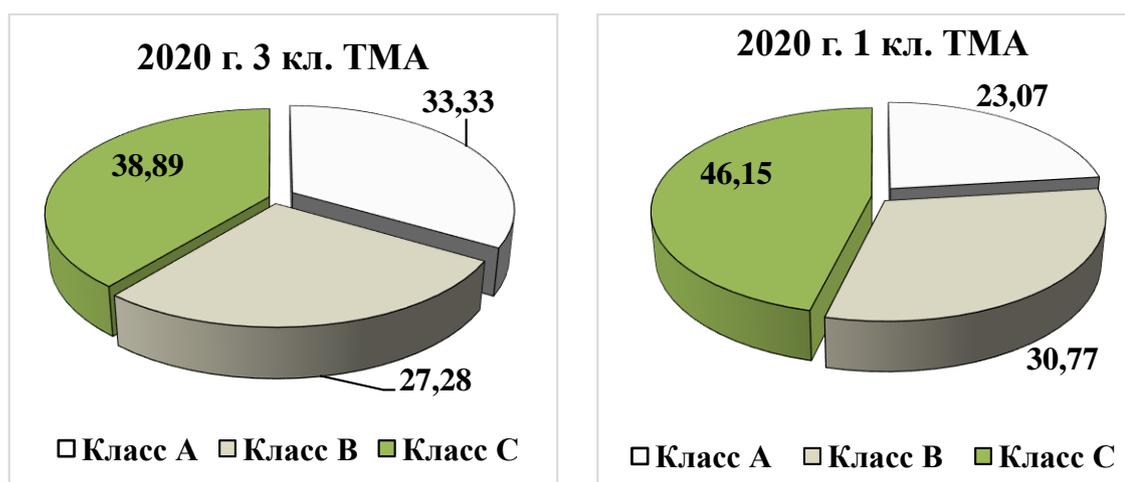
Таким образом, проведенный частотный анализ структуры использованных для лечения больных с остеохондрозом позвоночника с рефлекторным синдромом противовоспалительных средств в отделениях неврологии двух клиник в динамике свидетельствует о том, что имеет место определённое различие как в количестве использованных противовоспалительных средств, так и в их удельном весе в сравниваемых клиниках. Более того, если в 3 клинике ТМА отмечается определённые сдвиги в структуре этих лекарственных средств в динамике в 2018 и 2020 годы, то в 1 клинике ТМА практически отсутствует таковые изменения.

Четвертая глава диссертации «Сравнительный АВС - анализ противовоспалительных лекарственных средств использованных для лечения больных с остеохондрозом позвоночника с рефлекторным синдромом по частоте их использования и денежным расходам в двух клиниках» посвящена изучению часто назначаемых в рамках фармакотерапии остеохондроза позвоночника с рефлекторным синдромом противовоспалительных средств нами был проведён АВС-анализ использованных противовоспалительных средств в сравнительном аспекте в отделениях неврологии 1 и 3 клиник ТМА.



**Рис. 3. ABC-анализ противовоспалительных средств, использованных в структуре лечения по частоте их назначений сравнительном аспекте в 1 и 3 клиниках ТМА за 2018 год (в%).**

Как видно из представленных данных, в группу наиболее часто назначаемых противовоспалительных средств в отделении неврологии 3 клиники в 2018 году вошли около 1/3 часть использованных лекарств. В то же время в отделении неврологии 1 клиники ТМА удельный вес таковых лекарств было почти в 2 раза меньше. Однако удельный вес лекарств менее (класс В) и редко (класс С) используемых в рамках противовоспалительной терапии в 3 клинике ТМА было меньше, чем в 1 клинике ТМА, соответственно на 21,4% и на 22%. Следовательно, по удельному весу наиболее часто назначаемых противовоспалительных средств имеет место определенное различие в двух независимых клиниках ТМА. При этом если наиболее часто назначаемые противовоспалительные средства заметно выше в 3 клинике ТМА, менее назначаемые, наоборот, больше в 1 клинике ТМА.



**Рис. 4. ABC-анализ противовоспалительных средств, использованных в структуре лечения по частоте их назначений сравнительном аспекте в 1 и 3 клиниках ТМА за 2020 год (в%).**

А в класс С – редко назначаемый, в 2020 году в 3 клинике вошли около 2/5 часть использованных противовоспалительных средств, что на 9,3% было ниже чем в 2018 году. В то же время в 1 клинике на этот класс вошли почти

половина всех лекарств, использованных в рамках противовоспалительной терапии. Приблизительно такая же картина имело место и в 2018 году.

Нами было изучено распределения противовоспалительных средств, использованных у больных с изучаемой патологией с учётом денежных расходов. В отличие от предыдущей подглавы, где проводился анализ распределения лекарств в зависимости от их частоты назначения, в данном разделе проводился их анализ с позиции затрат, в целях выяснения какие из изучаемых препаратов является наиболее расходным и насколько они совпадают их частотой использования или с их востребованностью. Поэтому этот анализ нами проводился в сравнительном аспекте как с учётом изучаемых клиник, так и в зависимости от их частоты использования в 2018 году.

Пятая глава диссертации «**Распространенности аллелей и генотипов двух изоферментов печеночной системы цитохрома P450 (CYP 2C19 и CYP 2C9) и гена MDR1 среди здоровых волонтеров узбекской национальности**». В ней представлены данные о клиническом отношении с полиморфными маркерами гена CYP2C9 и CYP2C9\*3. Исследование проводилось среди 94 здоровых волонтеров, среди которых проведено изучение частот аллелей и генотипов CYP2C19 и CYP2C9.

**Таблица 1**

**Частота встречаемости аллелей и генотипов изофермента CYP2C9\*2 среди здоровых волонтеров узбекской национальности**

(N = 188/94)	Аллель		Генотип	
	144 Arg	144Cys	144ArgArg	144ArgCys
Наблюдаемая	0,9267	<b>0,0733</b>	<b>0,8533</b>	<b>0,1467</b>
Ожидаемая	0,945	0,0550	0,8760	<b>0,1240</b>
$\chi^2$	6,92			
p	0,006			

Как видно из таблицы, среди здоровых волонтеров узбекской национальности не встречался генотип 144CysCys. Носителями генотипа 144ArgArg были 86 человек, а 8 человек - 144ArgCys. Таким образом, было обнаружено 172 аллеля 144Arg и 16 аллелей 144Cys.

Частоты аллелей и генотипов полиморфного маркера CYP2C9\*3 гена CYP2C9 представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**Частота встречаемости аллелей и генотипов изофермента CYP2C9\*3 среди здоровых волонтеров узбекской национальности**

(N = 188/94)	Аллель		Генотип		
	359Leu	359Ieu	359Ieu Ieu	359Ieu Leu	359Leu Leu
Наблюдаемая	0,8867	0,1133	0,7867	0,2000	0,0133
Ожидаемая	0,8870	0,1130	0,8215	0,1785	<b>0,0</b>
$\chi^2$	8,52				
p	0,008				

При дальнейшем изучении частоты встречаемости аллелей и генотипов изофермента CYP2C19 среди 94 здоровых волонтеров узбекской национальности нами было установлено, что аллельный вариант А регистрировался у 98,9% человек, тогда как G всего в 1,1% случаев (табл. 3).

**Таблица 3**

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма в гене CYP2C19 среди здоровых волонтеров узбекской национальности**

(N = 188/94)	Аллель		Генотип		
	*1	*2	*1/*1	*1/*2	*2/*2
Наблюдаемая	0,989	0,112	0,979	0,210	0,00
Ожидаемая	0,918	0,133	0,959	0,178	<b>0,0</b>
$\chi^2$	9,52				
p	0,007				

Был проведен сравнительный анализ полученных нами частот с частотами азиатской популяций. Для сравнения использовалась совокупность исследований зарубежных авторов. Результаты, полученные для MDR1 3435C>T коррелируют с литературными данными по частотам аллелей у азиатов. Частоты MDR1 1236C>T полиморфизмов ниже на 10%.

**Таблица 4**

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма C1236T и 3435T в гене MDR1 среди здоровых волонтеров узбекской национальности**

Исследуемые группы	Частоты аллелей		HWE	Частота генотипов		
	C	T		C/C	C/T	T/T
<b>C1236T</b>	0,654	0,346	Наблюдаемая	0,394	0,521	0,085
			Ожидаемая	0,412	0,525	0,063
			$\chi^2$	7,21;		
			p	0,008;		
<b>C3435T</b>	0,574	0,425	Наблюдаемая	0,319	0,511	0,170
			Ожидаемая	0,421	0,498	0,280
			$\chi^2$	5,83;		
			p	0,02		

Таким образом, полиморфизмы генов белка-транспортера MDR1 имеет высокий процент распространенности в нашей популяции. Полученные данные могут быть использованы в исследованиях, посвященных изучению функциональных проявлений полиморфных вариантов MDR1 в изучении индивидуальной фармакокинетики различных лекарственных препаратов, а также в популяционногенетических исследованиях. Данные о частотах распределения изучаемых аллелей могут служить материалом для сравнения результатов в популяционных исследованиях другими авторами.

Глава шестая «Роль изоферментов CYP 2C19, CYP 2C9 и полиморфных вариантов MDR1 в развитии нежелательных лекарственных реакций, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами» посвящена изучению ассоциации между носительством генотипов по аллелям CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 и развитием гастропатий при применении НПВС путем проведения проспективного исследования по типу случай-контроль.

**Таблица 5**

**Распределение генотипов по CYP2C9 среди пациентов с болевым синдромом с поражениями гастро-дуоденальной области, индуцированными применением НПВС**

Генотип	Гастропатия+		Гастропатия-		
	Абс.	%	Абс.	%	
CYP2C9*1/*1	38	65,5	7	63,6	$\chi^2 = 2,1$ ; $p > 0,05$ ; OR=0,25; 95% CI 1,04-3,26; df=1,000
CYP2C9*1/*2	8	13,4	1	9,1	$\chi^2 = 14,514$ ; $p > 0,05$ ; OR=0,65; 95% CI 0,11-0,56; df=1,000
CYP2C9*1/*3	2	18,2	9	15,5	$\chi^2 = 0,049$ ; $p > 0,05$ ; OR=1,17; 95% CI 0,091-4,76; df=1,000
CYP2C9*2/*2	0	0	2	3,4	NaN
CYP2C9*3/*3	1	9,1	1	1,7	$\chi^2 = 1,565$ ; $p < 0,05$ ; OR=5,27; 95% CI 0,36-78,13; df=0,315

При сравнении частот генотипов по CYP2C9 в подгруппе пациентов с гастропатиями с помощью критерия  $\chi^2$  оказалось, что генотипы CYP2C9\*1/\*2 и CYP2C9\*3/\*3 встречались чаще у пациентов с гастропатиями по сравнению с пациентами без гастропатий: 13,4% против 9,1%,  $\chi^2 = 14,514$ ,  $p > 0,05$ ; 9,1% против 1,7%  $\chi^2 = 1,565$ ;  $p < 0,05$ .

Таблица 6

**Частота встречаемости гастропатий в зависимости от носительства аллельного варианта СУР2С9\*3 у пациентов с болевым синдромом**

Группы	Носители СУР2С9*3 (n=56)		Без носительства СУР2С9*3 (n=23)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Гастропатия+	8	14,3	3	23,1	$\chi^2=5,972$ ; $p<0,05$ ; OR=6,462; 95% CI 1,199-34,823
Гастропатия-	48	85,7	10	76,9	

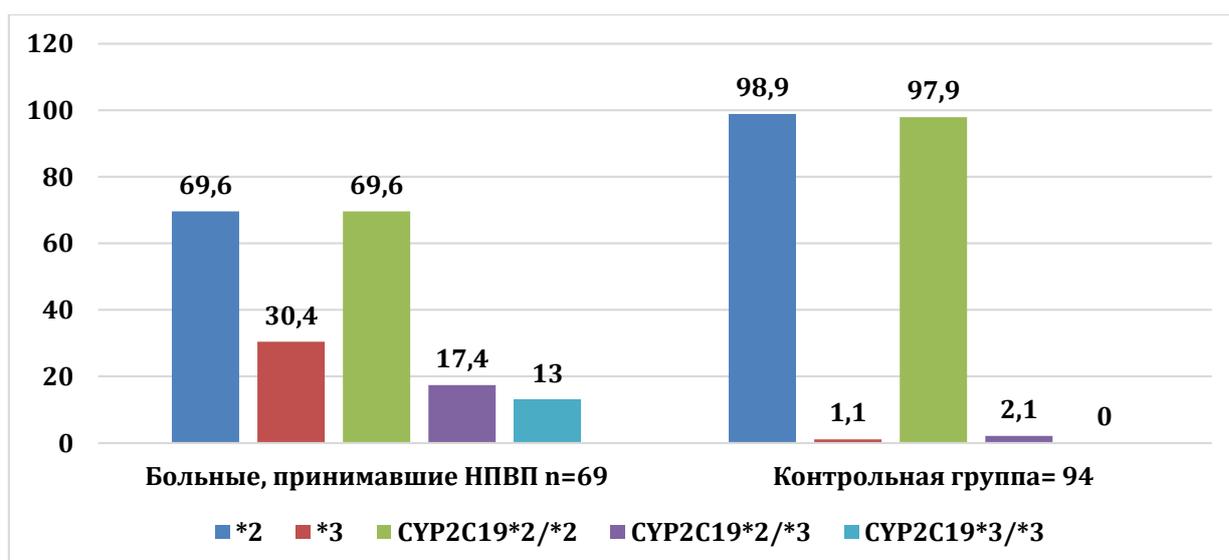
Как видно из таблицы при носительстве аллельного варианта СУР2С9\*3 у 23,1% больных с болевым синдромом, принимающих НПВС развиваются гастропатии, тогда как без носительства данного аллельного варианта они развиваются в 1,6 раза реже ( $\chi^2=5,972$ ;  $p<0,05$ ; OR=6,462).

Полученные данные свидетельствуют о наличии ассоциации между носительством аллельных вариантов СУР2С9\*2, СУР2С9\*3 и развитием гастропатий у пациентов с болевым синдромом, принимающих НПВС.

Таким образом, мы выявили еще один фактор риска развития гастропатий при применении НПВС - это генетический полиморфизм СУР2С9, а точнее носительство аллельных вариантов СУР2С9\*2 и СУР2С9\*3.

В результате исследования нами было установлено, что частота носительства аллель \*2 гена СУР2С19 у больных, принимающих НПВП составила 97,1%, в контрольной группе – 98,9%.

Тогда как частота аллеля \*3 в 2,6 раз чаще встречалась среди пациентов с болевым синдромом и соответствовала ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга,  $\chi^2=7,0$ ,  $p=0,008$ . Носительство гетерозиготного аллеля СУР2С19\*2/\*3 в гене СУР2С19 у больных, принимавших НПВП отмечалось в 17,4% случаях, тогда как в контроле в 2,1% случаев (рис. 5).



OR=6,9 (CI 1,44-33,0);  $\chi^2=58,8$ ,  $p<0,001$

**Рис. 5. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма в гене СУР2С19 в группах пациентов в зависимости от пола и контроля**

Установлена связь между аллелем \*3, генотипом CYP2C19\*3/\*3 и наличием НПВП гастропатии на обоих аллельном и генотипном уровнях (табл. 7).

**Таблица 7**

**Выявление аллелей и генотипов полиморфизма в гене CYP2C19 в зависимости от наличия гастропатий среди больных с болевым синдромом, принимавших НПВП**

Аллель/генотип	Гастропатии+ (n=58)		Гастропатии- (n=11)		Гастропатии+ (n=58)
	n	%	n	%	
*2	82	70,7	14	63,6	$\chi^2 = 12,1; p=0,05;$ OR=0,25; 95% CI 0,11-0,56; df=0,014
*3	34	29,3	8	36,4	
CYP2C19*2/*2	42	72,4	6	54,5	$\chi^2 = 14,2; p=0,01;$ OR=8,25; 95% CI 2,56-26,6; df=0,030
CYP2C19*2/*3	11	19,0	2	18,2	
CYP2C19*3/*3	5	8,6	2	18,2	

В ходе проведенного генотипирования нами было установлено, что встречаемость аллелей и генотипов полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 имело достоверно значимые отличия среди больных обследуемых групп (табл. 8) в зависимости от НЛР.

**Таблица 8**

**Выявление аллелей и генотипов полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 в зависимости от НЛР среди больных с болевым синдромом**

Аллель/генотип	НЛР+ (n=47)		НЛР- (n=22)		
	n	%	n	%	
С	51	54,2	10	22,7	$\chi^2 = 12,1; p=0,05;$ OR=0,25; 95% CI 0,11-0,56; df=0,014
Т	43	45,7	34	77,3	
СС	11	23,4	2	9,1	$\chi^2 = 14,2; p=0,01;$ OR=8,25; 95% CI 2,56-26,6; df=0,030
СТ	29	61,7	7	31,8	
ТТ	7	14,9	13	59,1	

Как видно из таблицы 8 наблюдается достоверная ассоциация ТТ и аллеля Т полиморфного маркера С3435Т с развитием НЛР. Генотип СС встречался среди 9,1% пациентов с НЛР, СТ – у 31,8%. У 59,1% больных с болевым синдромом, принимавшие НПВП и с НЛР был установлен генотип ТТ, тогда

как в группе больных без НЛР этот генотип встречался в 4 раза реже ( $\chi^2 = 14,2$ ;  $p=0,01$ ;  $OR=8,25$ ;  $95\% CI 2,56-26,6$ ;  $df=0,030$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии ассоциации между полиморфным маркером С3435Т и развитием НЛР, то есть генотип ТТ и аллель Т являются генетическими факторами риска ( $OR=4,0$  и  $8,25$ ;  $95\% CI 1,78-9,09$  и  $2,56-26,57$  соответственно) предрасполагающим к развитию НЛР у пациентов с болевым синдромом, длительно принимающих НПВП.

Совсем обратная картина нами наблюдалась при распределении встречаемости аллелей и генотипов полиморфного маркера С1236Т (табл. 9).

Распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера С1236Т гена MDR1 не носили достоверно значимой разницы между группами больных с болевым синдромом с НЛР и без. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии ассоциации между полиморфным маркером С1236Т и развитием НЛР ( $OR=1,6$  и  $0,96$ ;  $95\% CI 0,75-3,19$  и  $0,29-3,21$  соответственно).

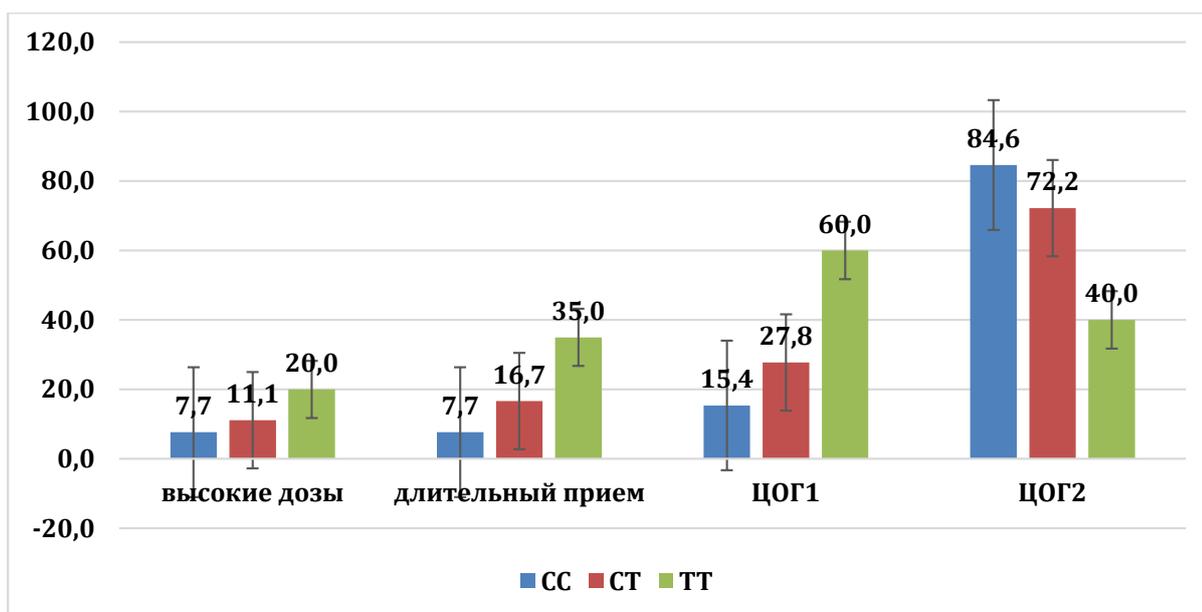
Нами была изучена эффективность выявления генотипа ТТ у больных с болевым синдромом для прогнозирования развития НЛР. Установлено, что чувствительность генотипа ТТ составила 35%, а специфичность – 94,8%, тогда как прогностическая ценность положительного результата при обнаружении генотипа ТТ составляет 59,1%, а прогностическая значимость отрицательного результата при выявлении генотипов СС и СТ – 82,3%.

**Таблица 9**

**Выявление аллелей и генотипов полиморфного маркера С1236Т гена MDR1 в зависимости от НЛР среди больных с болевым синдромом**

Аллель/ генотип	НЛР+ (n=47)		НЛР- (n=22)		
	n	%	n	%	
С	53	56,4	24	54,5	$\chi^2 = 0,041$ ; $p > 0,05$ ; $OR = 1,6$ ; $95\% CI 0,75-3,19$ ; $df = 0,856$
Т	41	43,6	20	45,5	
СС	11	23,4	5	22,7	$\chi^2 = 0,004$ ; $p > 0,05$ ; $OR = 0,96$ ; $95\% CI 0,29-3,21$ ; $df = 1,0$
СТ	26	55,3	12	54,5	
ТТ	10	21,3	5	22,7	

В заключении хочется отметить, что у больных с болевым симптомом при выявляемость генотипа ТТ полиморфизма С3435Т гена MDR1 чаще возникают НЛР, притом хочется отметить, что именно у больных данной когорты отмечалось более длительное использование НПВП и более высокие его дозы, по сравнению с пациентами с генотипами СС и СТ (рис. 7).



**Рис. 6. Критерии использования НПВП в зависимости от установленных генотипов полиморфизма С3435Т гена MDR1**

Также было установлено, что при развитии НЛР у пациентов с ТТ генотипом в большинстве случаев назначались НПВП изоформ циклоксигеназы ЦОГ-1, тогда как при генотипах СТ и СС в большинстве случаев больным назначались селективные ЦОГ-2.

Таким образом, при болевом синдроме у больных с установленными генотипами ТТ необходимо назначать НПВП в более низких дозах с учетом интенсивности боли и на основании постоянного мониторинга клинико-лабораторных критериев.

В «**Заключение**» диссертации приведены основные результаты применения противовоспалительных средств у больных, с изучаемой в настоящей работе заболеванием, получавших лечение в стационарных условиях в отделениях неврологии 1 и 3 клиниках ТМА за период с 2018 по 2020 годы. В результате проведенных исследований по теме настоящей работы, анализа и обобщения полученных данных, сочтено целесообразным применения фармакогенетики, дать рекомендации по тактике лечения, с учетом полиморфизма гена MDR1 больным с болевым синдромом. Эта тактика исходит из требований фармакоэпидемиологии, фармакоэкономики и рациональности использования фармакогенетики, с учетом их доступности в конкретном учреждении.

## **ВЫВОДЫ**

1. В структуре противовоспалительной терапии больных с остеохондрозом позвоночника с рефлекторным синдромом удельный вес нестероидных противовоспалительных средств занимает до 80%, глюкокортикостероиды и анальгетики - 20%. Наиболее частой комбинацией (до 70% случаев) противовоспалительных препаратов явилось НПВС+ГКС

и НПВС с анальгетиками (17%). В динамике прослеживается тенденция к увеличению удельного веса ГКС и комбинации НПВС+ГКС+анальгетики.

2. В структуре противовоспалительной терапии больных с болевым синдромом наибольший удельный вес занимает неселективные ингибиторы ЦОГ, что определяют высокую частоту побочных реакций и вероятность взаимодействия с другими лекарственными средствами. В динамике наблюдается незначительное увеличение доли селективных в отношении ЦОГ2 ингибиторов.

3. У больных с болевым синдромом в исследуемых клиниках имеет место нерациональное применение противовоспалительных лекарственных средств, что проявляется недостаточным контролем эффективности, отсутствием титрования доз и регистрацией побочных действий.

4. По результатам АВС-анализа в изучаемых клиниках в Класс А (препараты, на которые расходуется 70—80% средств) вошли неселективные ингибиторы ЦОГ и ГКС, в класс В (препараты, на которые расходуется 15–20% средств) вошли селективные ЦОГ, в класс С (на которые расходуется не более 5–10%) вошли анальгетики, что свидетельствует о том, что наибольший удельный вес в структуре затрат имеют неселективные НПВС. В динамике в изучаемых клиниках не прослеживаются изменения по результатам АВС анализа.

5. Клинически значимый аллель 144Arg выявлен у 92,7% здоровых волонтеров узбекской национальности; более значимый в клиническом плане 359Leu выявлен у 88,7%. У здоровых волонтеров узбекской национальности генотип CYP2C19\*1/\*1 (нормальная скорость метаболизма) регистрировалась у 97,9%, тогда как промежуточный метаболизм (генотип \*1/\*2) отмечался у 2,1% волонтеров. Хочется отметить, что медленные метаболизаторы (генотип \*2/\*2) в данной выборке не встречался.

6. Носительство аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 встречалось статистически значимо чаще у больных с гастропатиями при применении НПВС, по сравнению с группой больные, принимающие НПВС, у которых не было осложнений): 13,4% против 9,1%,  $\chi^2=14,514$ ,  $p>0,05$ ; 9,1% против 1,7%  $\chi^2 =1,565$ ;  $p<0,05$ .

7. В гене MDR1 гомозиготы по нормальному генотипу полиморфизма 1236C>T имели частоту 39,4% (N=37), по мутантному – 8,5% (N=8), а гетерозиготы составляли 52,1% (N=49). Нормальные гомозиготы MDR1 3435C>T встречались с частотой 31,9% (N=30), гетерозиготы – 51,1% (N=48), а гомозиготы по мутантному генотипу в 17,0% (N=16) здоровых волонтеров узбекской национальности.

8. Доказана ассоциация между полиморфным маркером C3435T и развитием НЛР, то есть генотип ТТ и аллель Т являются генетическими факторами риска (OR=4,0 и 8,25; 95% CI 1,78-9,09 и 2,56-26,57 соответственно) предрасполагающим к развитию НЛР у пациентов с болевым синдромом, длительно принимающих НПВП. Ассоциации между полиморфным маркером C1236T и развитием НЛР (OR=1,6 и 0,96; 95% CI 0,75-3,19 и 0,29-3,21 соответственно) установлено не было.

9. Пациента с болевым синдромом необходимо проведение генотипирования по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 для повышения эффективности и безопасности терапии НПВП.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02  
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES  
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE**

**ABDASHIMOV ZAFAR BAKHTIYAROVICH**

**CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO  
OPTIMIZING PHARMACOTHERAPY OF PAIN SYNDROME  
(PHARMACOKINETIC AND CLINICAL ASPECTS)**

**14.00.17 – Pharmacology and clinical pharmacology**

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

**TASHKENT – 2022**

**The theme of doctoral (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number № B2021.1.DSc/Tib546.**

The dissertation was prepared at the Tashkent State Dental Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council at ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and on the website of «ZiyoNet» Information-Educational Portal at ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific consultant:**

**Daminova Lola Turgunpulatovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:**

**Zufarov Pulat Soatovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Aminov Sallaxiddin Djurayevich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Gildieva Margarita Sabirovna**  
Doctor of biological sciences, senior research fellow

**Leading organization:**

**Kazakhstan national medical university  
Named after S.D.Asfandiyarov**

The defense of the dissertation will be held on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022, at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farabi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878)150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No.\_\_\_\_). Address: 2 Farabi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878)150-78-14.

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

(mailing report No. \_\_\_\_ dated «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 year.)

**A.G. Gadaev**

Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

**D.A. Nabieva**

Scientific secretary of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

**A.L. Alyavi**

Chairman of the scientific seminar of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor, academician

## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The aim of research work:** optimization of the pharmacotherapy of pain syndrome, taking into account a comprehensive analysis of the problematic aspects of pharmacotherapy for the rational use of NSAIDs.

**The object of the research work** was the medical documentation of the 1st and 3rd clinics of the Tashkent Medical Academy (case histories, the state register of drugs, data on the consumption of medicines, price lists for the provision of medical services); pharmacogenetic studies among 69 patients with pain syndrome and 94 apparently healthy volunteers.

**Scientific novelty of the research** is as follows:

the association of the polymorphic marker C3435T of the MDR1 gene with the development of NLR in pain syndrome was proved for the first time, the TT genotype and the T allele are genetic risk factors predisposing to the development of NLR in patients with pain syndrome;

It was established for the first time that the presence of the CYP 2C19 G allele is reliably associated with endoscopically confirmed NSAID-induced gastropathy and can be considered as a risk factor for their development;

It has been proved that CYP 2C19 carriers have accelerated metabolism and decreased clinical efficacy of proton pump inhibitors, causing a decrease in the gastroprotective ability of the mucosa to resist aggressive factors (NSAIDs), predisposing to the occurrence of gastropathies;

for the first time in the Republic of Uzbekistan, the carrier of the allelic variant CYP2C9\*3 has been proven, which predicts the development of complications in patients with gastropathies induced by the use of NSAIDs, the prognostic value of a positive result is 100%, negative - 25%;

the drugs used for the treatment of pain syndrome are incorrectly distributed according to classes A, B, C: non-selective COX inhibitors (class A) are mainly used; it has been proven that selective COX-2 inhibitors, the least expendable, are rarely used;

it was proved that in patients with osteochondrosis of the spine, a selective COX-2 inhibitor had better tolerability compared with a non-selective COX inhibitor with similar clinical efficacy of both groups.

**Implementation of the research results.** Based on the results of a scientific study on the study of clinical and pharmacological approaches to optimizing the pharmacotherapy of pain syndrome:

Methodological recommendations "Algorithm for the treatment of pain syndrome from the standpoint of efficacy and safety" were approved (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z/04 dated January 19, 2022). These methodological recommendations made it possible to improve the prediction of the development of NLR;

The methodological recommendations "Algorithm for optimizing pharmacotherapy of pain syndrome" have been approved, which has been implemented in practical healthcare (Conclusion of the Ministry of Health of the

Republic of Uzbekistan No. 8n-z/04 dated January 19, 2022). These guidelines allow us to identify the structure of the risk of complications;

The methodological recommendations "Optimized approach to the selection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and analgesics in neurological patients" have been approved, which has been implemented in practical healthcare (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n-z/04 dated January 19, 2022). These guidelines allowed us to determine the most commonly used groups of NSAIDs and analgesics in neurological practice and their therapeutic effectiveness.

Measures to improve the structure and clinical and pharmacological audit of medicines used in the treatment of pain syndrome in inpatient conditions have been introduced into healthcare practice, in particular, in the Department of neurology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, in the Department of neurology of the 3rd clinic of the Tashkent Medical Academy, in the department of neurology of the 1st from the clinic of the Samarkand State Medical Institute, to the private clinic "Azimed Shifo" of Bukhara, to the 5th City Clinical Hospital of Tashkent and the 2nd Republican Clinical Hospital (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 08-16817 dated June 13, 2022 year). The practical implementation of the obtained scientific results allowed the implementation of measures to improve the quality of medical care for patients with pain syndrome, which will ensure an increase in the quality and accessibility of pharmacotherapy of this nosologies based on the use of modern medicines with high efficiency and safety. Based on the scientific data obtained to improve the quality of diagnosis of patients with head and neck tumors.

**The structure and volume of the dissertation:** The dissertation consists of an introduction, 6 chapters, conclusions, a list of used literature. The volume of the thesis is 145 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Абдашимов З.Б. Изучение распространенности аллелей и генотипов двух полиморфных маркеров гена CYP 2C9 и CYP 2C19. Журнал биомедицины и практики. – 2022. – №1. – С.30-35. (14.00.00; №24).

2. Daminova L.T. Medical and genetic properties of adverse drug reactions when recommending nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Журнал биомедицины и практики. – 2022. – №1. – С.418-423. (14.00.00; №24).

3. Даминава Л.Т., Абдашимов З.Б. Механизмы действия нестероидных противовоспалительных препаратов в развитии гастропатии. Проблемы биологии и медицины. – 2022. – № 2 (135). – С.24-27. (14.00.00; №19).

4. Абдашимов З.Б. Ностероид яллиғланишга қарши дорилар индусирлаган гастропатия ривожланишининг фармакогенетик предикторлари. Проблемы биологии и медицины. – 2022. – № 1.1 (134). – С.5-8. (14.00.00; №19).

5. Даминава Л.Т., Абдашимов З.Б. Медико-генетическая характеристика нежелательных лекарственных реакций при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов. Новый день в медицине. – 2021. – № 6 (38). – С.255-260. (14.00.00; №22).

6. Абдашимов З.Б. Оптимизированный подход к выбору НПВС и анальгетиков у неврологических больных. Новый день в медицине. – 2021. – № 6 (38), – С.250-254. (14.00.00; №22).

7. Абдашимов З.Б. Роль полиморфизма гена MDR1 для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов при болевом синдроме. // Вестник современной клинической медицины. – Казань – 2022. – № 1 (15). – С.139-144. (14.00.00; №24).

8. Абдашимов З.Б., Даминава Л.Т. Частота аллелей и генотипов по аллельным вариантам CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 среди больных с болевым синдромом, принимавших НПВС. // Вестник современной клинической медицины. – Казань – 2022. – № 1 (15). – С.139-144. (14.00.00; №24).

9. Даминава Л.Т., Абдашимов З.Б. Распространенности аллелей и генотипов двух изоферментов печеночной системы цитохрома P450 (CYP 2C19 и CYP 2C9) и гена MDR1 среди здоровых волонтеров узбекской национальности // Журнал биомедицины и практики. – 2022. – №3. – С.123-130. (14.00.00;24).

10. Абдашимов З.Б. Факторы риска развития НПВП индуцированных желудочно-кишечных осложнений // Проблемы биологии и медицины. – 2022. – №5. – С.20-24. (14.00.00; №19).

## II бўлим (II часть; part II)

11. Абдашимов З.Б. Подход к выбору НПВС и анальгетиков у неврологических больных// // Современные научные решения актуальных проблем// Сборник тезисов научно-практической конференции. Ростов-на-Дону, РФ. 2022. – С.42.

12. Daminova L.T., Abdashimov Z.B. Medical and genetic basis of undesirable drug reactions in the appointment of nonsteroid anti-inflammatory drugs// Современные научные решения актуальных проблем// Сборник тезисов научно-практической конференции. Ростов-на-Дону, РФ. 2022. – С.35.

13. Даминова Л.Т., Абдашимов З.Б. Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов// Сборник тезисов Конгресса Language and literature proceeeding. Маланг, Индонезия. 2022. – С.17.

14. Абдашимов З.Б. Rational use of NSAIDS and analgesics in neurological patients// Сборник тезисов научно-практической конференции. Бурса, Турция. 2022. – С.15.

15. Абдашимов З.Б. Целесообразное применение НПВС и анальгетики у неврологических больных // Сборник тезисов национальные исследования Узбекистана: серия конференций: Часть-18 // Ташкент, Узбекистан. 2022. – С.7.

16. Даминова Л.Т., Абдашимов З.Б. Фармакогенетика нежелательных лекарственных реакций при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов// Сборник тезисов национальные исследования Узбекистана: серия конференций: Часть-18// Ташкент, Узбекистан. 2022. – С.12.

Автореферат “Стоматология” журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларини мослиги текширилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 08 июля 2022 года  
Объем – 2,6 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 1687-2022. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

