

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

САМАРКАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ЭШБЕКОВ МУРОД АБДИМУСАЕВИЧ

**ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТНИНГ ТУРЛИ КЛИНИК ШАКЛЛАРИНИ
РИВОЖЛАНИШИНИНГ ИММУНОПАТОГЕНЕТИК
МЕХАНИЗМЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ - 2024

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

Эшбеков Мурод Абдимусаевич

Гломерулонефритнинг турли клиник шаклларини
ривожланишининг иммунопатогенетик механизмлари..... 3

Эшбеков Мурод Абдимусаевич

Иммунопатогенетические механизмы развития
различных форм гломерулонефрита..... 29

Eshbekov Murod Abdimusayevich

Immunopathogenetic mechanisms of development
of various forms of glomerulonephritis 54

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 57

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

САМАРКАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ЭШБЕКОВ МУРОД АБДИМУСАЕВИЧ

**ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТНИНГ ТУРЛИ КЛИНИК ШАКЛЛАРИНИ
РИВОЖЛАНИШИНИНГ ИММУНОПАТОГЕНЕТИК
МЕХАНИЗМЛАРИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ - 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.4.PhD/Tib4166 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Хамдамов Бахтиёр Зарифович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Залялиева Марьям Валиахмедовна
биология фанлари доктори, профессор

Ахмедова Нилуфар Шариповна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Слупскадаги Помор университети (Польша)

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74. Тел./факс +99871-207-08-30, e-mail: immunology@academy.uz).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74. Тел./факс: +99871-207-08-30, e-mail: immunologiya@qir.ru.

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У. Арипова

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

Х.М. Хатамов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.А.Исмаилова

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

КИРИШ (фалсафа доктори диссертацияси (PhD) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Сўнгги йилларда буйрак касалликларининг кўпайиши, гломерулонефрит (ГН) натижасида сурункали буйрак етишмовчилигининг ривожланиши ва беморлар ҳаёт сифати пасайишига олиб келиши билан соғлиқни сақлаш тизимида жиддий муаммо бўлиб қолмоқда. Баъзи муаллифлар берган маълумотларга кўра, «... гломерулонефрит сурункали буйрак етишмовчилиги келиб чиқишининг сабабларидан бири бўлиб, кўпинча ишга яроқли ёшдаги инсонларда кўп учрамоқда...»¹. Касаллик кечишининг хилма-хиллиги, патогенезнинг мураккаблиги ва ГН фонида кўплаб асоратлар ривожланиши, ижтимоий-иқтисодий оқибатлари ушбу касалликни эрта ташхислаш, оқибатларини башоратлаш, даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва уни амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида, буйрак касалликлари, жумладан гломерулонефрит клиник кўринишларини замонавий ташхислаш, клиник-иммунологик жиҳатларини аниқлаш, даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада гломерулонефрит ва сурункали буйрак етишмовчилиги барвақт ташхислаш, учраш даражаси ва ривожланиш омилларини аниқлаш, беморларда касаллик ривожланишига сабаб бўладиган турли иммуно-генетик омилларни аниқлаш, касалликда гормонал ҳолат хусусиятларини аниқлаш, беморларда иммун тизим цитокинлари миқдорини аниқлаш, гломерулонефритни эрта ташхислаш ва кечишини прогноزلашнинг алгоритмини ишлаб чиқиш, касаллик профилактикасига тизимли ёндашиш, аҳоли ҳаёт сифатини яхшилашга йўналтирилган илмий тадқиқотларни амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан буйрак касалликлари бўлган беморларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «... бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса, гломерулонефрит касалликларида иммун ва гормонал тизим фаолияти ҳамда ривожланишига таъсир қилувчи омилларни янги жиҳатларини аниқлаш ва даволашнинг юқори самарали замонавий усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

¹ Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание/Под ред. Н.А. Мухина – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.– 608с.

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

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохатлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ва 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон «Юқумли бўлмаган касалликлар профилактикаси, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ГН - турли этиологияли, буйрак коптокчалари зарарланиши билан кечадиган иммун яллиғланиш касаллигидир (Мухина Н.А.2014, Муркамилов И.Т. ва бошқалар 2020), Касалликнинг патогенезида генетик омиллар билан биргаликда аутоиммун жараёнлари ҳал қилувчи аҳамиятга эга. ГН ривожланишининг иммунологик механизмлари туғима ва орттирилган иммунитет омиллари билан боғлиқ. Цитокинлар профилининг фаоллашишига параллел равишда патогенга жавобан гипоталамо-гипофизар-тиреоид тизими фаоллашади. Илгари амалга оширилган тадқиқотлар маълумотларига асосан иммун ва эндокрин тизимлари ўртасида TLR рецепторлари боғловчи роль ўйнайди (Мухина Н.А.2014, Kimmel M. 2020).

Маълумки, айланиб юрувчи цитокинлар организмга тизимли таъсир кўрсатади, ҳимоя реакцияларини таъминлаш учун зарур бўлган турли аъзолар ва тизимларнинг функцияларини хусусан гипофиз-қалқонсимон ўқ ва иммун тизимининг ҳолатини модуляциялайди (Смирнова М.М. 2021; Кудряшов С.И. 2021; Antonelou M. et al., 2022). Шу билан бирга, тиреоид гормонлар буйракларнинг ривожланиши ва функциясини модуляция қилишга қодир (Mohammad D, Baracco R., 2020). Қалқонсимон без гормонларининг коптокчалар филтрациясига (Antonelou M et al., 2022; El-Zaatar Z.M., 2023; Villacorta J. et al., 2023) ва каналчалар функциясига таъсири исботланган (Couser WG. 2016; Sethi S, Fervenza F.C. 2019). Шундай қилиб, ҳозирги вақтда маълум бўлган адабиётлар маълумотлари турли хил яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг қалқонсимон без функциясига таъсири ҳақида аниқ тасаввур бера олмайди.

Юқорида келтирилган адабиётларнинг маълумотлари цитокинларнинг ГН ривожланишида ҳам, буйрак функциясига таъсир қилувчи қалқонсимон

без гормонларини ишлаб чиқаришда ҳам муҳим ролини кўрсатади, бу эса ГН билан касалланган беморларда, ГН нинг турли клиник шакллари патогенезининг цитокин воситачилигидаги механизмларини аниқлаш учун яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинларни ишлаб чиқариш хусусиятларини, тиреоид ҳолатни ҳамда орттирилган ва туғма иммунитет ҳолатини ўрганиш заруратини белгилайди. ГНни ташхислаш ва даволашнинг янги усуллари мунтазам такомиллаштирилишига қарамай, касаллик энг мураккаб ва долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 012000260-сонли «Юқумли ва ижтимоий аҳамиятга эга бўлган юқумли бўлмаган касалликларнинг олдини олиш, ташхислаш ва даволашнинг илғор технологияларини ишлаб чиқиш» (2018-2023 йй.) амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади гломерулонефритни турли клиник шакллари ривожланишининг иммунопатогенетик механизмларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

гломерулонефритнинг турли - латент, нефротик, гипертоник ва аралаш клиник шакллари клиник-лаборатор хусусиятларини аниқлаш;

гломерулонефритнинг турли клиник шаклларида туғма ва орттирилган иммун жавоб кўрсаткичларини аниқлаш;

клиник кечиш шаклига кўра гломерулонефрит билан касалланган беморларда яллиғланишга хос ва қарши цитокинлар миқдорини аниқлаш;

қалқонсимон без тизимининг гломерулонефрит турли клиник шаклларида ҳолатини аниқлаш;

қалқонсимон без тизимининг клиник-лаборатор, иммунологик ва функционал кўрсаткичлари ўртасидаги энг муҳим корреляцион боғлиқликларни аниқлаш ва гломерулонефрит клиник кечишини эрта башоратлаш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2021-2023 йиллар давомида Самарқанд вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказида назоратда бўлган гломерулонефритни турли клиник шакллари билан касалланган 103 нафар бемор ва 20 нафар амалий соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предмети гломерулонефритнинг турли клиник шакллари билан касалланган беморлар ва соғлом шахслар вена қони ва қон зардоби гормонал, биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, анамнестик, гормонал, биокимёвий, иммунологик, инструментал ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор гломерулонефритли беморларларда IL-10 миқдори камайиши IL-1 β ва IL-8 цитокинлари миқдорининг ортиши фониди, Th2-хужайралар фаоллигининг кучайиши ва гипофизар-тиреоид тизим фаолиятининг

гипотиреозид турида бузилиши сабабли гломерулонефритнинг нефротик шакли ривожланганиши исботланган;

илк бор гломерулонефритнинг гипертоник шакли ривожланганишига гломерулонефритли беморларларда IL-10 ва IL-8 цитокинлари миқдорининг камайиши, адаптив иммунитетнинг хужайравий ва гуморал бўғинининг минимал фаоллиги ва субклиник гипотиреоз сабаб бўлиши исботланган;

илк бор гломерулонефрит симптомсиз кечиши ривожланишига беморларларда IL-1 β миқдорини ортиши тенденцияси фонида IL-10 миқдорини кескин камайиши ҳамда гипофизар-тиреоид тизимдаги ўзгаришлар мувозанатлашуви билан Th1-хужайралар фаоллашуви сабабли юзага келиши аниқланган;

илк бор гломерулонефритнинг нефротик шакли ривожланишига гипофизар-тиреоид тизим фаолиятининг интеграл (ИТИ (эрк.Т3+эрк.Т4) / ТТГ; эркинТ4/эркинТ3; эркин Т4/ТТГ) ва цитокинлар индекси (IL-1 β /RAIL-1 β) кўрсаткичлари юқори бўлиши, яширин шаклларида эса кескин камайиши сабаб бўлиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

гломерулонефрит билан оғриган беморларда туғма ва адаптив иммунитет кўрсаткичлари ҳамда (IL-1 β , IL-10 ва IL-8) цитокинлар миқдорини аниқлаш асосланган;

гломерулонефрит турли клиник шаклларида қалқонсимон без тизими фаолиятини аниқлаш исботланган;

гломерулонефрит билан оғриган беморларда интеграл кўрсаткичлар - тиреоид индекси - (эрк.Т3+эрк.Т4)/ТТГ ва цитокин индексини (IL-1 β /RAIL-1 β) клиник кечиш шаклини башоратлаш мезонлари сифатида аниқлаш таклиф қилинган;

гломерулонефрит касаллигининг клиник кечишини эрта башоратлаш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти гломерулонефритни турли клиник шакллари ривожланиши иммунопатогенетик механизмларида туғма ва адаптив иммунитет кўрсаткичлари ҳамда яллиғланишга хос ва қарши (IL-1 β , IL-10 ва IL-8) цитокинлар миқдоридеги ўзгаришлар, қалқонсимон без тизими (Т3, Т4, ТТГ) фаолиятидаги ўзгаришлар ҳамда гломерулонефритнинг клиник (нефротик, гипертоник, аралаш, симптомсиз) шакллари билан боғлиқлигини аниқланиши ушбу касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти гломерулонефритнинг турли клиник шакллари ривожланишида яллиғланишга хос ва қарши цитокинлари ҳамда қалқонсимон без тизими фаолиятини аниқлаш асосланганлиги, гломерулонефрит билан оғриган беморларда интеграл кўрсаткичлар - тиреоид индекси - (эрк.Т3+эрк.Т4)/ТТГ ва цитокин индексини (IL-1 β /RAIL-1 β) клиник кечиш шаклини башоратлаш мезонлари сифатида аниқлаш таклиф қилинганлиги ҳамда гломерулонефрит касаллигининг

клиник кечишини эрта башоратлаш алгоритми ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

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

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Иммунология ва инсон геномикаси институти Эксперт кенгашининг 2024 йил 15 мартдаги №PhD 5a-2/010-сонли хулосасига кўра:

биринчи илмий янгилик: илмий янгиликнинг моҳияти: илк бор гломерулонефритли беморларларда IL-10 миқдори камайиши IL-1 β ва IL-8 цитокинлари миқдорининг ортиши фонида, Th2-хужайралар фаоллигининг кучайиши ва гипофизар-тиреоид тизим фаолиятининг гипотиреоид турида бузилиши сабабли гломерулонефритнинг нефротик шакли ривожланганиши исботланган;

илмий янгиликнинг аҳамияти: гломерулонефритнинг нефротик шакли билан касалланган беморларда яллиғланишга хос цитокинлар ортиши, яллиғланишга қарши цитокинлар миқдори камайиши, Th2-хужайралар фаоллигининг кучайиши ва гипофизар-тиреоид тизим фаолиятининг гипотиреоид турида бузилиши билан намоён бўлади;

илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарканд давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси, Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали ва Навоий вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази амалий фаолиятига жорий қилинган (Самарканд давлат тиббиёт университети Эксперт кенгашининг 2024 йил 30 январдаги 6-сонли маълумотномаси);

илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги куйидагилардан иборат: гломерулонефритнинг турли клиник шакллари билан касалланган шахсларни ўз вақтида ихтисослаштирилган даволаш тактикасини қўллаш касалхонада даволаниш давомийлигини қисқартириш ҳамда асоратларини камайтиришга имкон яратади ва ижтимоий ёрдамдан фойдаланиш касалликнинг натижаси ва беморнинг ҳаёт сифатига ижобий таъсир кўрсатган;

илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги куйидагилардан иборат: Самарканд давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси, Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали ва Навоий вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказида даволаш шуни кўрсатдики, гломерулонефритнинг турли клиник шаклларида цитокин ва гормонал ҳолатнинг бузилишини ўз вақтида аниқлаш орқали даволашдаги бир беморга

нисбатан иқтисодий самарадорлик 2500000 сўмни ташкил қилган; **хулоса:** Эшбеков Мурод Абдимусаевичнинг «Гломерулонефритнинг турли клиник шаклларида тиреоид профил кўрсаткичларини аниқлаш усули ва уларнинг цитокин тизими билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Самарқанд давлат тиббиёт университети Эксперт кенгашининг 2024 йил 30 январдаги 6-сонли маълумотномаси).

иккинчи илмий янгилик: илмий янгиликнинг моҳияти: илк бор гломерулонефритнинг гипертоник шакли ривожланганишига гломерулонефритли беморларларда IL-10 ва IL-8 цитокинлари миқдорининг камайиши, адаптив иммунитетнинг хужайравий ва гуморал бўғинининг минимал фаоллиги ва субклиник гипотиреоз сабаб бўлиши исботланган;

илмий янгиликнинг аҳамияти: гломерулонефритнинг гипертоник шакли ривожланган беморларда ўзига хос иммун жавоб фаолияти ҳосил бўлиб цитокинлари миқдорининг камайиши, адаптив иммунитетни хужайравий ва гуморал бўғинининг минимал фаоллиги ва субклиник гипотиреоз тарзида намоён бўлади;

илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси, Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали ва Навоий вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази амалий фаолиятига жорий қилинган (Самарқанд давлат тиббиёт университети Эксперт кенгашининг 2024 йил 30 январдаги 6-сонли маълумотномаси);

илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги куйидагилардан иборат: гломерулонефритнинг турли клиник шакллари билан касалланган шахсларни ўз вақтида ихтисослаштирилган даволаш тактикасини қўллаш касалхонада даволаниш давомийлигини қисқартириш ҳамда асоратларини камайтиришга имкон яратади ва ижтимоий ёрдамдан фойдаланиш касалликнинг натижаси ва беморнинг ҳаёт сифатига ижобий таъсир кўрсатган;

илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги куйидагилардан иборат: Самарқанд давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси, Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали ва Навоий вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказида даволаш шуни кўрсатдики, гломерулонефритнинг турли клиник шаклларида цитокин ва гормонал ҳолатнинг бузилишини ўз вақтида аниқлаш орқали даволашдаги бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 2500000 сўмни ташкил қилган; **хулоса:** Эшбеков Мурод Абдимусаевичнинг «Гломерулонефритнинг турли клиник шаклларида тиреоид профил кўрсаткичларини аниқлаш усули ва уларнинг цитокин тизими билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Самарқанд давлат тиббиёт университети Эксперт кенгашининг 2024 йил 30 январдаги 6-сонли маълумотномаси).

учинчи илмий янгилик: илмий янгиликнинг моҳияти: илк бор гломерулонефрит симптомсиз кечиши ривожланишига беморларларда IL-1β миқдорини ортиши тенденцияси фонида IL-10 миқдорини кескин камайиши

хамда гипофизар-тиреоид тизимдаги ўзгаришлар мувозанатлашуви билан Th1-хужайралар фаоллашуви сабабли юзага келиши аниқланган;

илмий янгиликнинг аҳамияти: гломерулонефрит симптомсиз кечиши ривожланган беморларларда яллиғланишга хос ва қарши цитокинлар дисбаланси хамда гипофизар-тиреоид тизимдаги ўзгаришлар мувозанатлашуви билан Th1-хужайралар фаоллашуви билан намоён бўлади;

илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали ва Навоий вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази амалий фаолиятига жорий қилинган (Самарқанд давлат тиббиёт университети Эксперт кенгашининг 2024 йил 30 январдаги 6-сонли маълумотномаси);

илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: гломерулонефритнинг турли клиник шакллари билан касалланган шахсларни ўз вақтида ихтисослаштирилган даволаш тактикасини қўллаш касалхонада даволаниш давомийлигини қисқартириш хамда асоратларини камайтиришга имкон яратади ва ижтимоий ёрдамдан фойдаланиш касалликнинг натижаси ва беморнинг ҳаёт сифатига ижобий таъсир кўрсатган;

илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Самарқанд давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали ва Навоий вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказида даволаш шуни кўрсатдики, гломерулонефритнинг турли клиник шаклларида цитокин ва гормонал ҳолатнинг бузилишини ўз вақтида аниқлаш орқали даволашдаги бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 2500000 сўмни ташкил қилган; **хулоса:** Эшбеков Мурод Абдимусаевичнинг «Гломерулонефритнинг турли клиник шаклларида тиреоид профил кўрсаткичларини аниқлаш усули ва уларнинг цитокин тизими билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Самарқанд давлат тиббиёт университети Эксперт кенгашининг 2024 йил 30 январдаги 6-сонли маълумотномаси).

тўртинчи илмий янгилик: **илмий янгиликнинг моҳияти:** илк бор гломерулонефритнинг нефротик шакли ривожланишига гипофизар-тиреоид тизим фаолиятининг интеграл (ИТИ (эрк.Т3+эрк.Т4) / ТТГ; эркинТ4/эркинТ3; эркин Т4/ТТГ) ва цитокинлар индекси (IL-1β/RAIL-1β) кўрсаткичлари юқори бўлиши, яширин шаклларида эса кескин камайиши сабаб бўлиши аниқланган.

илмий янгиликнинг аҳамияти: гломерулонефрит билан касалланган беморларда гипофизар-тиреоид тизим фаолиятининг интеграл индекси ва цитокинлар индекси кўрсаткичларининг ортиши салбий ўзгаришларга, яъни касалликнинг оғир кечишида олиб келиши билан изоҳланади;

илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси, Республика шошилич тиббий ёрдам

илмий марказининг Бухоро филиали ва Навоий вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази амалий фаолиятига жорий қилинган (Самарқанд давлат тиббиёт университети Эксперт кенгашининг 2024 йил 30 январдаги 6-сонли маълумотномаси);

илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: гломерулонефритнинг турли клиник шакллари билан касалланган шахсларни ўз вақтида ихтисослаштирилган даволаш тактикасини қўллаш касалхонада даволаниш давомийлигини қисқартириш ҳамда асоратларини камайтиришга имкон яратади ва ижтимоий ёрдамдан фойдаланиш касалликнинг натижаси ва беморнинг ҳаёт сифатига ижобий таъсир кўрсатган;

илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Самарқанд давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникаси, Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали ва Навоий вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказида даволаш шуни кўрсатдики, гломерулонефритнинг турли клиник шаклларида цитокин ва гормонал ҳолатнинг бузилишини ўз вақтида аниқлаш орқали даволашдаги бир беморга нисбатан иқтисодий самарадорлик 2500000 сўмни ташкил қилган; **хулоса:** Эшбеков Мурод Абдимусаевичнинг «Гломерулонефритнинг турли клиник шаклларида тиреоид профил кўрсаткичларини аниқлаш усули ва уларнинг цитокин тизими билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Самарқанд давлат тиббиёт университети Эксперт кенгашининг 2024 йил 30 январдаги 6-сонли маълумотномаси).

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 6 та, шу жумладан 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия қилинган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, бешта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 109 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, муҳимлиги, мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, ушбу тадқиқотларнинг республика фан ва техникасининг устувор йўналишларига мувофиқлиги, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти кўрсатилган, натижаларнинг жорий қилиниши тўғрисидаги тадқиқот маълумотлари, нашр этилган илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумотлар

келтирилган.

Диссертациянинг «**Буйрак патологиясида организмнинг иммун ва гормонал статусининг ҳолати**» деб номланган биринчи бобида шу кунгача мавзу бўйича олиб борилган илмий тадқиқотлар, ушбу йўналишда олиб борилётган тадқиқотлар, ютуқлар, камчиликлар, тажрибалар, гломерулонефритнинг турли клиник шакллариининг патогенетик механизмларининг мавжуд илмий тадқиқот усуллари, жаҳон ва МДХ мамлакатлари олимларининг тадқиқот усуллари, иммун тизими ва иммуноцитокинларнинг тавсифи, иммун тизимининг организмнинг эндокрин тизими билан боғлиқлиги, гормонларнинг туғма ва орттирилган иммунитет ва цитокин ишлаб чиқариш фаолиятига, шунингдек ГНнинг клиник кечишига таъсири кўплаб адабий манбалардан олинган маълумотлардан фойдаланган ҳолда батафсил таҳлил қилинган.

Диссертациянинг «**Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва фойдаланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи боби клиник материал ҳақидаги маълумотларни ўз ичига олган. Ушбу бобда тадқиқот ишининг кўлами, дизайни ва тадқиқот усуллари батафсил тавсифланган.

Бизнинг кузатувида 2021-2023 йилларда стационар даволанган ГН билан оғриган беморлар бўлган. Ушбу даврда ГНнинг турли шакллари бўлган 1340 бемор даволанди: латент билан 756 бемор, нефротик билан 154, гипертоник билан 250 ва аралаш ГН билан 180 бемор, уларнинг маълумотлари материалнинг клиник-эпидемиологик таҳлилида ишлатилган. Кейинчалик гормонал, иммун ва цитокин ҳолатларини чуқурлаштирилган ўрганишда беморларнинг умумий сонидан ГН билан касалланган 103 бемор танлаб олинган. Тадқиқотда иштирок этиш учун ихтиёрий равишда хабардор қилинган розиликни имзолаган беморлар киритилган.

Текширилган беморларнинг ёши 18 ёшдан 60 ёшгача бўлган. Текширув ва ташҳисни тасдиқлаш вақтида беморларнинг ўртача ёши $35,0 \pm 4,7$ ёшни ташкил этди. Анамнестик маълумотларга кўра касалликнинг давомийлиги 2 ҳафтадан 33 йилгача (ўртача $12,1 \pm 2,9$ йил) ни ташкил қилди.

ГН клиник - биокимёвий ва лаборатор тадқиқот усуллари натижалари асосида ташҳисланган.

Беморлар тўрт гуруҳга бўлинган: I-гуруҳни - ГНнинг латент шакли билан касалланган беморлар ($n=28$); II-гуруҳни - ГНнинг нефротик шакли билан оғриган беморлар ($n=25$); III-гуруҳни – ГНнинг гипертоник шакли билан беморлар ($n=25$); IV-гуруҳни – ГНнинг аралаш шакли бўлган беморлар ($n=25$) ташкил қилди.

Тадқиқотга киритиш мезонлари қуйидагилар бўлган:

- 1) 18 ёшдан 60 ёшгача бўлган иккала жинсдаги беморлар,
- 2) тасдиқланган ГН ташҳиси,
- 3) беморнинг клиник экспериментда иштирок этиш учун ёзма равишда ихтиёрий равишда хабардор қилинган розилиги.

Тадқиқотдан четлатиш мезонлари қуйидагилар эди:

- 1) гиёҳвандлик, сурункали алкоғолизм ва бошқалар;
- 2) ривожланган тизимли аутоиммун касалликлар;

- 3) ГН дан фарқланувчи бошқа буйрак патологияси;
- 4) бирламчи иммунитет танқислиги бўлган шахслар;
- 5) буйрак етишмовчилиги белгилари билан ГН (зардобдаги креатинин 200 мкг/л дан юқори, КФТ 60 мл/мин дан паст);
- 6) ҳомиладор аёллар.

Текширилган беморларни даволаш 2012 йилдаги гломерулонефрит KDIGOни даволаш бўйича амалий клиник тавсияларга мувофиқ амалга оширилди.

Тадқиқот объекти бўлиб периферик қон хизмат қилди. Текширувлар икки марта – даволашни бошлашдан олдин (стационар даволанишнинг 1-2 кун) ва даволанишнинг стационар босқичи тугагандан сўнг (14-15 - кунлар) ўтказилди.

Беморларда иммун ҳолатни ўрганиш иммунитетнинг ҳужайравий, гуморал бўғинларини аниқлаш, шунингдек моноклонал антитаналар (АЖ «Сорбент», СПб) ёрдамида CD23+, CD25+, CD38+, CD95+, CDHLA-DR+ фаоллаштириш маркёрларини аниқлаш билан амалга оширилди.

CD3+- Т-лимфоцитлар, CD4+ - Т-хелперлар, CD8+ - Т-цитотоксик лимфоцитлар, CD16+ - табиий киллер ҳужайралар, CD20+ - В-лимфоцитлар, интерлейкину-2 га рецептор билан CD25+ - лимфоцитлар, физиологик апоптозга рецептор билаен CD95+ - лимфоцитлар, МНС II синфига мансуб CDHLA-DR+ - молекулалар аниқланди.

А, М, G синфларига мансуб иммуноглобулинлар концентрациясини аниқлаш Ig A, M, G га моноклонал антитаналар ёрдамида қаттиқ фазали иммунофермент таҳлилнинг икки босқичли “сэндвич” версиясига асосланган аниқлаш усули билан амалга оширилди (ҳар бир иммуноглобулинни аниқлаш алоҳида амалга оширилади). Зардобдаги ЦИК концентрацияси полиэтиленгликол (ПЭГ-6000) билан чўктириш усули билан аниқланди.

Тиропероксидаза (анти-ТПО) га гормонлар ва антианаларни миқдорий аниқлаш қаттиқ фазали ИФТ усули НПО «Вектор-Бест» МЧЖ (Новосибирск) стандарт тўпламлари ёрдамида амалга оширилди: ДС-ИФТ-Тироид-ТТГ (қон зардобда тиреотроп гормонини (ТТГ) миқдорий аниқлашга мўлжалланган иммунофермент тест-тизими), ДС-ИФТ-Тироид-эркин Т4 (қон зардобда эркин тироксин - эрк.Т4 ни миқдорий аниқлашга мўлжалланган иммунофермент тест-тизими), ДС-ИФА-Тироид-эркинТ3 (қон зардобда эркин учйодтиронин-эрк.Т4ни миқдорий аниқлашга мўлжалланган иммунофермент тест-тизими), ДС-ИФА-Тироид-анти-ТПО (қон зардобда тироид пероксидаза учун аутоантитаналарни миқдорий аниқлаш учун мўлжалланган-анти-ТПОни миқдорий аниқлашга мўлжалланган иммунофермент тест-тизими). ИФТ тўпламларга бириктирилган усулларга мувофиқ амалга оширилди.

Барча текширилаётганларда гипофизар-тиреоид тизимнинг функционал ҳолатини баҳолашни чуқурлаштириш учун тиреоид гормонлар даражасини аниқлашда ёрдамчи ташҳисот индекслари ҳисоблаб чиқилган: интеграл тиреоид индекси (ИТИ) = (эрк.Т3+эркТ4)/ТТГ; прогрессияловчи периферик

конверсия индекси (пПКИ) = эрк.Т4/ эрк.Т3 ва эрк.Т4/ТТГ (Струтинский М.И., 1966; Чудинова Е.Л., 2015).

Олинган маълумотлар «Statistica v. 10.0» амалий статистик таҳлил ишчи пакети ёрдамида қайта ишланган. Ўрганилаётган кўрсаткичлар ва унинг йўналиши ўртасидаги боғлиқлик даражасини аниқлаш учун Спирмен ранг корреляция коэффициентини (r_s) ҳисоблаш асосида корреляцион таҳлил ўтказилган, коэффициентларнинг ишончлилиги $p_{rs} < 0,05$ да мақбул деб ҳисобланган. Беморларни ўрганиш натижалари 20 та амалий соғлом шахсларни ўрганишда олинган назорат гуруҳининг қийматлари билан таққосланган.

Диссертациянинг «**Гломерулонефритнинг турли клиник шакллари бўлган беморларнинг цитокин ва иммун ҳолатининг клиник-эпидемиологик тавсифи ва кўрсаткичлари**» деб номланган учинчи бобида касалликнинг клиник шаклига кўра эпидемиологик, клиник ва иммунологик кўрсаткичлари баҳоланган.

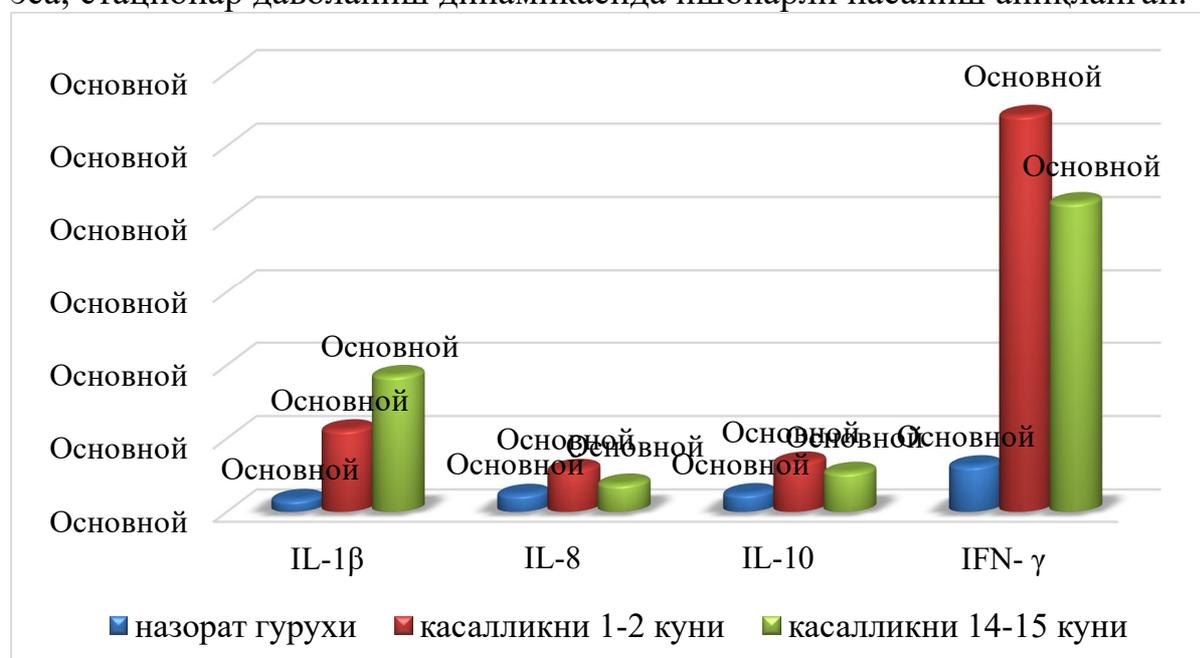
Бизнинг кузатувимиз остида 2022-2023 йилларда стационар даволанган ГН билан касалланган беморлар бўлган. Тадқиқотга Хелсинки декларациясига мувофиқ иштирок этиш учун ихтиёрий равишда хабардор қилинган розиликни имзолаган беморлар киритилган. Ушбу тадқиқотда иштирок этиш учун кузатилган беморларнинг умумий сонидан ГН билан касалланган 103 бемор танлаб олинган. Текширилган беморлар касалликнинг устунлик қилувчи синдромларига қараб 4 гуруҳга бўлинган.

Нефрологик стационар беморлари учун стандарт текширувлар натижаларининг таҳлили шуни кўрсатдики, кўриб чиқиладиган ГН билан оғриган беморлар гуруҳларида нефротик ГН билан оғриган беморлар гуруҳи алоҳида ўрин тутди, улар касалликнинг бошқа шакллари бўлган беморларнинг кўрсаткичларига нисбатан энг кўп клиник-лаборатор фарқларга эга. Хусусан, беморларнинг ушбу гуруҳи қизил қон таначалари, умумий оқсил, албумин фракциясининг энг паст қийматлари С-РО, ЭЧТ, креатинин, эозинофил ҳужайраларининг якуний кўрсаткичларининг максимал қийматлари хос бўлган, сийдик таҳлилларида эса кундузги ва умумий диурезнинг минимал қийматлари фонида оқсил, лейкоцитлар, гиалин цилиндрларининг энг юқори ўртача дастлабки қийматлари қайд этилди. Худди шу беморларда КФТнинг энг паст ўртача қиймати аниқланган. ГН нинг сийдик варианты бўлган беморлар гуруҳининг кўриб чиқилган кўрсаткичларининг аксарияти нефротик ГН бўлган беморларнинг кўрсаткичларига бевосита қарама-қарши эди. Хусусан, биринчиларида қонни текширишда эритроцитлар, моноклеар ҳужайралар микдорининг максимал қийматлари СРО, ЭЧТ, креатининнинг минимал даражаларида аниқланган. Бундан ташқари, касалликнинг сийдик варианты бўлган беморлар гуруҳида КФТ нинг максимал даражаси қайд этилган. ГНнинг гипертоник шакли бўлган беморлар қуйидагилар билан ажралиб турган: нейтрофилларнинг нисбий сонининг, СРОнинг қондаги минимал қийматлари, трансаминазаларнинг максимал даражаси. Бунда худди шу беморларда сийдикнинг солиштирма оғирлигининг минимал қиймати қайд этилган.

ГНнинг аралаш шакли бўлган беморлар гуруҳига қондаги лейкоцитлар, нейтрофиллар, мочевинанинг энг юқори кўрсаткичлари, лимфоцитларнинг энг паст нисбий ва мутлоқ сони билан ажралиб турган.

ГН патогенезида турли хил иммунологик омилларнинг патогенетик ролини аниқлаш учун биз стационар даволаниш пайтида (1-2 ва 14-15-кун) ГН билан оғриган беморларнинг қон зардобидида ва амалий жиҳатдан соғлом одамларда бир қатор турли хил цитокинлар (IL-1 β , IL-8, IL-10, IFN- γ) даражасини аниқладик.

Касалхонага ётқизилганда ГН билан касалланган беморларнинг қиёсий таҳлилида ўрганилаётган цитокинлар даражасининг назорат гуруҳидан фарқи аниқланди (1-расм). Барча ўрганилган цитокинларда фарқлар кузатилди: IL-1 β – 6,5 марта, IL-8 – 2,4 марта, IL-10 – 2,7 марта, IFN- γ – 8,6 марта. RAIL-1 β нинг даражаси ҳам ошган ва назорат гуруҳи даражасидан 7,2 бараварга фарқ қилган. Цитокин даражасининг бундай динамикаси стационар даволаниш тугагунига қадар давом этган (14-15-кун). RAIL-1 β ва IFN- γ даражасига кўра эса, стационар даволаниш динамикасида ишонарли пасайиш аниқланган.



1-расм. ГН билан касалланган беморларда қон зардобидидаги цитокинлар миқдори (пг/мл)

Тадқиқотимизнинг навбатдаги босқичи ГНнинг клиник шаклига қараб беморларнинг цитокин ҳолатини ўрганиш эди. Таққослаш алоҳида олинган бир шаклнинг кўрсаткичлари билан тўпламнинг кўрсаткичлари ўртасида амалга оширилди, унда ГНнинг бошқа барча шакллари бирлаштирилган.

ГН нинг яширин шаклига яллиғланишни кўлловчи цитокинлар - IL-1 β нинг паст даражаси хос бўлган, унинг рецепторли антагонистининг ва IL-8 нинг, ҳам даволаниш бошида ҳам охирида, яллиғланишга қарши цитокинларнинг дастлабки кўрсаткичлари эса (IL-10 ва IFN- γ), жуда юқори даражада бўлган. ГН нинг латент шаклида, IL-1 β ва RAIL-1 β ининг экспрессияси даражаси фақатгина бир томонлама ошган, буни назорат

кўрсаткичлари чегарасида бўлган ушбу цитокинларнинг (IL-1 β /RAIL-1 β) нисбатининг тенг бўлган интеграл кўрсаткич асосида баҳолаш мумкин, шунингдек, беморларнинг таққослаш гуруҳида, яъни ГН нинг бошқа шакллари бирлаштирилган гуруҳда IL-1 β даражасининг ошиши, RAIL-1 β ишлаб чиқарилиши даражасидан устунлик қилган, натижада, ушбу интеграл кўрсаткичнинг ўртача қиймати - IL-1 β /RAIL-1 β назорат гуруҳидаги ушбу кўрсаткичдан 2,89 баравар юқори бўлди. ГНнинг латент шакли билан оғриган беморларда стационар даволаш пайтида цитокин ҳолатида сезиларли ўзгаришлар бўлмади.

ГНнинг нефротик шакли билан касалланган беморларда цитокин даражасидаги ўзгаришлар касалликнинг яширин шакли бўлган беморларда аниқланган ўзгаришлар ГН нинг бошқа шакллари бўлган беморлардаги IL-1 β , RAIL-1 β ва IL-8 даражасига қараганда юқори эди, IL-10 даражаси эса паст бўлди. ГНнинг нефротик шакли билан касалланган беморларда даволанишнинг якунида IFN- γ миқдори касалликнинг бошқа шакллари бўлган беморлардаги ушбу цитокин қийматига нисбатан паст бўлган.

Умумий гуруҳ беморларида IL-1 β ва RAIL-1 β даражасининг ошиши бир хилда бўлган, бунинг натижасида уларнинг балансини акс эттирувчи интеграл кўрсаткич (IL-1 β /RAIL-1 β) назорат қийматларидан юқори бўлмаган. ГНнинг нефротик шакли билан касалланган беморларда бу интерал кўрсаткич умумий гуруҳга қараганда 3,2 бараварга, назорат гуруҳига қараганда 4,5 бараварга юқори бўлган.

ГНнинг гипертоник шакли билан оғриган беморларга даволанишдан олдин IL-8 ва IL-10 нинг паст даражаси ва RAIL-1 β нинг юқори кўрсаткичи характерли бўлган.

ГН нинг аралаш шакли умумий гуруҳдаги беморларга нисбатан даволанишдан олдин IL-8 нинг юқори даражаси ва даволанишдан кейин IL-1 β , IFN- γ и IL-10 нинг юқори даражаси билан тавсифланган. Шунингдек, даволанишдан кейин интеграл кўрсаткич IL-1 β /RAIL-1 β нинг ошиши билан IL-8 экспрессиясининг пасайиши кузатилган.

Тадқиқотимизнинг навбатдаги босқичи ГНнинг турли клиник шакллари бўлган беморларнинг цитокин ҳолатини ўрганиш эди (1-жадвал.). Тақдим этилган маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, ҳар бир клиник шаклга алоҳида цитокиннинг динамик фаоллиги характерли. Шундай қилиб, нефротик шаклга IL-8 нинг энг паст даражалари билан ажралиб турди, ушбу цитокиннинг энг юқори даражаси аралаш шаклда бўлди. Яширин шакл учун IL-10 нинг максимал даражаси характерли бўлган, ушбу цитокиннинг энг паст қийматлари нефротик ва гипертоник шаклларда бўлган. ГН нинг нефротик шаклида IL-1 β ва RAIL-1 β нинг юқори қийматлари, паст қийматлари - ГН нинг сийдик шаклида кузатилди. IFN- γ кўрсаткичи фақатгина ГН нинг яширин шаклида фарқларга эга эди ва касалликнинг бошқа шакллари бўлган беморларга қараганда юқори эди.

Яширин шакли бўлган беморларда даволанишдан олдин ва кейин цитокинлар даражасини таққослаганда, даволаниш жараёнида бирор-бир цитокинлар даражасида сезиларли динамика аниқланмади. Цитокин

профилининг яққол ифодаланган динамикаси касалликнинг нефротик шакли бўлган беморларда кузатилди, уларда IL-8, IL-10, IFN- γ ва RAIL-1 β даражалари пасайди. Аралаш вариантда, IL-8 ишлаб чиқариш даражаси касалликнинг нефротик шаклига эга беморларда бўлгани каби камайди, бироқ, охириларидан фарқли ўларок, IL-1 β /RAIL-1 β нисбати қиймати ошди. ГН нинг гипертоник шакли билан оғриган беморлар гуруҳида RAIL-1 β даражаси IL-10 даражасининг бироз пасайиши фониди ошди.

1-жадвал

ГН нинг турли хил шакллари бўлган беморларда цитокинлар миқдори

Цитокинлар, пг/мл	Касаллик кунлари	ГНнинг латент шакли n=28	ГНнинг нефротик шакли n=25	ГНнинг гипертоник шакли n=25	ГНнинг аралаш шакли n=25
IL-1 β	1-2-чи	10,8 \pm 1,6	107,1 \pm 21,6	14,1 \pm 21,6	24,1 \pm 21,6
	14-15-чи	7,1 \pm 1,1	72,1 \pm 19,1	22,3 \pm 11,5	37,3 \pm 11,5
IL-8	1-2-чи	2,5 \pm 1,1	6,8 \pm 1,2	4,7 \pm 1,2	8,7 \pm 1,2
	14-15-чи	2,8 \pm 1,2	5,7 \pm 1,1	5,2 \pm 1,1	5,4 \pm 1,1
IL-10	1-2-чи	4,8 \pm 1,7	2,8 \pm 0,7	2,8 \pm 0,7	3,9 \pm 0,8
	14-15-чи	2,7 \pm 1,4	2,7 \pm 1,1	2,7 \pm 1,1	4,7 \pm 1,1
RAIL-1 β	1-2-чи	380,3 \pm 24,6	780,3 \pm 24,6	512,3 \pm 24,6	507,3 \pm 21,6
	14-15-чи	367,4 \pm 27,5	567,4 \pm 27,5	767,4 \pm 27,5	467,4 \pm 22,5
IFN- γ	1-2-чи	83,1 \pm 23,5	73,1 \pm 33,5	58,1 \pm 33,5	38,1 \pm 13,5
	14-15-чи	54,7 \pm 26,7	44,7 \pm 26,7	57,7 \pm 26,7	62,7 \pm 16,7

Цитокин даражасининг якуний қийматларига кўра, шуни таъкидлаш керакки, нефротик ГН билан касалланган беморларда даволашнинг бошида аниқланган IL-1 β , RAIL-1 β ва IL-8 нинг минимал қийматлари сақланиб қолди. ГН нинг нефротик шакли бўлган беморларда фақат IL-10 даражаси узок вақт юқори бўлиб қолди, унинг ўртача қиймати, даволашнинг бошида бўлгани каби, беморларнинг бошқа гуруҳлари кўрсаткичларига нисбатан минимал қийматга эга эди. Бундан ташқари, нефротик ГНда даволашнинг охирида IFN- γ нинг энг паст қийматлари қайд этилди. Даволаш охирида гипертоник шакл билан касалланган беморларнинг цитокин профили нефротик ГН билан оғриган беморлар билан бирлаштирилган бошқа беморлар гуруҳларига нисбатан ИЛ-2 нинг қиймати пасайган. Аралаш ГНда IL-1 β , IL-10, IFN- γ ва IL-1 β /RAIL-1 β нинг юқори қийматлари аниқланган.

ГН билан касалланган беморларда туғма ва адаптив иммун жавоб кўрсаткичларини маҳаллий референс қийматлар билан таққослаш кўриб чиқиладиган гломеруляр патологияси бўлган беморларнинг иммун ҳолатига хос бўлган бир қатор хусусиятларни аниқлаш имконини берган. Хусусан, ГНда аниқланди: лейкоцитоз (нейтрофилларнинг мутлоқ миқдорининг ошиши туфайли), лимфоцитларнинг нисбий сонининг камайиши. Беморларда адаптив иммунитетнинг хужайравий механизми Т-лимфоцитлар (CD3+)

умумий сонининг камайиши, ҳам хелперли (CD4+) ҳам цитотоксик (CD8+) субпопуляциялар миқдорининг пасайиши билан тавсифланади. Гуморал иммун жавобга келсак, унга IgM ва IgA даражасининг ошиши характерли. ЦИК концентрациясининг ортиши кузатилди. Фаоллаштирувчи маркёрларни экспрессияловчи МНКларнинг субпопуляция таркибини таҳлил қилишда ГН билан касалланган беморларда CD25+ ва CD95+ -хужайраларининг камайиши аниқланди. Тадқиқот мақсадига боғлиқ ҳолда касалликнинг турли клиник шакллари бўлган беморларда адаптив ва туғма иммун жавоб кўрсаткичларининг хусусиятларини ўрганишга алоҳида эътибор қаратилди. ГН нинг латент варианты бўлган беморларда лимфоцитларнинг миқдори бошқа беморлар гуруҳларига қараганда юқори, нейтрофиллар сони эса кам эди.

Адаптив иммун жавобнинг кўрсаткичлари бошланғич қийматларнинг устунлик қилувчи сони бўйича ГНнинг бошқа шакллари бўлган беморларнинг ўхшаш параметрларидан фарқ қилмади. CD25+-хужайраларининг миқдори истисно қилинди, уларнинг нисбий ва мутлоқ қийматлари касалликнинг бошқа шакллари бўлган беморларнинг ўхшаш параметрларидан ошиб кетди. Даволашнинг 12-14 кунларида кўриб чиқилган кўрсаткичларда сезиларли кўп фарқлар мавжуд бўлган. Шундай қилиб, яширин ГНда IgM, IgA, CD16+, CD95+ -хужайраларининг қийматлари пастроқ бўлган, IgG даражаси эса, аксинча, касалликнинг бошқа вариантларига қараганда юқори бўлган.

ГН нинг сийдик варианты бўлган беморларда даволаш жараёнида адаптив иммун жавобнинг хужайравий бўғин кўрсаткичлари – CD3+ -лимфоцитларнинг мутлоқ сони, CD4+ лимфоцитларнинг нисбий сони, CD8+-лимфоцитларнинг нисбий ва мутлоқ қиймати ошган, бир вақтнинг ўзида апоптоз рецепторини ташувчи хужайралар сони - CD95, ЦИК концентрацияси камайган. Таққослаш гуруҳида даволаниш пайтида ўрганилган иммунологик кўрсаткичларнинг ўзгариши янада яққолроқ бўлган: нейтрофил лейкоцитлар сонининг камайиши ва ЦИК концентрациясининг пасайиши фонида, адаптив иммун жавобнинг хужайравий бўғинининг барча кўрсаткичлари ва лимфоцитлар миқдори ортди, CD95 ва CD25-мононуклеарларда фаоллашув маркёрларининг экспрессияси ошди.

Нефротик ГН билан касалланган беморларда касалхонага ётқизилишида ГНнинг бошқа шакллари кўрсаткичларига нисбатан В-лимфоцитларнинг (CD20+) фоизи ва мутлоқ сонининг ошиши, эозинофил хужайраларининг фоизининг ошиши, IgG нинг паст даражаси аниқланди. Стационар даволаниш охирида IgG даражасининг пастлиги ва эозинофил миқдорининг ошиши сақланиб қолди. Бундан ташқари, шу пайтга келиб - лейкоцитлар сони лимфоцитлар ҳисобига, В-лимфоцитларининг мутлоқ миқдори (CD20+), CD4+- и CD8+-хужайралар, CD95+-хужайраларнинг мутлоқ ва фоиз сони ва ЦИК концентрацияси пасайиш йўналиши бўйича фарқ қила бошлади. ГНнинг нефротик шакли билан оғриган беморларни даволаш жараёнида қуйидагилар камайди: нейтрофиллар ва лимфоцитлар ҳисобига дастлаб

ошган лейкоцитлар сони, Т- ва В-лимфоцитларининг мутлоқ қийматлари, хелперли ва цитотоксик Т-хужайралар, CD16+-, CD95+-хужайралар, В-лимфоцитларнинг фоизи, CD95+-хужайралар. IgM ва ЦИК даражалари камайди. Цитотоксик Т-лимфоцитларининг нисбий миқдори ошди.

Гипертоник ГН билан оғриган беморлар гуруҳида мутлоқ ва нисбий ифодаланишда Т-хелпер хужайралари (CD4+) ва В-лимфоцитларнинг (CD20+) бошланғич қийматлари, шунингдек IgA даражаси, NK- ва CD95+-хужайраларининг мутлақ сони бошқа беморларга қараганда паст бўлди. Агар даволанишнинг 14-15 кунларида қайд этилган иммунологик параметрларнинг қийматларига мувожаат қилсак, беморларнинг бошқа гуруҳлари билан солиштирганда лимфоцитларнинг нисбий таркибининг ошиши фонида нейтрофиллар, эозинофиллар, CD25+-, CD95+-хужайраларининг нисбий миқдорининг паст қийматлари ва лимфоцитлар, Т-лимфоцитлар, хелпер хужайралар ва цитотоксик субпопуляцияларнинг мутлақ миқдорининг юқори қийматлари қайд этилди.

Гипертоник ГН билан касалланган беморларда даволаниш пайтида иммун жавобнинг барча бўғинларига таъсир қилувчи иммун профилидаги сезиларли ўзгаришлар эътиборни тортган: лимфоцитларнинг нисбий ва мутлоқ миқдорининг кўпайиши фонида нейтрофиллар фоизининг пасайиши, Т- ва В-лимфоцитларининг мутлақ сонининг кўпайиши, Т-хелперлар ва цитотоксик Т-лимфоцитлар, NK-, CD25+- и CD95+-хужайралар Т-хелперлар нисбий миқдорининг параллел ўсиши, шунингдек - IgM ва IgA даражасининг ошиши.

ГНнинг аралаш шакли бўлган беморларнинг дастлабки иммунологик профили лимфоцитларнинг нисбий таркибининг камайиши фонида лейкоцитлар ва нейтрофиллар сонининг юқори кўрсаткичлари, IgG концентрациясининг паст қийматлари, лимфоцитларнинг мутлақ сони ва CD25+-хужайралар билан касалликнинг бошқа шакллари бўлган беморларникидан фарқ қилди. 14-15 кунларга келиб, дастлаб ошган лейкоцитларнинг сони сақланиб қолди, IgM даражасининг қийматлари, Т-, В-хужайралар, цитотоксик Т-лимфоцитлар, CD25+-, CD95+-хужайраларининг мутлоқ таркиби ошди, нейтрофилларнинг нисбий миқдори ва ЦИК концентрацияси камайди.

ГНда гломеруляр гломеруляр зарарланишнинг асосида ётган иммун-яллиғланиш жараёнларининг асосан иммунокомплекс табиати тўғрисида адабиётлар шарҳида келтирилган маълумотларни ҳисобга олган ҳолда, ГНнинг турли шакллари бўлган беморларда адаптив иммун жавобнинг гуморал бўғинининг кўрсаткичларини ва унга ёндош лейкоцитларнинг фагоцитар фаоллиги ҳамда ЦИКнинг концентрациясини таққослаш катта қизиқиш уйғотади. Касалликнинг барча шаклларида зардобдаги ЦИК концентрациясининг ошиши кузатилган.

Яширин ГНдан мустасно ҳолда, касалликнинг барча клиник шаклларида, нефротик ГН билан оғриган беморларда В-лимфоцитлар сонининг ошиши, ГНнинг нефротик, гипертоник ва аралаш шакли бўлган

беморларда IgM даражасининг ошиши билан намоён бўлган адаптив иммунитетнинг гуморал бўғинининг фаоллашувининг маълум белгилари топилган. ГНда гуморал иммунитет кўрсаткичларининг ўзгаришининг умумий кўринишидан касалликнинг нефротик ва аралаш вариантларида IgG даражасининг пасайиш томонга силжиши (референс қийматларга нисбатан) “ажралиб чиқади”. Касалликнинг ушбу вариантларида зардобдаги IgGнинг пасайиши, эҳтимол, буйрак филтрининг IgG молекулаларига нисбатан ўтказувчанлигининг ошиши ва уларнинг сийдик билан йўқотилиши билан боғлиқ.

ГН билан касалланган беморларда стационарга келган пайтида адаптив иммун жавобнинг ҳужайравий бўғини касалликнинг клиник вариантыга қараб турли даражадаги миқдорий - функционал етишмовчилик билан тавсифланган. Активация маркёрлари – ИЛ-2 га рецепторлар ва активацион апоптоз маркёрининг (CD95+) экспрессия кўрсаткичлари ГНнинг барча шаклларидаги референс қийматларига нисбатан камайган. Бунда яширин ГН билан оғриган беморларда ИЛ-2 га рецепторларнинг экспрессияси касалликнинг бошқа шакллари бўлган беморлардаги худди шундай қийматлардан юқори бўлган. Нефротик ГН билан касалланган беморлар гуруҳида стационар даволаниш охирида CD3+- ва CD8+-ҳужайраларнинг энг паст мутлоқ даражалари аниқланган.

Гипертоник ГН билан касалланган беморларда адаптив иммунитетнинг ҳужайравий бўғинининг уяли алоқасининг хусусияти CD3+-, CD4+- ва CD8+-лимфоцитларининг мутлоқ сонининг максимал якуний қийматлари фонида CD4+-, CD95+-лимфоцитларнинг дастлабки миқдорининг энг паст қийматлари ҳисобланган. Аралаш шаклда CD95 ташувчи ҳужайралар сони сезиларли даражада фарқ қилиб, даволанишнинг 14-15 кунларига қадар бошқа барча гуруҳларнинг қийматларидан юқори бўлган.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, ГНда нейтрофил лейкоцитлар шаклланиши кўпайган, адаптив иммун жавобнинг гуморал бўғини фаоллаштирилган (В-лимфоцитлар сонининг ошиши, IgM даражасининг ошиши). Адаптив иммунитетнинг ҳужайравий бўғини кўрсаткичларининг ўзгариши миқдорий - функционал етишмовчилик доирасига тўғри келади (Т-лимфоцитлар сонининг, Т-хелпер субпопуляция ҳужайраларининг камайиши, фаоллашув маркёрларининг экспрессиясининг пасайиши).

ГН намоён бўлишининг клиник турига қараб иммун тизимининг ишлашидаги фарқлар аниқланди. Хусусан, ГН нинг нефротик вариантыда иммун жавобнинг гуморал компонентнинг фаоллашувининг устунлиги фойдасига маълумотлар аниқланди (В-лимфоцитлар ва эозинофил ҳужайралари сонининг кўпайиши, қон зардобдаги IgM даражасининг ошиши, IgG нинг сийдик билан экскрециянинг ортиши). Зардобдаги ва сийдикдаги иммуноглобулинларнинг ўзгаришидаги шунга ўхшаш кўриниш ГН нинг аралаш шаклида ҳам қайд этилган бўлиб, унга касалликнинг бошқа шаклларида қараганда қондаги нейтрофил ҳужайралар сонининг кўпайиши билан ҳам тавсифланган. Изоляцияланган сийдик синдромининг иммун профилига моноклеарларда экспрессияланган фаоллашув маркёри – ИЛ-2-

рецепторининг юқори даражаси, периферик қондаги лимфоцитларнинг максимал қиймати, нейтрофил хужайраларининг минимал сони ва даволашнинг 14-15 кунларига қадар IgA нинг энг паст даражаси билан тавсифланади. ГН нинг гипертоник шаклидаги адаптив иммун жавобнинг гуморал тури IgA ишлаб чиқаришнинг минимал даражаларида В-лимфоцитларининг минимал сони, Т-хелперлар ва апоптознинг FAS-рецепторларини ташувчи хужайраларнинг паст даражаларида хужайрали жавоб билан амалга оширилган.

Диссертациянинг «**Клиник - лаборатор параметрлар ҳамда цитокин ва иммун ҳолати ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш**» деб номланган тўртинчи бобида барча ўрганилган кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион таҳлил натижалари келтирилган.

Гломерулонефритнинг турли шакллари бўлган беморларнинг клиник-лаборатор, биокимёвий, иммун ва цитокин ҳолатидаги фарқларни таҳлилни ўтказишда ва аниқланган статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни ҳисобга олган ҳолда, тадқиқотимизнинг кейинги босқичида биз барча ўрганилган кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион боғлиқликларни ўрганишга қарор қилдик.

Ўтказилган тадқиқот натижаларини ўрганиш шуни кўрсатдики, ГНнинг клиник белгиларининг хусусиятлари, асосан IL-8, IL-10 ишлаб чиқаришнинг дастлабки қийматлари, шунингдек, IL-1 β /RAIL-1 β – нисбати билан ассоциация қилган. Шундай қилиб, IL-10 ишлаб чиқаришнинг паст даражаси ГН нинг нефротик ва гипертоник вариантлари кузатилган беморларга хос бўлган, касалликнинг яширин шаклида эса ушбу цитокин ҳосил бўлишининг максимал даражаси аниқланди. IL-8 ишлаб чиқариш даражаси ГН нинг нефротик ва аралаш вариантларида сезиларли даражада юқори бўлган, яширин ва гипертоник вариантларда эса улар дастлабки иккитасига қараганда тахминан 2 бараварга паст бўлган. IL-1 β / RAIL-1 β нисбати нефротик ГН билан оғриган беморлар гуруҳида максимал қийматга, латентда - минимал қийматга етган. IFN- γ нинг даражаси касалликнинг латент вариантыда максимал бўлди.

Цитокин ишлаб чиқаришнинг дастлабки даражасининг қон ва сийдикнинг лаборатор кўрсаткичларига таъсирининг табиатидаги сезиларли фарқлар аниқланди. Яллиғланишни қўлловчи цитокин IL-1 β яллиғланиш жараёни билан боғлиқ (CPO, қондаги нейтрофиллар сони) ва буйрак зарарланиши билан боғлиқ (сийдикдаги эритроцитлар, донатор цилиндрлар) буйрак функциясига тўғридан-тўғри салбий таъсир кўрсатди, бунга зардобдаги креатинин даражаси билан тўғридан-тўғри боғлиқлик, сийдикнинг солиштирма оғирлиги билан - тесқари боғлиқлик гувоҳлик қилган. Ушбу кўрсаткичларга нисбатан худди шунга ўхшаш ва яққолроқ ифодаланган таъсир IL-1 β / RAIL-1 β нисбати бўйича бўлган. Беморларнинг клиник-лаборатор кўрсаткичларига таъсирнинг табиати дастлабки IL-10 даражасида бунинг акси бўлди: у яллиғланиш жараёни (қондаги нейтрофиллар, ЭЧТ) ва зардобдаги креатинин билан боғлиқ кўрсаткичларга

салбий таъсир кўрсатди, сийдикнинг солиштирма оғирлигига - ижобий таъсир кўрсатди. Бундан ташқари, IL-10 даражаси қондаги эритроцитлар сони билан яқин ижобий муносабатни кўрсатди.

Алоҳида цитокинлар ишлаб чиқаришнинг ўзаро боғлиқлиги ва ўзаро таъсир кўрсатиши бўйича таниқли позиция билан боғлиқ ҳолда биз ўрганилган цитокинлар даражалари ўртасидаги корреляцион муносабатларни ўрганиб чиқдик.

Соғлом шахсларда яллиғланишни қўлловчи цитокинлар – IL-1 β и IFN- γ даражалари бир-бири билан ўзаро корреляцияланди. RAIL-1 β ва яллиғланишга қарши цитокин IL-10 концентрацияси ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик топилди.

Буйрақларнинг гломеруляр шикастланишининг ривожланишида боғлиқликларнинг умумий сони сезиларли даражада ошди. Соғлом шахсларда аниқланган яллиғланишни қўлловчи цитокинлар (IL-1 β ва IFN- γ) даражалари ўртасидаги муносабатларни сақлаб қолиш фонида яллиғланишни қўлловчи цитокинлар – IL-2 и IFN- γ даражалари ўртасида янги муносабатлар пайдо бўлди. Яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши цитокинлар - IL-1 β билан IL-8, IL-1 β билан IL-10, IL-1 β билан RAIL-1 β , IFN- γ билан IL-10 ўртасида бир қатор корреляциялар ўрнатилди. Соғлом одамларда мавжуд бўлган яллиғланишга қарши омиллар Ra-IL-1 β ва IL-10 ўртасидаги ўртача даражадаги мусбат корреляция, “манфий” белгиси билан заифга айланди.

Стационар даволанишнинг турли муддатларида намоён бўлган корреляцион муносабатларнинг табиатини таққослашни ўрганиш алоҳида қизиқиш уйғотади. Стационар даволанишнинг охирида аниқланган цитокинлар даражаларининг боғлиқлигининг табиати, умуман олганда даволанишдан олдинги ҳолатга ўхшаш бўлди. Цитокинлар даражалари IL-1 β – IFN- γ ва IL-10 – RAIL-1 β жуфтликлари ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар умуман йўқолди. Келтирилган маълумотлардан келиб чиқадики, даволаниш охирида цитокин ишлаб чиқаришнинг ўзаро таъсири бироз заифлашади.

Цитокинларнинг дастлабки даражаларининг якуний даражалари билан корреляцион боғлиқлигини ўрганишнинг юқоридаги натижаларидан келиб чиқадики, барча ўрганилган цитокинларнинг якуний даражалари ҳар хил даражада бўлса-да, уларнинг ўзининг дастлабки даражаларига бевосита боғлиқ бўлди. Шундай қилиб, RAIL-1 β нинг дастлабки ва якуний даражалари ўртасида узвий корреляция намоён бўлди. Агар цитокинларнинг дастлабки даражаларининг бошқа цитокинларнинг якуний даражаларига таъсирини баҳоласак, унда IL-10 ни ажратиш зарур бўлиб, унинг бошланғич даражаси IFN- γ нинг якуний даражаси тўғридан-тўғри боғланиш турига ва RAIL-1 β нинг даражасидан – тесқари турга кўра боғлиқ бўлган. IL-8 нинг бошланғич даражаси IFN- γ ишлаб чиқаришнинг якуний даражасига салбий таъсир кўрсатди. IL-1 β нинг дастлабки даражаси RAIL-1 β ни ишлаб чиқаришнинг якуний даражаси билан заиф ижобий муносабатда бўлган. IL-10 нинг якуний даражаси IFN- γ нинг дастлабки даражасига боғлиқ бўлди.

ГНнинг клиник кўринишларига кўра яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши цитокинларни ишлаб чиқаришда аниқланган фарқларга

боғлиқ ҳолда ГНнинг турли клиник вариантларида цитокин профили кўрсаткичларининг корреляцион боғлиқлигини қиёсий ўрганиш амалга оширилди.

ГН нинг латент вариантыда даволашнинг бошида яллиғланишни кўлловчи ва яллиғланишга қарши хусусиятларга эга бўлган турли цитокинлар ўртасида бир қатор корреляцион боғлиқликлар мавжудлиги эътиборни ўзига тортди. Даволашнинг охирига келиб, боғланишлар сони камайди, фақат иккита жуфтликлар орасида иккита корреляция сақланиб қолди – IL-8 – IFN- γ ва IL-10 – IFN- γ ва IL-1 β ва RAIL-1 β даражалари ўртасида янги ўзаро боғлиқликлар - заиф тўғридан-тўғри корреляция пайдо бўлди. Ўрганилган барча цитокинларнинг дастлабки даражалари якуний даражалар билан ижобий боғлиқлиги мавжуд эди.

ГН нинг нефротик вариантыдаги корреляцион боғлиқликларнинг табиати кўп жиҳатдан латент ГН дан фарқ қилган. Латент ГН билан умумий бўлган нарса даволашнинг бошида фақатгина – IL-1 β (1) ва IL-8 (1) жуфтликларининг даражалари ўртасида, даволашнинг охирида IL-8(2) – IFN- γ (2) даражалари ўртасида тўғридан-тўғри алоқаларнинг мавжудлиги ва IL-8 ва RAIL-1 β нинг ишлаб чиқарилишининг дастлабки даражаларининг мос равишда IFN- γ ва IL-10 нинг якуний даражаларига тескари таъсири бўлиб ҳисобланди. Нефротик вариантнинг хусусиятлари қуйидагилардан иборат бўлди: IL-1 β , IFN- γ нинг дастлабки ва якуний даражаларининг корреляцияларининг йўқлиги, IL-8 нинг дастлабки ва якуний даражалари ўртасидаги тўғридан-тўғри муносабатларнинг салбийга трансформацияси, IL-10 ва RAIL-1 β нинг дастлабки даражалари ўртасида тескари боғлиқликларнинг мавжудлиги, RAIL-1 β нинг бошланғич даражасининг IL-1 β , IL-8 якуний даражаларига салбий боғлиқлиги, шунингдек IL-10 нинг бошланғич даражасининг RAIL-1 β якуний даражасига таъсири. Даволашнинг бошида мавжуд бўлган алоқаларнинг ҳеч бири беморларнинг касалхонада қолишининг охиригача сақланиб қолмаган.

Гипертоник вариантли беморларда цитокинлар даражасининг ўзаро боғлиқлиги табиатида RAIL-1 β дан ташқари, барча цитокинларда дастлабки ва якуний даражаларининг ўзаро таъсирининг йўқлигига, шунингдек, яллиғланишга қарши хусусиятларга эга эканлиги маълум бўлган яллиғланишга қарши цитокин IL-10 нинг дастлабки даражасининг RAIL-1 β нинг якуний даражасига салбий таъсири - далилига эътибор қаратилди.

ГН нинг аралаш варианты бўлган беморларда цитокин профили кўрсаткичларининг корреляцион боғлиқлигидан RAIL-1 β нинг дастлабки даражаси ва IFN- γ нинг якуний миқдори ўртасидаги салбий муносабатлар эътиборни жалб қилади. Бунда IL-1 β нинг якуний даражалари ва IFN- γ ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик кузатилди.

ГН нинг турли хил клиник кўринишлари бўлган беморларда цитокин профилининг бошланғич кўрсаткичларининг корреляцион боғлиқликлари бўйича таҳлил турли хил касаллик вариантлари бўлган беморлар гуруҳларида цитокинларнинг бошланғич даражасининг корреляцион боғлиқликларининг турлича характерда эканлигини кўрсатди. Умумий фонда IL-10 ва IFN- γ

даражалари ўртасидаги ижобий корреляция ажралиб турди, бу нефротик вариантли беморлар гуруҳидан ташқари барча гуруҳларда кузатилган.

ГН билан касалланган беморларда дастлабки ва якуний цитокин даражасининг ўзаро боғлиқлиги табиатини 4-та клиник вариант чегарасида солиштирганда, яширин ва нефротик ГН билан оғриган беморларда максимал мосликлар сони аниқланди. Мосликлар бўлган муносабатларда IL-10 ва IFN- γ каби цитокинлар иштирок этган. Касалликнинг латент ва аралаш варианты билан беморларда, энг антагонистик муносабатлар бўлган, қайсики уларда кўпроқ IFN- γ , RAIL-1 β ва IL-1 β цитокинлар учраган. Бундан ташқари латент вариантда аниқланган, IL-2, IFN- γ , ва IL-10 цитокинлар иштирокидаги бир қатор ўзаро боғлиқликлар гипертоник ва нефротик вариантларда қарама-қарши характерга эга бўлган. Барча гуруҳларда (ГН нинг аралаш варианты бўлган беморлар гуруҳидан ташқари) IL-10 (1) ва IFN- γ (2) даражаларининг ижобий корреляцияси кузатилди.

Олинган маълумотларни умумлаштирган ҳолда, ГН нинг турли хил вариантларида цитокинлар даражасининг мос келувчи алоқаларида кўпинча IL-10 ва IFN- γ каби цитокинлар, клиник вариантлардан эса – латент варианты кузатилган бўлиб, касалликнинг бошида гипертоник вариант билан, даволаниш охирида эса - нефротик билан умумий корреляцияларга эга бўлган деган хулосага келиш мумкин. IFN- γ , RAIL-1 β ва IL-1 β каби цитокинлар корреляция белгиси бўйича қарама-қарши бўлиб, улар бошқаларга қараганда - нефротик ва гипертоник шаклларда намоён бўлган.

Корреляцион таҳлилнинг олинган натижалари доирасида ГН билан касалланган беморларда цитокин ишлаб чиқариш даражасининг адаптив иммунитет параметрларига таъсирининг қуйидаги асосий хусусиятларини ажратиб кўрсатиш мумкин: IL-1 β нинг IgG ишлаб чиқариш даражасига салбий таъсири - ҳам бошланғич, ҳам якуний қийматларга; адаптив иммунитетнинг гуморал бўғини хужайралари - В-лимфоцитларнинг (CD20+) бошланғич ва якуний миқдорига IL-8 нинг тўғридан-тўғри таъсири; IFN- γ нинг Т-лимфоцитлар функционал фаоллиги кўрсаткичига - CD25+ нинг экспрессия даражасига тўғридан-тўғри таъсири ва фаоллаштирувчи апоптоз рецептори – CD95+ нинг лимфоцитларда якуний экспрессияга – тесқари таъсир; IL-10 даражасининг IgM ва IgG нинг якуний қийматларига ижобий таъсири фонида адаптив иммунитетнинг хужайравий бўғинининг дастлабки ва якуний кўрсаткичларига салбий таъсири; RAIL-1 β даражасининг IgM нинг якуний концентрациясига ижобий таъсири.

Ўз навбатида, туғма ва адаптив иммун жавоб кўрсаткичлари қоннинг умумклиник лаборатор, биокимёвий кўрсаткичлари, шунингдек сийдикнинг лаборатор кўрсаткичлари билан бир қатор корреляцион боғлиқликларга эга. Ушбу боғлиқликларни таҳлил қилган ҳолда, таъкидлаш жоизки, адаптив иммун жавобнинг хужайравий бўғинининг кўраткичлари қизил қон таначалари, буйракнинг функционал кўрсаткичларига (сийдикнинг солиштирма оғирлиги, КФТ, каналчалар реарбсорбцияси) ижобий таъсир кўрсатди, яллиғланиш жараёнининг кўрсаткичлари (ЭЧТ, СРО), қондаги азотли шлаклар кўрсаткичлари билан тесқари корреляцияланди. Шу билан

бирга, кўриб чиқилаётган иммунологик параметрлар сийдик чўкмаси кўрсаткичлари билан ижобий боғлиқ бўлди.

Иммун жавобининг гуморал компонентининг ўткир фаза кўрсаткичларига, буйрақларнинг функционал ҳолатига ва сийдик чўкмаси патологиялари кўрсаткичларига таъсирининг қарама-қарши характери эътиборни тортади. Даволашнинг бошида аниқланган алоқаларнинг табиати кўпинча даволаниш охирида тескарисига ўзгарган. Юқоридагилар билан боғлиқ ҳолда, биз фақат энг барқарор ассоциацияларни эътиборга лойиқ деб ҳисоблаймиз, улар орасида яллиғланиш жараёнининг фаоллигини акс эттирувчи кўрсаткичлар зардобдаги IgM концентрациясининг ижобий алоқаси (таёқча ядроли нейтрофиллар сони, ЭЧТ). IgG даражаси даволашнинг бошида ЭЧТ ва протеинурия билан салбий, зардобдаги албумин даражаси билани - ижобий боғлиқ бўлди. Шу билан бирга, гуморал иммунитетнинг ушбу кўрсаткичи стационар даволанишнинг бутун давомийлиги даврида зардоб оқсили даражаси билан ижобий корреляцияланди.

Диссертациянинг «Гломерулонефритнинг турли клиник шаклларида цитокин тизимининг тиреоид профил кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш» деб номланган бешинчи бобида ГНнинг клиник шакллари билан боғлиқ ҳолда гипофизар-тиреоид гормонлар даражасини ўрганиш ва улар ўртасидаги прогностик жиҳатдан боғлиқлигини ўрганиш натижалари келтирилган.

2-жадвал

Касалликнинг клиник шаклига кўра гломерулонефрит билан касалланган беморларда қалқонсимон без касалликларининг тарқалиши

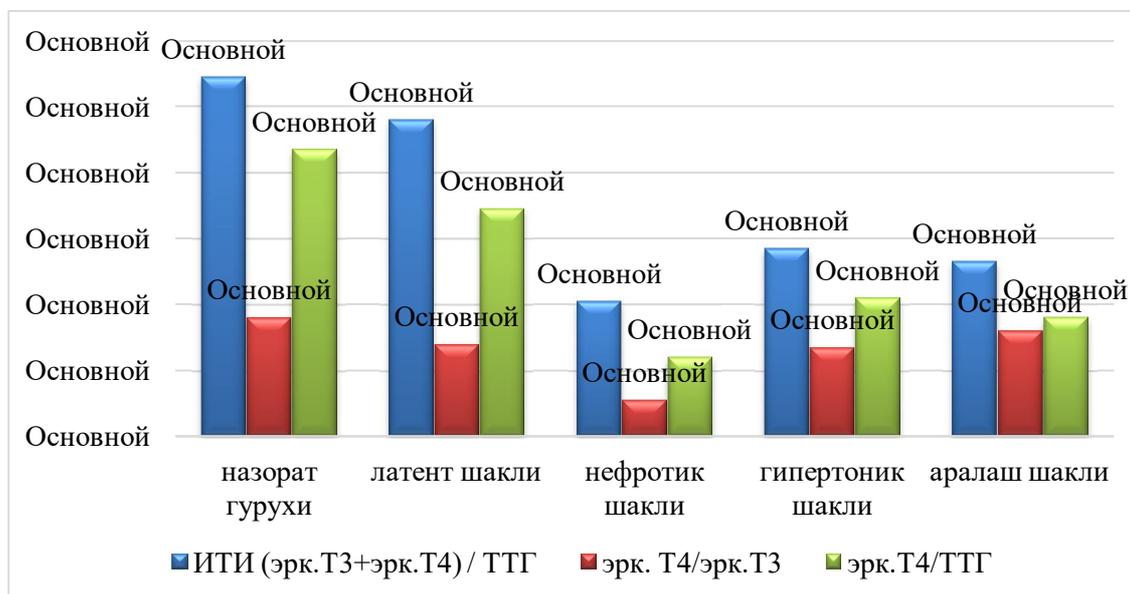
	ГН клиник шакллари			
	латент n=28	нефротик n=25	гипертоник n=25	аралаш n=25
Меъёр	59,03±7,84 (16)	60,0±7,9 (15)	64,0±8,23 (16)	60,0±7,9 (15)
Тугунли эутиреоид бўқоқ	17,27±5,9 (5)	20,0±6,9 (5)	20,0±6,9 (5)	20,0±6,9 (5)
Диффуз бўқоқ	24,33±6,72 (7)	20,0±6,9 (5)	16,0±7,75 (4)	20,0±6,9 (5)

Кейинчалик қалқонсимон безни ултратовуш текширувида гломерулонефрит билан оғриган беморларнинг турли гуруҳларида ҳеч қандай фарқлар аниқланмади. Кўриб турганимиздек, 2-жадвалда келтирилган натижаларга кўра қалқонсимон безнинг меъёрий функцияси бўлган беморлар ГН нинг гипертоник шакли билан касалланган беморлар гуруҳида кўпчиликини ташкил қилган, дуффуз бўқоқ – латент ГН ли шакли бўлган беморларда, тугунли эутиреоид бўқоқ эса ГНнинг нефротик ва гипертоник шакллари бўлган беморларда кўпроқ аниқланган.

ГН билан касалланган беморлар орасида, ТТГ нинг эркин Т4, эркин Т3 нинг бошланғич қийматларини ва ТПОга антитаналар даражасини ўрганиш учун тадқиқот ўтказилди. Олинган натижаларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, ГН билан касалланган беморларда ТТГ гормони ва ТПО га аутоантитаналар даражаси, назорат гуруҳига қараганда юқори бўлган, касалликнинг яширин шакли бундан мустасно. Бир вақтнинг ўзида гломерулонефритнинг нефротик ва гипертоник шакллари бўлган пациентлар келтирилган кўрсаткичларнинг энг юқори ўртача кўрсаткичларига эга бўлган. Яширин ГНли пациентлар гуруҳида ГНнинг бошқа шаклларига нисбатан ТТГ ва анти-ТПО гормонларида статистик жиҳатдан аҳамиятли пасайиш кузатилди. ГН нинг нефротик ва аралаш шакллари бўлган беморларда эркин Т4 кўрсаткичи назорат гуруҳига қараганда паст бўлди.

Кейинчалик, ГН нинг клиник шаклига қараб гипофизар-тиреоид ҳолати кўриб чиқилди ва ГН нинг нефротик шакли бўлган беморларда ушбу ҳолатдаги ўзгаришлар яққолроқ қайд этилди: ГН нинг ушбу шакли бўлган 14 (51%) беморда қондаги эркин Т4 миқдори ушбу кўрсаткичнинг соғлом одамлардаги қийматидан паст эди, ТТГ даражаси эса ушбу кўрсаткичнинг соғлом одамлардаги қийматидан юқори эди. Шундай қилиб, нефротик ГН билан оғриган беморларнинг 51%ида гипотиреознинг лаборатор белгилари мавжуд эди.

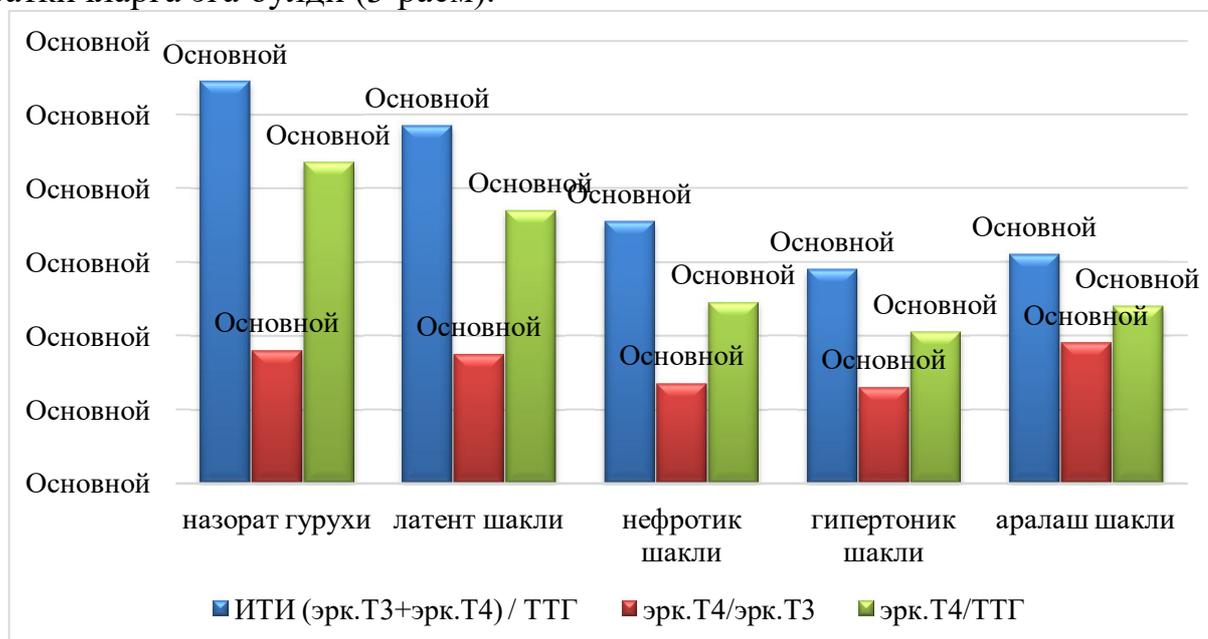
Стационар даволаниш даврининг охирига келиб, ГН нинг гипертоник шакли билан касалланган беморларда ТТГ гормонининг даражаси юқорилигича қолди. Ушбу гормоннинг энг паст миқдори ГНнинг латент шакли бўлган беморларда кузатилди, шунингдек уларда даволаниш охирида анти-ТПО даражаси ҳам паст бўлди, аммо эркин Т4 даражаси ГНнинг бошқа шакллари билан таққослаганда максимал даражада эди. ГН нинг нефротик ва аралаш шакллари бўлган беморларда эркин Т4 даражаси соғломлар гуруҳига қараганда паст бўлди ва бу кўрсаткич ГН нинг яширин шакли бўлган беморларда энг паст бўлган, бунда эркин Т4 миқдори касалликнинг бошқа шакллари билан беморларнинг даражаларига нисбатан энг юқори бўлган. бу мавжуд ҳолатни тўлиқроқ талқин қилишга имкон берди (2-расм).



2-расм. Стационар даволанишдан олдин ГНнинг турли шаклларида тиреоид ҳолатнинг интеграл кўрсаткичлари

Гипофизар-тиреоид тизим фаолиятини интеграл кўрсаткичлар ёрдамида баҳолаш уларнинг ГНнинг барча шаклларида ўзгаришини кўрсатди, энг кам ўзгаришлар яширин шаклда, яққол ифодаланганлари – ГНнинг нефротик шаклида кузатилди.

Интеграл кўрсаткичлардан бири -ИТИ- ГН нинг яширин шакли бўлган беморлар гуруҳидан ташқари барча гуруҳларда пасайди. Беморлар гуруҳлари орасида интеграл кўрсаткичларнинг қийматларини таққослашда нефротик ГН билан оғриган беморлар гуруҳи бошқалардан сезиларли даражада фарк қилиши аниқланди, бу гуруҳга интеграл кўрсаткичларнинг энг паст қийматлари характерли бўлди ($P < 0,01$). ГНнинг латент шакли бўлган беморлар учун ИТИ ва эркин Т4/ТШ нинг интеграл кўрсаткичлари энг юқори кўрсаткичларга эга бўлди (3-расм).



3-расм. Стационар даволанишдан кейин ГНнинг турли шаклларида тиреоид ҳолатнинг интеграл кўрсаткичлари

Шуни таъкидлаш керакки, Т4 даражаси ва ТТГ гормони ўртасида салбий логарифмик боғлиқлик мавжудлиги сабабли, ҳаттоки эркин Т4 даражасининг бироз пасайиши ҳам ТТГ концентрациясининг сезиларли даражада ошишига олиб келади.

Текширилган беморлар орасидан 10 (35,7%) беморда Т4 концентрацияси назорат гуруҳи қийматлари даражасида бўлган ҳолда эркин ТТГ даражасининг ошганлигини кўрсатди, яъни ушбу беморларда субклиник гипотиреоз борлигини айтиш мумкин, бундан ташқари, бу ўзгаришларнинг энг кўп сони нефротик ГН билан касаланган беморларнинг 88,2% орасида аниқланган, унда турли хил ифодаланган гипотиреознинг лаборатор белгилари аниқланди.

Тиреоид бузилишларнинг учраши бўйича кейинги ўринда ГН нинг

аралаш клиник шакли бўлиб, унда 10 (35,7%) бемор Т4 даражаси назорат кийматларидан паст бўлган, ТТГ гормони даражаси эса назорат гуруҳи кўрсаткичларидан юқори бўлган. Ушбу шаклга эга бўлган 4 (17,2%) беморда эркин Т4 даражаси ТТГ гормонининг юқори даражаси билан бирга меъерий кийматларга эга бўлган. Шундай қилиб, ГНнинг аралаш шакли билан оғриган беморларнинг 56,3%ида гипотиреоз белгилари бўлган.

ГН нинг гипертоник шакли билан касалланган 25 бемор орасида фақат 1 беморда гипотиреоз (эркин Т4 нинг даражасининг пасайиши ва ТТГ гормонининг кўпайиши), 4 беморда ТТГ нинг изоляцияланган кўпайиши (субклиник гипотиреоз) қайд қилинди. Умуман олганда, касалликнинг гипертоник шаклида беморларнинг 17,2%ида гипотиреод ҳолат борлигини айтишимиз мумкин. ГН нинг яширин шакли бўлган беморларда тиреод ҳолат назорат гуруҳидаги ушбу ҳолатдан амалий жиҳатдан деярли фарқ қилмади.

Амалий жиҳатдан энг қизиқарли ва истиқболли бўлган натижалар беморларнинг ўрганилаётган гуруҳларида қалқонсимон без ҳолати, цитокин ва иммун тизимлари кўрсаткичларини, буйрақларнинг функционал ҳолатини акс эттирувчи кўрсаткичлар билан корреляцион таҳлил натижалари бўлди. Олинган маълумотларга кўра, эркин Т4 даражаси сийдик ва қоннинг бир қатор лаборатор кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқ бўлиб, улар буйрақларнинг функционал ҳолатини кўрсатди: сийдикнинг солиштирма оғирлиги, чиқарилган сийдик миқдори, сийдикдаги креатинин билан ижобий муносабатлар ва сийдикдаги оксил, гиалинли цилиндрлар миқдори билан – салбий муносабатлар. Худди шу гормоннинг даражаси қондаги эритроцитлар, CD25⁺-лимфоцитлар ва IFN- γ миқдори билан ижобий корреляцион алоқалар, салбий корреляциялар эса - қон зардобидидаги IL-1 β , IL-8, ЭЧТ, креатинин ва мочевина даражаси билан бўлди. Эркин Т3 нинг ўзаро корреляцион алоқалари кўпинча эркин Т4 ни акс эттирди.

Шундай қилиб, тиреод ҳолатни ўрганиш таҳлили ва ГН нинг турли шакллари бўлган беморларнинг бошқа ўрганилган кўрсаткичлари билан мавжуд корреляцияларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ГН нинг нефротик шакли бўлган беморларнинг 88,1%ида ва ГН нинг аралаш шакли бўлганларнинг 56,3%ида гипотиреозга хос бўлган гипофизар-тиреоидли тизим гормонал ҳолати даражасидаги ўзгаришлар аниқланди.

ГНнинг гипертоник шаклида беморларнинг фақатгина 17,2%ида гипотиреод ҳолат ташхисланган. Латент ГН билан оғриган беморлар гуруҳидаги тиреод ҳолатнинг кўрсаткичлари соғлом гуруҳдаги ушбу кўрсаткичлардан фарқ қилмади. Корреляцион боғлиқликларни таҳлил қилгандан сўнг, ТТГ гормони ва ТПОга аутоантитаналарнинг буйрақларнинг функционал ҳолатига салбий таъсири ҳақида хулоса қилиш мумкин, шу билан бирга қалқонсимон без гормонлари – эркин Т4 ва эркин Т3 нинг буйрақлар функциясига ижобий таъсири аниқланган.

ХУЛОСА

1. Тадқиқот натижалари иммунологик ҳолат ва гипофизар-тиреоид

тизимнинг ишлаши билан боғлиқ механизмлар орқали гломерулонефрит билан касалланган беморларда яллиғланишга ҳос ва яллиғланишга қарши цитокин профилининг (IL-1 β , IL-8, IL-10, IFN- γ) турли клиник-лаборатор синдромларининг шаклланишига таъсирини кўрсатади.

2. Гломерулонефритнинг турли клиник шакллари бўлган беморларда цитокин ишлаб чиқариш даражаларининг (асосан IL-1 β , IL-4, IL-10, IFN- γ) гипофизар-тиреоид тизимининг фаолиятига ва гломерулонефрит билан касалланган беморларда турли клиник-лаборатор синдромларнинг шаклланишига олиб келувчи буйракнинг коптокча, каналча, эритропоэтик функциясига таъсири кўрсатилган.

3. IL-10 нинг кам ишлаб чиқарилиши фонида IL-1 β ва IL-8 нинг кўп ишлаб чиқарилиши, Th2-хужайралар фаоллигининг фаоллашуви ва гипотиреоид турида гипофизар-тиреоид тизим фаолиятининг бузилиши билан боғлиқ бўлиб, гломерулонефритнинг нефротик шаклининг шаклланишига олиб келади.

4. IL-10 нинг кўпайиши билан биргаликда, яллиғланишни қўлловчи IL-1 β цитокини ишлаб чиқарилишининг ўртача ўсиши, шунингдек, гипофизар-тиреоид тизимдаги ўзгаришлар мувозанатлашуви билан Th1-хужайралар фаоллигининг устунлик қилиши гломерулонефритнинг белгисиз кечиши учун жавобгардир.

5. IL-10 и IL-8 ишлаб чиқаришнинг камайиши, адаптив иммун жавобнинг гуморал ва хужайравий компонентлари ва субклиник гипотиреознинг минимал фаоллик даражаси билан биргаликда гломерулонефритнинг гипертоник шаклининг шаклланишига кўмаклашади.

6. Гломерулонефритнинг турли шакллари бўлган беморларнинг тиреоид ҳолатини ва бошқа ўрганилган кўрсаткичлар билан мавжуд корреляцияларни таҳлил қилишда, гломерулонефритнинг нефротик шакли бўлган беморларнинг 88,1%да, гломерулонефритнинг аралаш шакли билан 56,3%да ва гипертоник шакли бўлган беморларнинг 17,2%да, гипофизар-тиреоид тизим гормонал ҳолати даражасида гипотиреозга ҳос бўлган ўзгаришлар аниқланди.

7. Гломерулонефритнинг нефротик ва яширин вариантларини башорат қилиш мезонлари сифатида интеграл кўрсаткичларни тиреоид индекси - (эркинТ3 + эркинТ4)/ТТГ ва цитокин индексининг-IL-1 β /RAIL-1 β маълумотлилиги исботланган.

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

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ЭШБЕКОВ МУРОД АБДИМУСАЕВИЧ

**ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА**

14.00.36 –Аллергология и иммунология

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

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2023.4.PhD/Tib4166

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

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

Научный руководитель: **Хамдамов Бахтиёр Зарифович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Залялиева Марьям Валияхмедовна**
доктор биологических наук, профессор

Ахмедова Нилуфар Шариповна
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Поморский университет в Слупске (Польша)**

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2024 г. в « _____ » часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я. Гулямов, 74.Тел./факс: 99871-207-08-30, e-mail: immunology@academy.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за № _____), (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я Гулямов, 74.Тел./факс: 99871-207-08-30).

Автореферат диссертации разослан « _____ » _____ 2024 год.
(реестр протокола рассылки № _____ от « _____ » _____ 2024 года).

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

Х.М.Хатамов
Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы рост заболеваемости почек, развитие хронической почечной недостаточности в результате гломерулонефрита (GN) и снижение качества жизни больных становятся серьезной проблемой в системе здравоохранения. Некоторые авторы сообщают, что «... гломерулонефрит является одной из причин хронической почечной недостаточности и часто встречается у людей трудоспособного возраста...»³. Разнообразие течения заболевания, сложность патогенеза и развитие множества осложнений на фоне ГН, социально-экономические последствия требуют ранней диагностики, прогнозирования последствий, разработки лечебных мер и внедрения их в практическую медицину.

В мировом масштабе особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на совершенствование мер по диагностике, выявлению клинико-иммунологических аспектов, лечению заболеваний почек, в том числе клинических проявлений гломерулонефрита. Выявление факторов ранней диагностики, уровня заболеваемости и развития гломерулонефрита и хронической почечной недостаточности, выявление различных иммуно-генетических факторов, способствующих развитию заболевания у больных, выявление особенностей гормонального состояния у больных, определение количества цитокинов иммунной системы у больных, разработка алгоритма ранней диагностики и прогнозирования течения гломерулонефрита, системный подход к профилактике заболеваний, проведение научных исследований, направленных на улучшение качества жизни населения.

Осуществляются широкомасштабные программные мероприятия, направленные на совершенствование системы социальной защиты и здравоохранения населения страны, в том числе на раннюю диагностику и снижение осложнений больных почечными заболеваниями. В связи с этим в соответствии с семью приоритетными направлениями новой Стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 гг. в первичной медико-санитарной службе определены такие задачи, как «улучшение качества оказания квалифицированных услуг населению...»⁴. Исходя из этого, важное значение имеет укрепление здоровья населения, особенно при заболеваниях гломерулонефрита, выявление новых факторов, влияющих на функционирование и развитие иммунной и гормональной систем, и разработка высокоэффективных современных методов лечения.

Указы Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года №60 «О развитии нового Узбекистана на 2022-2026 годы», от 12 ноября 2020 года ПФ-6610-сон «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых реформ в

³ Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание/Под ред. Н.А. Мухина – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.– 608с.

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тарақиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

системе здравоохранения», УП-4891-сон от 12 ноября 2020 года "О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности медицинской профилактической работы" и от 18 декабря 2018 года УП-4063-сон "О профилактике неинфекционных заболеваний, о мерах по поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения, и другими нормативно-правовыми актами, касающимися данной деятельности.

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

Степень изученности проблемы. ГН - это заболевание, вызываемое различными этиологиями, поражением почечных складок, вызываемое иммунным воспалением (Мухина Н.А.2014, Муркамилов И.Т. и др. 2020), в патогенезе которого наряду с генетическими факторами решающее значение имеют аутоиммунные процессы. Иммунологические механизмы развития ГН связаны с врожденными и приобретенными иммунными факторами. Параллельно с активацией профиля цитокинов активируется гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система в ответ на патоген. Согласно данным предыдущих исследований, связующую роль между иммунной и эндокринной системами играют рецепторы TLR (Мухина Н.А.2014, Kimmel M. 2020).

Приведенные выше данные литературы свидетельствуют о важной роли цитокинов как в развитии ГН, так и продукции тиреоидных гормонов, влияющих на функции почек, что диктует необходимость исследования особенностей продукции про- и противовоспалительных цитокинов, тиреоидного статуса и состояния приобретенного и врожденного иммунитета у больных ГН с целью выяснения цитокин-опосредованных механизмов патогенеза различных клинических форм ГН. Важность изучения данной проблемы акцентируется в связи с существующими трудностями в своевременном распознавании клинического варианта ГН на ранних стадиях заболевания из-за отсутствия четких критериев их диагностики. Несмотря на постоянное совершенствование новых методов диагностики и лечения ГН, болезнь остается одной из самых сложных и актуальных проблем.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего учебного заведения. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Самаркандского государственного медицинского университета по практическому проекту № 012000260 «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения инфекционных и социально-значимых неинфекционных заболеваний» (2018-2023гг).

Цель исследования: определение иммунопатогенетических механизмов развития различных клинических форм гломерулонефрита.

Задачи исследования:

изучить клинико-лабораторные особенности различных клинических форм течения гломерулонефрита – латентного, нефротического, гипертонического и смешанного;

определить показатели врожденного и приобретенного иммунного ответа при различных клинических формах гломерулонефрита;

установить особенности продукции про- и противовоспалительных цитокинов у больных гломерулонефрита в зависимости от клинической формы;

выявление состояния системы щитовидной железы при различных клинических формах гломерулонефрита;

определение важнейших корреляционных зависимостей между клинико-лабораторными, иммунологическими и функциональными показателями системы щитовидной железы и разработка алгоритма раннего прогнозирования клинического течения гломерулонефрита.

Объектом исследования были 103 больных с различными клиническими формами гломерулонефрита, находившиеся на лечении в многопрофильном медицинском центре Самаркандской области в 2021-2023 годах и 20 практически здоровых лиц.

Предметом исследования была венозная кровь и сыворотка крови для гормонального, биохимического и иммунологического исследования у больных с различными клиническими формами гломерулонефрита и здоровых лиц.

Методы исследования. В исследовании использовались общеклинические, анамнестические, гормональные, биохимические, иммунологические, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые доказано развитие нефротической формы гломерулонефрита у больных с гломерулонефритом на фоне снижения содержания IL-10, повышения активности и гипотиреоидного нарушения функции гипофизарно-тиреоидной системы на фоне увеличения содержания цитокинов IL-1 β и IL-8;

впервые доказано, что развитие гипертонической формы гломерулонефрита обусловлено снижением содержания цитокинов IL-10 и IL-8 у больных с гломерулонефритом, минимальной активностью клеточного и гуморального звена адаптивного иммунитета и субклиническим гипотиреозом;

впервые выявлено, что развитие бессимптомного течения гломерулонефрита обусловлено резким снижением количества IL-10 на фоне тенденции к увеличению количества IL-1 β у больных и активизацией клеток Th1 с сбалансированностью изменений в гипофизарно-тиреоидной системе;

впервые выявлено, что при развитии нефротической формы гломерулонефрита наблюдается повышение интегрального индекса гипофизарно-тиреоидной системы (ИТИ (своб.Т3+своб.Т4)/ТТГ);

своб.Т4/своб.Т3; своб.Т4/ТТГ) и индекс цитокинов (IL-1 β /RAIL-1 β), а при латентной формы - их резкое снижение.

Практические результаты исследования заключаются в следующем: определены особенности показателей врожденного и адаптивного иммунитета и количества цитокинов (ИЛ-1 β , IL-10 и IL-8) у больных гломерулонефритом;

доказано выявление особенностей деятельности щитовидной железы при различных клинических формах гломерулонефрита;

предложено использование интегральных показателей у больных с гломерулонефритом - тиреоидный индекс - (своб.Т3 + своб.Т4)/ТТГ и цитокиновый индекс (IL-1 β /RAIL-1 β) в качестве критериев прогнозирования клинической формы течения;

разработан алгоритм раннего прогнозирования клинического течения гломерулонефрита.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается значением показателей врожденного и адаптивного иммунитета в иммунопатогенетических механизмах развития различных клинических форм гломерулонефрита и изменениями в количестве противовоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , IL-10 и IL-8), системы щитовидной железы (Т3, Т4, ТТГ) выявление изменений в его деятельности и связанность с клиническими (нефротическими, гипертоническими, смешанными, бессимптомными) формами гломерулонефрита способствует выявлению новых аспектов патогенеза данного заболевания.

Практическая значимость результатов исследования в развитии различных клинических форм гломерулонефрита имеет обоснованность выявления деятельности противовоспалительных и противовоспалительных цитокинов и щитовидной системы, интегральные показатели у больных с гломерулонефритом - тиреоидный индекс - (своб.Т3 + своб.Т4)/ТТГ и цитокина (IL-1 β /RAIL-1 β) в качестве критерия прогнозирования клинического течения объясняется тем, что разработан алгоритм раннего прогнозирования клинического течения заболевания гломерулонефритом

Достоверность результатов исследования: использование современных методов и подходов в исследовании; совместимость теоретических данных с полученными результатами, методологическая правильность проведенных обследований, достаточность количества пациентов. Результаты исследования основаны на общеклинических, анамнестических, гормональных, биохимических, иммунологических, инструментальных и статистических методах исследования, а также сопоставимость результатов исследования с международными и отечественными исследованиями, сравнение, вывод основывается на подтверждении полученных результатов компетентными структурами.

Внедрение результатов исследования в практику. Согласно заключению Экспертного совета Института иммунологии и геномики человека № PhD 5a-2/010 от 15 марта 2024 года:

первая научная новизна: значение научной новизны: впервые доказано развитие нефротической формы гломерулонефрита у больных с гломерулонефритом на фоне снижения содержания IL-10, повышения активности и гипотиреоидного нарушения функции гипофизарно-тиреоидной системы на фоне увеличения содержания цитокинов IL-1 β и IL-8;

значимость научной новизны: у больных нефротической формой гломерулонефрита воспаление проявляется повышением провоспалительных цитокинов, уменьшением количества противовоспалительных цитокинов, повышением активности Th2-клеток и гипотиреоидным нарушением функционирования гипофизарно-тиреоидной системы;

внедрение в практику научной новизны: научные результаты были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность клиники Самаркандского государственного медицинского университета, Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Навоийского областного многопрофильного медицинского центра (Заключение Самаркандского государственного медицинского университета №6 от 30 января 2024 года);

социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: применение тактики своевременного специализированного лечения лиц, больных различными клиническими формами гломерулонефрита, позволит сократить продолжительность лечения в больнице и снизить количество осложнений, и использование социальной помощи положительно скажется на исходе заболевания и качестве жизни больного;

экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: внедрение в практику клиники Самаркандского государственного медицинского университета, Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Навоийского областного многопрофильного медицинского центра при различных клинических формах гломерулонефрита экономическая эффективность при лечении на одного пациента при лечении путем своевременного выявления цитокиновых и гормональных нарушений составила 2500000 сумов; **заключение:** Утверждена методическая рекомендация Эшбекова Мурада Абдимусаевича «Определение показателей тиреоидного профиля при различных клинических формах гломерулонефрита и их корреляционная взаимосвязь с цитокиновой системой» (Заключение Самаркандского государственного медицинского университета №6 от 30 января 2024 года);

вторая научная новизна: значение научной новизны: впервые доказано, что развитие гипертонической формы гломерулонефрита обусловлено снижением содержания цитокинов IL-10 и IL-8 у больных с

гломерулонефритом, минимальной активностью клеточного и гуморального звена адаптивного иммунитета и субклиническим гипотиреозом;

значимость научной новизны: у пациентов развитие гипертонической формк гломерулонефрита характеризуется своеобразной иммунно-ответной деятельностью, снижением содержания цитокинов, минимальной активностью клеточного и гуморального звена адаптивного иммунитета и субклиническим гипотиреозом;

внедрение в практику научной новизны: научные результаты были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность клиники Самаркандского государственного медицинского университета, Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Навоийского областного многопрофильного медицинского центра (Заключение Самаркандского государственного медицинского университета №6 от 30 января 2024 года);

социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: применение тактики своевременного специализированного лечения лиц, больных различными клиническими формами гломерулонефрита, позволит сократить продолжительность лечения в больнице и снизить количество осложнений, и использование социальной помощи положительно скажется на исходе заболевания и качестве жизни больного;

экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: внедрение в практику клиники Самаркандского государственного медицинского университета, Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Навоийского областного многопрофильного медицинского центра при различных клинических формах гломерулонефрита экономическая эффективность при лечении на одного пациента при лечении путем своевременного выявления цитокиновых и гормональных нарушений составила 2500000 сумов; **заключение:** Утверждена методическая рекомендация Эшбекова Мурада Абдимусаевича «Определение показателей тиреоидного профиля при различных клинических формах гломерулонефрита и их корреляционная взаимосвязь с цитокиновой системой» (Заключение Самаркандского государственного медицинского университета №6 от 30 января 2024 года);

третья научная новизна: значение научной новизны: впервые выявлено, что развитие бессимптомного течения гломерулонефрита обусловлено резким снижением количества IL-10 на фоне тенденции к увеличению количества IL-1 β у больных и активизацией клеток Th1 с сбалансированностью изменений в гипофизарно-тиреоидной системе;

значимость научной новизны: бессимптомное течение гломерулонефрита проявляется у пациентов с развитым воспалительным синдромом, дисбалансом противовоспалительных цитокинов и активизацией Th1-клеток с уравниванием изменений в гипофизарно-тиреоидной системе;

внедрение в практику научной новизны: научные результаты были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность клиники Самаркандского государственного медицинского университета, Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Навоийского областного многопрофильного медицинского центра (Заключение Самаркандского государственного медицинского университета №6 от 30 января 2024 года);

социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: применение тактики своевременного специализированного лечения лиц, больных различными клиническими формами гломерулонефрита, позволит сократить продолжительность лечения в больнице и снизить количество осложнений, и использование социальной помощи положительно скажется на исходе заболевания и качестве жизни больного;

экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: внедрение в практику клиники Самаркандского государственного медицинского университета, Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Навоийского областного многопрофильного медицинского центра при различных клинических формах гломерулонефрита экономическая эффективность при лечении на одного пациента при лечении путем своевременного выявления цитокиновых и гормональных нарушений составила 2500000 сумов; **заключение:** Утверждена методическая рекомендация Эшбекова Мурада Абдимусаевича «Определение показателей тиреоидного профиля при различных клинических формах гломерулонефрита и их корреляционная взаимосвязь с цитокиновой системой» (Заключение Самаркандского государственного медицинского университета №6 от 30 января 2024 года);

четвертая научная новизна: значение научной новизны: впервые выявлено, что при развитии нефротической формы гломерулонефрита наблюдается повышение интегрального индекса гипофизарно-тиреоидной системы (ИТИ (своб.Т3+своб.Т4)/ТТГ; своб.Т4/свобТ3; своб.Т4/ТТГ) и индекс цитокинов (IL-1 β /RAIL-1 β), а при латентной формы - их резкое снижение;

значимость научной новизны: увеличение показателей интегрального индекса активности гипофизарно-тиреоидной системы и индекса цитокинов у больных с гломерулонефритом объясняется отрицательными изменениями, то есть приводящими к тяжелому течению заболевания;

внедрение в практику научной новизны: научные результаты были внедрены в практику здравоохранения, в том числе в практическую деятельность клиники Самаркандского государственного медицинского университета, Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Навоийского областного многопрофильного медицинского центра (Заключение Самаркандского государственного медицинского университета №6 от 30 января 2024 года);

социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: применение тактики своевременного специализированного лечения лиц, больных различными клиническими формами гломерулонефрита, позволит сократить продолжительность лечения в больнице и снизить количество осложнений, и использование социальной помощи положительно скажется на исходе заболевания и качестве жизни больного;

экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: внедрение в практику клиники Самаркандского государственного медицинского университета, Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Навоийского областного многопрофильного медицинского центра при различных клинических формах гломерулонефрита экономическая эффективность при лечении на одного пациента при лечении путем своевременного выявления цитокиновых и гормональных нарушений составила 2500000 сумов; **заключение:** Утверждена методическая рекомендация Эшбекова Мурада Абдимусаевича «Определение показателей тиреоидного профиля при различных клинических формах гломерулонефрита и их корреляционная взаимосвязь с цитокиновой системой» (Заключение Самаркандского государственного медицинского университета №6 от 30 января 2024 года);

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, из них 4 международных и 2 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 5 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций ВАК РУз, в частности, 4 статьи в республиканских журналах и 1 статья в зарубежных изданиях.

Объем и структура диссертации: Диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения, резюме, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 109 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** части описываются актуальность и необходимость, важность, цель исследования, задачи, объект и предмет исследования, совместимость этих исследований с приоритетами науки и техники республики, научная новизна исследования и его излагаются практические результаты, указывается научная и практическая значимость полученных результатов, исследовательская информация по внедрению результатов, опубликованные научные работы и структура диссертации.

В первой главе «**Состояние иммунного и гормонального статуса организма при патологии почек**» диссертации приведены научные исследования, проведенные по теме на сегодняшний день, исследования,

проводимые в этом направлении, достижения, недостатки, экспертиза. и методы научных исследований подробно анализируются с использованием информации из многих литературных источников в оценке патогенетических механизмов различных клинических форм гломерулонефрита использованы методы исследования ученых мира и стран СНГ, характеристика иммунной системы и иммуноцитокінов, связь иммунной системы с эндокринной системой организма, влияние гормонов на функционирование врожденного и приобретенного иммунитета и выработку цитокинов, а также на клиническое течение ГН.

Во второй главе **«Общая характеристика обследованных больных и использованные методы исследования»** диссертации приведены сведения о клиническом материале. В этой главе подробно описаны объем, дизайн и методы исследования исследовательской работы.

Под нашим наблюдением находились больные ГН, получавшие стационарное лечение в 2021 – 2023 гг. За данный период пролечен 1340 больных с различными формами течения ГН: с латентной - 756 больных, с нефротической- 154, с гипертонической- 250 и 180 больных были со смешанной формой ГН, данные которых были использованы в клинко-эпидемиологическом анализе материала. В дальнейшем более глубоком исследовании с изучением гормонального, иммунного и цитокинового статусов из общего числа больных отобрано 103 больных ГН. В исследование включались больные, подписавшие добровольное информированное согласие на участие.

Возраст обследованных больных был от 18 до 60 лет. На момент обследования и установления диагноза средний возраст больных составил $35,0 \pm 4,7$ года. Продолжительность заболевания по анамнестическим данным составила от 2-х недель до 33 лет (в среднем $12,1 \pm 2,9$ года).

ГН диагностировали по результатам клинко-лабораторных, биохимических и инструментальных методов исследования.

Больные были разделены на четыре группы: группу I составили больные латентной формой ГН (n=28); группу II – больные нефротической формой ГН (n=25); группу III– больные гипертонической формой ГН (n=25); группу IV – больные смешанной формой ГН (n=25).

Критериями включения в исследование были:

- 1) больные обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет,
- 2) установленный диагноз ГН,
- 3) письменное добровольное информированное согласие больного на участие в клинческом эксперименте.

Критериями исключения из исследования являлись:

- 1) наличие наркомании, хронического алкоголизма и др;
- 2) системные аутоиммунные заболевания;
- 3) патология почек, отличная от ГН;
- 4) лица с первичным иммунодефицитом;
- 5) ГН с признаками почечной недостаточности (сывороточный креатинин больше 200 мкг/л, СКФ меньше 60 мл/мин);

б) беременные женщины.

Лечение обследованных больных проводилось согласно Практическим клиническим рекомендациям по лечению гломерулонефритов KDIGO от 2012 года.

Объектом исследования служила периферическая кровь. Исследования проводили дважды – до начала лечения (1-2-й дни стационарного лечения) и после завершения стационарного этапа лечения (14-15-й дни).

Исследования иммунного статуса у больных проводили с определением клеточного, гуморального звеньев иммунитета, а также идентификация активационных маркеров CD23+, CD25+, CD38+, CD95+, CDHLA-DR+ проводили с помощью моноклональных антител (АО «Сорбент», СПб).

Определялись CD3+- Т-лимфоциты, CD4+ - Т-хелперы, CD8+ - Т-цитотоксические лимфоциты, CD16+ - естественные киллерные клетки, CD20+ - В-лимфоциты, CD25+ - лимфоциты с рецептором к интерлейкину-2, CD95+ - лимфоциты с рецептором к физиологическому апоптозу, CDHLA-DR+ - молекулы МНС II класса.

Определение концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G проводилось методом определения основан на двухстадийном “сэндвич”-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител к Ig А, М, G (определение каждого иммуноглобулина проводится отдельно). Определение концентрации ЦИК в сыворотке осуществляли методом осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000).

Количественное определение гормонов и антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО) проводили методом твердофазного ИФА с использованием стандартных наборов ООО «Вектор-Бест» (Новосибирск): ДС-ИФА-Тироид-ТТГ (Тест-система иммуноферментная для количественного определения тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови), ДС-ИФА-Тироид-Т4-свободный (Тест-система иммуноферментная предназначена для количественного определения свободного тироксина в сыворотке крови – Т4св.), ДС-ИФА-Тироид-Т3-свободный (Тест-система иммуноферментная предназначена для количественного определения свободного трийодтиронина в сыворотке крови – Т3св.), ДС-ИФА-Тироид-анти-ТПО (Тест-система иммуноферментная предназначена для количественного определения аутоантител к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови – анти-ТПО). ИФА проводили в соответствии с прилагаемыми к наборам методиками.

Для углубления оценки функционального состояния гипотизарно-тиреоидной системы у всех обследуемых при определении уровня тиреоидных гормонов рассчитывали вспомогательные диагностические индексы: интегральный тиреоидный индекс (ИТИ) = $(Т3св.+Т4св.)/ТТГ$; индекс прогрессирующей периферической конверсии (ИпПК) = $Т4св./Т3св.$ и $Т4св./ТТГ$ (Струтинский М.И., 1966; Чудинова Е.Л., 2015).

Полученные данные обрабатывали с использованием прикладного рабочего пакета статистического анализа «Statistica v. 10.0». Для определения степени зависимости между изучаемыми показателями и ее направленности проводили корреляционный анализ на основании вычисления коэффициента корреляции рангов Спирмена (r_s), достоверность коэффициентов считалась приемлемой при $p_{rs} < 0,05$. Результаты исследования больных сравнивали со значениями контрольной группы, полученными при исследовании 20 практически здоровых лиц.

В третьей главе «**Клинико-эпидемиологическая характеристика и показатели цитокинового и иммунного статусов больных с различными клиническими формами ГН**» диссертации приводится оценка эпидемиологических, клинических и иммунологических показателей в зависимости от клинической формы заболевания.

Под нашим наблюдением находились больные ГН, получавшие стационарное лечение в 2021 – 2023 гг. В исследование включались пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие на участие. Из общего числа наблюдаемых больных 103 больных ГН были отобраны для участия в настоящем исследовании. Обследованные больные были разделены на 4 группы в зависимости от преобладающих синдромов проявления заболевания.

В группу I включены 28 больных с латентной (мочевой) формой заболевания, являющимся, как известно, олигосимптоматической формой гломерулонефрита. У больных отсутствовали субъективные ощущения заболевания. Объективные признаки были скудными. У большинства больных артериальное давление было в пределах нормальных колебаний. У 3-х больных время от времени наблюдались кратковременные повышения кровяного давления (систолического до 145 мм рт. ст., диастолического до 95 мм рт. ст.). Отеки отсутствовали. Протеинурия колебалась от 0 до 2 г/л у разных больных. Чаще обнаруживались лишь следы белка ($< 0,03$ г/л). Эритроцитурия также была слабо выражена (от 1 до 60 в п/з) и непостоянна. Содержание гиалиновых цилиндров в моче колебалось в пределах 1-3 в п/з, зернистые и восковидные цилиндры не обнаруживались вовсе. Концентрационная способность почек не изменялась: канальцевая реарбсорбция составляла 97-100%. Задержки азотистых веществ в крови не наблюдалось: уровни креатинина в сыворотке крови фиксировались в пределах от 60 до 120 мкмоль/л. Значения СКФ, определенной клиренсным методом, находились в диапазоне 65-90 мл/мин. Возраст больных колебался от 18 до 53 лет. Продолжительность заболевания – от 1 мес до 29 лет

В следующую группу (группа II) были объединены 25 больных с нефротической формой ГН. Как отмечали сами пациенты, развитие отечного синдрома было постепенным: сначала по утрам появлялась отечность под глазами, отеки лодыжек, в дальнейшем отеки становились постоянными, распространялись на туловище. У некоторых больных при физикальном и инструментальном исследованиях обнаруживались гидроторакс, асцит и гидроперикард. В этой стадии появлялась сухость кожи, снижалась ее

эластичность, развивалась гипотрофия мышц. Артериальное давление не повышалось. Протеинурия фиксировалась на уровнях от 3,0 до 7,0 г/л, эритроцитурия – от 2 до 50 в п/з, цилиндрурия – от 2 до 4 в п/з. Канальцевая функция не изменялась: канальцевая реабсорбция составляла от 98 до 100% у разных больных в группе. Значения СКФ у разных больных в группе колебались от 62 до 85 мл/мин. Продолжительность заболевания колебалась от 1 мес до 7 лет.

В группу III вошли 25 больных с гипертонической формой. В клинической картине больных данной группы ведущим синдромом являлась артериальная гипертония. Отеки у большинства больных отсутствовали, у двух больных были слабо выражены и непостоянны. Изменения в моче были незначительны: у всех больных содержание белка в моче составляло менее 0,03 г/л, цилиндров не более 1 в п/з, число эритроцитов в моче колебалось от 10 до 50 в п/з. Продолжительность заболевания колебалась в пределах от 1 мес до 15 лет у разных больных, возраст – от 18 до 26 лет.

Группа IV пациентов состояла из больных смешанной формой гломерулонефрита. Большинство пациентов уже с самого начала заболевания проявляло нарастающую гипертензию, различной степени отечные проявления (от легкого отека лица до распространенных и полостных отеков). Мочевой синдром характеризовался значительной протеинурией (более 2 г в сутки) неселективного характера, а также наличием микро- или макрогематурии. Возникла гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия и гиперкоагуляция. Продолжительность заболевания различалась в течение 2 месяцев до 9 лет у разных пациентов.

Анализ результатов стандартных для больных нефрологического стационара исследований показал, что из рассматриваемых групп больных ГН особое место занимает группа больных с нефротическим ГН, имевшая наибольшее количество клинико-лабораторных различий относительно показателей больных другими формами заболевания. В частности, для этой группы больных было свойственны наименьшие значения показателей красного ростка крови, общего белка, альбуминовой фракции при максимальных значениях С-РБ, СОЭ, креатинина, конечного числа эозинофильных клеток, в то время как в анализах мочи фиксировались наибольшие средние значения исходных показателей содержания белка, лейкоцитов, гиалиновых цилиндров на фоне минимальных значений дневного и общего диуреза. У этих же больных обнаруживалось самое низкое среднее значение СКФ. Большинство рассматриваемых показателей группы больных мочевым вариантом ГН были прямо противоположны таковым у больных с нефротическим ГН. В частности, у первых обнаруживались при исследовании крови максимальные значения содержания эритроцитов, мононуклеарных клеток при минимальных уровнях СРБ, СОЭ, креатинина. К тому же в группе больных мочевым вариантом заболевания отмечался максимальный уровень СКФ. Больных гипертонической формой ГН отличали: минимальные значения в крови относительного числа нейтрофилов, СРБ при максимальных уровнях

трансаминаз. При этом у этих же больных отмечалось минимальное значение удельного веса мочи. Для группы больных смешанной формой ГН были характерны наибольшие значения содержания в крови лейкоцитов, нейтрофилов, мочевины при наименьших показателях относительного и абсолютного содержания лимфоцитов.

Для выявления патогенетической роли различных иммунологических факторов в патогенезе ГН мы провели определение уровня ряда различных цитокинов (IL-1 β , IL-8, IL-10, IFN- γ) в сыворотке крови больных с ГН в ходе стационарного лечения (1-2й и 14-15й день) и практически здоровых людей.

При сравнительном анализе у больных с ГН при поступлении в стационар было выявлено отличие показателей уровня изученных цитокинов от показателей контрольной группы (рис.1). Отличия наблюдались у всех изученных цитокинов: IL-1 β – в 6,5 раза, IL-8 – в 2,4 раза, IL-10 в 2,7 раза, IFN- γ – в 8,6 раза. Уровень RAIL-1 β также был повышен, и отличался от уровня контрольной группы в 7,2 раза. Такая динамика уровня цитокинов сохранялась до конца стационарного лечения (14-15 день). А по уровню RAIL-1 β и IFN- γ было выявлено достоверное снижение в динамике стационарного лечения.

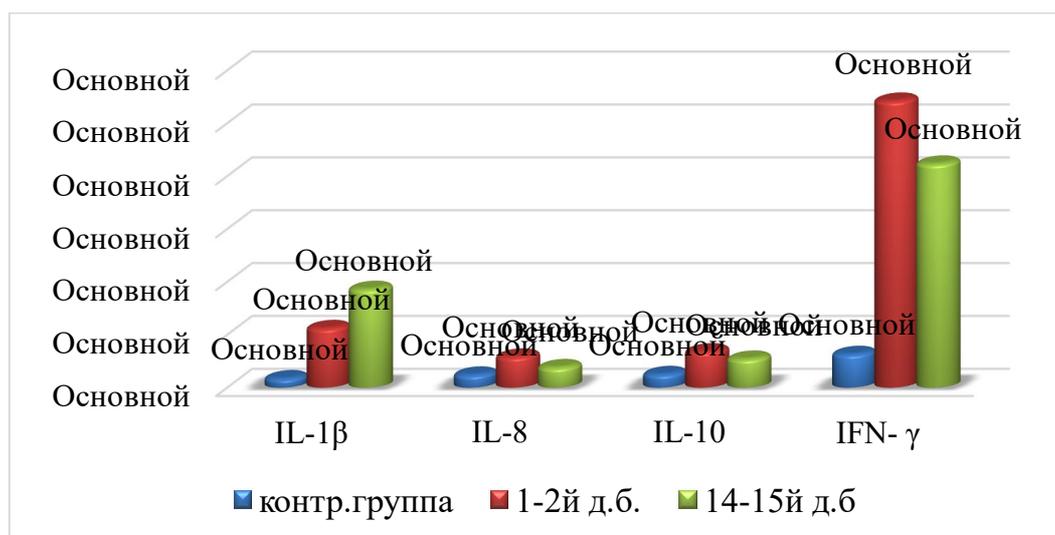


Рис.1. Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных с ГН (пг/мл)

Следующим шагом нашего исследования было изучение цитокинового статуса больных в зависимости от клинической формы ГН. Сравнение проводилось между показателями одной отдельно взятой формой с показателями сборной группы, в которой были объединены все остальные формы ГН.

Для латентной формы ГН было характерно низкие показатели провоспалительных цитокинов - IL-1 β , его рецепторного антагониста и IL-8 как в начале, так и в конце лечения, а исходные показатели противовоспалительных цитокинов (IL-10 и IFN- γ) были на довольно высоком уровне. При латентной форме ГН уровень экспрессии IL-1 β и RAIL-1 β повышались однонаправленно, о чем можно судить по

интегральному показателю, которое равно соотношению этих цитокинов ($IL-1\beta/RAIL-1\beta$) в пределах контрольных цифр, а также у больных группы сравнения, то есть у объединенной группы других форм ГН наблюдался рост уровня $IL-1\beta$ преобладал над степенью продукции $RAIL-1\beta$, и в результате среднее значение данного интегрального показателя - $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ в 2,89 раза превышало этот показатель в контрольной группе. При прохождении стационарной терапии у больных с латентной формой ГН существенных изменений в цитокиновом статусе не отмечено.

У больных с нефротической формой ГН изменения в уровне цитокинов были противоположными изменениям, которые были выявлены у больных с латентной формой болезни- уровни $IL-1\beta$, $RAIL-1\beta$ и $IL-8$ были выше, чем у больных другими формами ГН, а уровень $IL-10$ был ниже. Содержание $IFN-\gamma$ у больных с нефротической формой ГН в конце лечения было ниже по сравнению со значением этого цитокина у больных с другими формами заболевания.

У больных общей группы повышение уровня $IL-1\beta$ и $RAIL-1\beta$ было равнозначным, вследствие чего интегральный показатель ($IL-1\beta/RAIL-1\beta$), отражающий их баланс, не превышал контрольные показатели. А у больных с нефротической формой ГН этот интегральный показатель более чем в 3,2 раза был выше, чем в общей группе, и в 4,5 раза относительно контрольной группы.

Для больных с гипертензивной формой ГН было характерно низкие уровни $IL-8$ и $IL-10$ до лечения и высоким показателем $Ra-IL-1\beta$.

Для смешанной формы ГН было характерно высокий уровень $IL-8$ до лечения и высокие показатели $IL-1\beta$, $IFN-\gamma$ и $IL-10$ после лечения по сравнению с показателями больных в общей группе. А также наблюдалась снижение экспрессии $IL-8$ при повышении интегрального показателя $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ после лечения.

Следующим этапом нашего исследования было изучить цитокиновый статус больных с различными клиническими формами ГН (таб.1.). Анализ представленных данных показал, что для каждой клинической формы была характерна динамичная работа отдельного цитокина. Так, для нефротической формы было характерно наиболее низкие показатели $IL-8$, наиболее высокие показатели этого цитокина были при смешанной форме. Для латентной формы было характерно максимальный уровень $IL-10$, наименьшие значения данного цитокина были при нефротической и гипертензивной формах. Высокие значения содержания $IL-1\beta$ и $RAIL-1\beta$ наблюдались при нефротической форме ГН, низкие – при мочевогой форме ГН. Показатель $IFN-\gamma$ имел различия лишь при латентной форме ГН и был выше показателей больных другими формами заболевания.

При сравнении уровней цитокинов до и после лечения у больных латентной формой не выявлено существенной динамики в уровнях каких-либо цитокинов в процессе лечения. Наиболее выраженная динамика цитокинового профиля замечена у больных с нефротической формой заболевания, у которых снижались уровни $IL-8$, $IL-10$, $IFN-\gamma$ и $RAIL-1\beta$. При

смешанном варианте снижалась продукция IL-8, как у больных нефротической формой заболевания, однако в отличие от последних заметно повышалось значение соотношения IL-1 β /RAIL-1 β . В группе больных гипертоническим ГН повышался уровень RAIL-1 β на фоне некоторого снижения уровня IL-10.

Таблица 1.

Содержание цитокинов у больных с различными формами ГН

Цитокины, пг/мл	Дни болезни	Латентная форма ГН n=28	Нефротическая форма ГН n=25	Гипертони- ческая формы ГН n=25	Смешанная форма ГН n=25
IL-1 β	1-2й	10,8 \pm 1,6	107,1 \pm 21,6	14,1 \pm 21,6	24,1 \pm 21,6
	14-15й	7,1 \pm 1,1	72,1 \pm 19,1	22,3 \pm 11,5	37,3 \pm 11,5
IL-8	1-2й	2,5 \pm 1,1	6,8 \pm 1,2	4,7 \pm 1,2	8,7 \pm 1,2
	14-15й	2,8 \pm 1,2	5,7 \pm 1,1	5,2 \pm 1,1	5,4 \pm 1,1
IL-10	1-2й	4,8 \pm 1,7	2,8 \pm 0,7	2,8 \pm 0,7	3,9 \pm 0,8
	14-15й	2,7 \pm 1,4	2,7 \pm 1,1	2,7 \pm 1,1	4,7 \pm 1,1
RA IL-1 β	1-2й	380,3 \pm 24,6	780,3 \pm 24,6	512,3 \pm 24,6	507,3 \pm 21,6
	14-15й	367,4 \pm 27,5	567,4 \pm 27,5	767,4 \pm 27,5	467,4 \pm 22,5
ИФН- γ	1-2й	83,1 \pm 23,5	73,1 \pm 33,5	58,1 \pm 33,5	38,1 \pm 13,5
	14-15й	54,7 \pm 26,7	44,7 \pm 26,7	57,7 \pm 26,7	62,7 \pm 16,7

По конечным значениям уровней цитокинов, следует отметить, что у больных с нефротической формой ГН сохранялись обнаруженные в начале лечения минимальные значения содержания IL-1 β , RAIL-1 β и IL-8. У больных нефротической формой длительно высоким сохранялся лишь уровень IL-10, среднее значение которого, как и в начале лечения, имела минимальное значение относительно показателей других групп больных. Кроме того, при нефротическом ГН в конце лечения зафиксированы самые низкие значения IFN- γ . Цитокиновый профиль больных с гипертонической формой в конце лечения объединял с таковым у больных с нефротическим ГН сниженное относительно других групп больных значение ИЛ-2. При смешанном ГН обнаруживались высокие значения IL-1 β , IL-10, IFN- γ и IL-1 β /RAIL-1 β .

Сравнение показателей врожденного и адаптивного иммунного ответа у больных ГН с региональными референсными значениями позволило выявить ряд особенностей, характерных для иммунного статуса больных с рассматриваемой гломерулярной патологией. В частности, при ГН обнаруживались: лейкоцитоз (за счет увеличения абсолютного содержания нейтрофилов), уменьшение относительного числа лимфоцитов. Клеточный механизм адаптивного иммунитета у больных отличался уменьшением общего числа Т- лимфоцитов (CD3+), снижением содержания как хелперной (CD4+), так и цитотоксической (CD8+) субпопуляций. Что касается гуморального иммунного ответа, то для него было характерно повышение

уровней IgM и IgA. Отмечалось повышение концентрации ЦИК. Анализ субпопуляционного состава МНК, экспрессирующих активационные маркеры, выявил у больных ГН уменьшение содержания CD25+ - и CD95+ - клеток.

В связи с целью исследования особое внимание было привлечено к изучению особенностей показателей адаптивного и врожденного иммунного ответа у больных с различными клиническими формами течения заболевания.

У больных мочевым вариантом ГН было выше, чем в других группах больных, содержание лимфоцитов, а число нейтрофилов – ниже.

Показатели адаптивного иммунного ответа не отличались от аналогичных параметров больных другими формами ГН по преобладающему числу исходных значений. Исключение составило содержание CD25+-клеток, относительное и абсолютное значения которого превышали аналогичные параметры больных другими формами заболевания. Значительно больше выявлено различий в рассматриваемых показателях на 12-14-й дни лечения. Так, при латентном ГН значения содержания IgM, IgA, CD16+ -, CD95+- клеток были ниже, а уровня IgG, напротив, выше, чем при других вариантах заболевания.

В процессе лечения у больных мочевым вариантом ГН увеличивались показатели клеточного звена адаптивного иммунного ответа – абсолютное число CD3+-лимфоцитов, относительное число CD4+-лимфоцитов, относительное и абсолютное содержание CD8+-лимфоцитов, в то время как число клеток, несущих рецептор апоптоза – CD95+, концентрация ЦИК уменьшались. Намного выраженнее были изменения исследуемых иммунологических показателей в процессе лечения в группе сравнения: увеличивались все показатели клеточного звена адаптивного иммунного ответа и содержание лимфоцитов на фоне уменьшения числа нейтрофильных лейкоцитов и концентрации ЦИК, повышалась экспрессия активационных маркеров на моноклеарах – CD95+ и CD25+.

У больных нефротическим ГН было выявлено при поступлении в стационар увеличение относительно показателей других форм ГН процентного и абсолютного числа В-лимфоцитов (CD20+), процентного числа эозинофильных клеток и низкий уровень IgG. К концу стационарного лечения сохранялись низкий уровень IgG и увеличенное значение содержания эозинофилов. Кроме того, к этому моменту стали отличаться от соответствующих значений других форм ГН в сторону уменьшения – число лейкоцитов за счет лимфоцитов, абсолютное содержание В- лимфоцитов (CD20+), CD4+- и CD8+-клеток, абсолютное и процентное число CD95+-клеток, концентрация ЦИК. В процессе лечения у больных нефротической формой ГН уменьшались: исходно увеличенное число лейкоцитов как за счет нейтрофилов, так и лимфоцитов, абсолютные значения содержания Т- и В-лимфоцитов, хелперных и цитотоксических Т-клеток, CD16+-, CD95+-клеток, процентное число В- лимфоцитов, CD95+-клеток. Снижались уровни

IgM и ЦИК. Повышалось относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов.

В группе больных гипертонической формой ГН были ниже, чем у остальных больных, исходные значения содержания Т-хелперных клеток (CD4+) и В-лимфоцитов (CD20+) в абсолютном и относительном выражении, а также уровня IgA, абсолютного числа NK- и CD95+-клеток. Если обратиться к значениям иммунологических параметров, установившимся к 14-15-му дням лечения, обращали внимание низкие, по сравнению с показателями других групп больных, значения относительного содержания нейтрофилов, эозинофилов, CD25+-, CD95+-клеток и высокие значения абсолютного содержания лимфоцитов, Т-лимфоцитов, клеток хелперной и цитотоксической субпопуляций Т-лимфоцитов на фоне повышенного относительного содержания лимфоцитов.

Привлекали внимание существенные изменения иммунного профиля, затрагивающее все звенья иммунного ответа, в процессе лечения у больных гипертоническим ГН: уменьшение процентного числа нейтрофилов на фоне роста относительного и абсолютного содержания лимфоцитов, увеличение абсолютного числа Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-, CD25+- и CD95+-клеток при параллельном увеличении относительного содержания Т-хелперов, а также – повышение уровней IgM и IgA.

Исходный иммунологический профиль больных смешанной формой ГН отличался от такового у больных с другими формами течения заболевания более высокими значениями числа лейкоцитов и нейтрофилов, низкими значениями концентрации IgG, абсолютного числа лимфоцитов и CD25+-клеток на фоне уменьшенного относительного содержания лимфоцитов. К 14-15-му дням сохранялось исходно увеличенное число лейкоцитов, повышались значения уровня IgM, абсолютного содержания Т-, В-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов, CD25+-, CD95+-клеток, уменьшались относительное содержание нейтрофилов и концентрация ЦИК.

С учетом приведенных в литературном обзоре данных о преимущественно иммунокомплексной природе иммунновоспалительных процессов, лежащих в основе гломерулярного поражения при ГН, большой интерес представляет сравнение показателей гуморального звена адаптивного иммунного ответа и сопряженных с ними параметров фагоцитарной активности лейкоцитов и концентрации ЦИК у больных различными формами ГН. Повышение сывороточной концентрации ЦИК наблюдалось при всех формах заболевания.

При всех клинических формах заболевания, за исключением латентного ГН, обнаруживались те или признаки активации гуморального звена адаптивного иммунитета, проявлявшиеся в увеличении числа В-лимфоцитов у больных нефротическим ГН, повышении уровня IgM у больных нефротическим, гипертоническим и смешанным формами ГН. Из общей картины изменений показателей гуморального иммунитета при ГН «выбивается» сдвиг уровня IgG в сторону снижения (относительно

референсных значений) при нефротическом и смешанном вариантах заболевания. Снижение содержания IgG в сыворотке крови при данных вариантах заболевания, по всей вероятности, связано с повышением проницаемости почечного фильтра для молекул IgG и потерей их с мочой.

Клеточное звено адаптивного иммунного ответа у больных ГН при поступлении в стационар характеризовалось количественно-функциональной недостаточностью различной степени выраженности в зависимости от клинического варианта заболевания. Показатели экспрессии активационных маркеров – рецептора к ИЛ-2 и маркера активационного апоптоза (CD95+) были снижены относительно референсных значений при всех формах ГН. При этом у больных латентным ГН показатели экспрессии рецепторов к ИЛ-2 превышали аналогичные значения больных другими формами заболевания. В группе больных нефротическим ГН выявлены наиболее низкие показатели абсолютного содержания CD3+- и CD8+-клеток к концу стационарного лечения.

Особенностью клеточного звена адаптивного иммунитета у больных гипертоническим ГН являлись самые низкие значения исходного содержания CD4+-, CD95+-лимфоцитов на фоне максимальных конечных значений абсолютного числа CD3+-, CD4+- и CD8+- лимфоцитов. При смешанной форме существенно отличалось количество клеток, несущих CD95, превышавшее значения всех остальных групп к 14-15-му дням лечения.

Представленные результаты исследования показали, что при ГН увеличено образование нейтрофильных лейкоцитов, активировано гуморальное звено адаптивного иммунного ответа (увеличение числа В-лимфоцитов, повышение уровня IgM). Изменения показателей клеточного звена адаптивного иммунитета укладываются в рамки количественно-функциональной недостаточности (уменьшение числа Т-лимфоцитов, клеток Т-хелперной субпопуляции, снижение экспрессии активационных маркеров).

Обнаружены различия в функционировании иммунной системы в зависимости от клинического типа проявления ГН. В частности, при нефротическом варианте ГН обнаружены данные (увеличение числа В-лимфоцитов и эозинофильных клеток, повышение уровня IgM в сыворотке крови, повышение экскреции с мочой IgG) в пользу преобладания активации гуморального компонента иммунного ответа. Подобная картина в изменении иммуноглобулинов в сыворотке и моче отмечена также при смешанной форме ГН, для которого к тому же была характерна большая степень увеличения числа нейтрофильных клеток в крови, нежели для других форм заболевания. Для иммунного профиля изолированного мочевого синдрома были характерны высокий уровень экспрессирующегося на мононуклеарах активационного маркера – ИЛ-2-рецептора, при максимальном значении содержания лимфоцитов, минимальном количестве нейтрофильных клеток в периферической крови и наименьшем уровне IgA к 14-15-му дням лечения. Гуморальный тип адаптивного иммунного ответа при гипертонической форме ГН реализовался на минимальных уровнях продукции IgA при

минимальном значении числа В- лимфоцитов, клеточный ответ – на низких уровнях содержания Т-хелперов и клеток, несущих FAS-рецептор апоптоза.

В четвертой главе **«Изучение взаимосвязи между клинико-лабораторными показателями и цитокиновым и иммунным статусом»** диссертации приведены результаты корреляционного анализа между всеми изученными показателями.

При проведении анализа различий в показателях клинико-лабораторного, биохимического, иммунного и цитокинового статуса больных с различными формами гломерулонефрита, и учитывая выявленные статистически значимые различия, следующим этапом нашего исследования мы решили изучить корреляционные взаимосвязи между всеми изученными показателями.

Результаты проведенного исследования показали, что особенности клинического проявления ГН ассоциированы преимущественно с исходными значениями продукции IL-8, IL-10, а также – отношения IL-1 β /RAIL-1 β . Так, низкий уровень продукции IL-10 был характерен для больных нефротическим и гипертоническим вариантами ГН, в то время как при латентном течении заболевания установлен максимальный уровень образования данного цитокина. Уровни продукции IL-8 были существенно выше при нефротическом и смешанном вариантах ГН, в то время как при латентном и гипертоническом вариантах были примерно в 2 раза ниже, чем при первых двух. Отношение IL-1 β / RAIL-1 β достигало максимального значения в группе больных нефротическим ГН, минимального – при латентном. Уровень IFN- γ был максимальным при латентном варианте заболевания.

Выявлены значительные различия в характере влияния исходных уровней продукции цитокинов на лабораторные показатели крови и мочи. Провоспалительный цитокин IL-1 β оказывал прямое влияние на показатели, связанные с воспалительным процессом (СРБ, число нейтрофилов в крови) и повреждением почек (эритроциты в моче, зернистые цилиндры) при отрицательном влиянии на функции почек, о чем свидетельствовали прямые связи с уровнем сывороточного креатинина, обратные – с удельным весом мочи. Сходным и более выраженным было влияние на данные показатели у значений отношения IL-1 β / RAIL-1 β . Противоположным был характер влияния на клинико-лабораторные показатели больных у исходного уровня IL-10: он оказывал отрицательное влияние на показатели, связанные с воспалительным процессом (нейтрофилы крови, СОЭ) и сывороточный креатинин, положительное – на удельный вес мочи. Кроме того, уровень IL-10 проявлял тесную положительную связь с числом эритроцитов в крови.

У здоровых лиц выявлялась корреляция уровней провоспалительных цитокинов – IL-1 β и IFN- γ друг с другом. Обнаруживалась прямая связь между концентрациями RAIL-1 β и противовоспалительного цитокина – IL-10.

При развитии гломерулярного поражения почек общее количество связей значительно увеличивалось. На фоне сохранения связи между уровнями провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IFN- γ), выявленной у здоровых,

появлялась новая связь между уровнями провоспалительных цитокинов – ИЛ-2 и IFN- γ . Устанавливался целый ряд корреляционных связей между про- и противовоспалительными цитокинами – ИЛ-1 β с ИЛ-8, ИЛ-1 β с ИЛ-10, ИЛ-1 β с RAIL-1 β , IFN- γ с ИЛ-10. Существовавшая у здоровых лиц средней степени выраженности положительная корреляция между противовоспалительными факторами Ra-ИЛ-1 β и ИЛ-10 превращалась в слабую со знаком «минус».

Определенный интерес представляет изучение сравнение характера корреляционных связей, проявлявшихся в разные сроки стационарного лечения. Характер связей уровней цитокинов, определенных в конце стационарного лечения, в целом повторял таковой до лечения. Корреляционные связи между парами уровней цитокинов ИЛ-1 β – IFN- γ и ИЛ-10 – RAIL-1 β вовсе исчезали. Из приведенных данных следует, что к концу лечения несколько ослабевает взаимовлияние продукции цитокинов.

Из приведенных результатов изучения корреляционных связей первоначальных уровней цитокинов с конечными следует, что конечные уровни всех исследуемых цитокинов напрямую зависели от своих первоначальных уровней, хотя и в разной степени. Так, тесная корреляция проявлялась между исходными и конечными уровнями у RAIL-1 β . Если оценивать влияние исходных уровней цитокинов на конечные уровни других цитокинов, то следует выделить ИЛ-10, от исходного уровня которого зависели конечный уровень IFN- γ по типу прямой связи, а от уровня RAIL-1 β – по типу отрицательной. Исходный уровень ИЛ-8 отрицательно влиял на конечный уровень продукции IFN- γ . Первоначальный уровень ИЛ-1 β находился в слабо выраженной положительной связи с конечным уровнем продукции RAIL-1 β . Конечный уровень ИЛ-10 зависел от исходного уровня IFN- γ .

В связи с выявленными различиями в продукции про- и противовоспалительных цитокинов в зависимости от клинических проявлений ГН, проведено сравнительное изучение корреляционных связей показателей цитокинового профиля при различных клинических вариантах ГН.

При латентном варианте ГН обращало на себе внимание существование в начале лечения целого ряда корреляционных связей между различными цитокинами с про- и противовоспалительными свойствами. К концу лечения количество связей уменьшалось, сохранялись лишь две корреляции – между парами ИЛ-8 – IFN- γ и ИЛ-10 – IFN- γ и проявлялась новая взаимосвязь – слабая прямая корреляция между уровнями ИЛ-1 β и RAIL-1 β . Первоначальные уровни всех изучаемых цитокинов были положительно связаны с конечными.

Характер корреляционных связей при нефротическом варианте ГН во многом отличался от такого при латентном ГН. Общим с латентным ГН являлось лишь наличие прямых связей уровней пар – ИЛ-1 β (1) и ИЛ-8 (1) в начале лечения, ИЛ-8(2) – IFN- γ (2) в конце лечения и отрицательное влияние исходных уровней продукции ИЛ-8 и RAIL-1 β на конечные уровни IFN- γ и ИЛ-10 соответственно. Особенности нефротического варианта являлись: отсутствие корреляций исходных и конечных уровней ИЛ-1 β , IFN- γ ,

трансформация прямой связи между исходным и конечным уровнями IL-8 в отрицательную, наличие обратной связи между исходными уровнями IL-10 и RAIL-1 β , отрицательное влияние исходного уровня RAIL-1 β на конечные уровни продукции ИЛ-1, IL-8, а также влияние исходного уровня IL-10 на конечный уровень RAIL-1 β . Ни одна связь, присутствовавшая в начале лечения, не сохранялась к концу пребывания больных в стационаре.

В характере корреляционных связей уровней цитокинов больных гипертоническим вариантом обращали внимание отсутствие у всех цитокинов, за исключением RAIL-1 β , взаимовлияния исходных и конечных уровней, а также – факт отрицательного влияния исходного уровня противовоспалительного цитокина IL-10 на конечный уровень RAIL-1 β , обладающего, как известно, также противовоспалительными свойствами.

Из корреляционных связей показателей цитокинового профиля у больных смешанным вариантом ГН обращало внимание отрицательная связь исходного уровня RAIL-1 β и конечного содержания IFN- γ . При этом прослеживалась прямая связь конечных уровней IL-1 β и IFN- γ .

Анализ по корреляционным связям исходных показателей цитокинового профиля больных с различными клиническими проявлениями ГН свидетельствовал о различном характере корреляционных связей исходных уровней цитокинов в группах больных различными вариантами заболевания. На общем фоне выделялась положительная корреляция между уровнями IL-10 и IFN- γ , прослеживавшаяся во всех группах, кроме группы пациентов с нефротическим вариантом.

При сравнении характера корреляционных связей исходных и конечных уровней цитокинов у больных ГН в пределах 4-х клинических вариантов выявлено максимальное число совпадений у больных латентным и нефротическим ГН. В совпадающих связях чаще других фигурировали такие цитокины, как IL-10 и IFN- γ . У больных латентным и смешанным вариантами заболевания обнаружено больше всего антагонистических связей, в которых чаще других цитокинов встречались IFN- γ , RAIL-1 β и IL-1 β . Кроме того, обнаруженный при латентном варианте заболевания ряд взаимозависимостей с участием цитокинов ИЛ-2, IFN- γ , IL-10 приобретал противоположный характер при гипертоническом и нефротическом вариантах. Во всех группах (кроме группы больных смешанным вариантом ГН) прослеживалась положительная корреляция уровней IL-10(1) и IFN- γ (2).

Обобщая полученные данные, можно сделать вывод, что чаще всего в совпадающих связях уровней цитокинов при различных вариантах ГН фигурировали такие цитокины, как IL-10 и IFN- γ , а из клинических вариантов – латентный вариант, который в начале заболевания имел общие корреляции с гипертоническим вариантом, а в конце лечения – с нефротическим. Противоположные по знаку корреляции были связаны с такими цитокинами, как IFN- γ , RAIL-1 β и IL-1 β и проявлялись они чаще других в паре – нефротический и гипертонический формы.

Оперируя в пределах полученных результатов корреляционного анализа, можно выделить следующие ключевые черты влияния уровней продукции

цитокинов у больных ГН на параметры адаптивного иммунитета: отрицательное влияние IL-1 β на уровень продукции IgG – как исходное, так и конечное значения; прямое влияние IL-8 на исходное и конечное содержание В-лимфоцитов (CD20+) – клеток гуморального звена адаптивного иммунитета; прямое влияние уровня IFN- γ на показатель функциональной активности Т-лимфоцитов – уровень экспрессии CD25+ и обратное – на конечную экспрессию на лимфоцитах рецептора активационного апоптоза – CD95+; отрицательное действие уровня IL-10 на исходные и конечные показатели клеточного звена адаптивного иммунитета на фоне положительного влияния на конечное содержание IgM и IgG; положительное влияние уровня RAIL-1 β на конечную концентрации IgM.

В свою очередь, показатели врожденного и адаптивного иммунного ответа имели целый ряд корреляционных взаимосвязей с общеклиническими лабораторными, биохимическими показателями крови, а также – с лабораторными показателями мочи. Анализируя данные связи, следует отметить, что показатели клеточного звена адаптивного иммунного в целом влияли положительно на показатели красного ростка крови, функциональные показатели почек (удельный вес мочи, СКФ, канальцевую реарбсорцию), отрицательно коррелировали с показателями воспалительного процесса (СОЭ, СРБ), азотистых шлаков в крови. При этом рассматриваемые иммунологические параметры были положительно связаны с показателями мочевого осадка.

Обращает внимание противоречивый характер влияния гуморального компонента иммунного ответа на острофазовые показатели, функциональное состояние почек и показатели патологии мочевого осадка. Характер связей, выявляемых в начале лечения, зачастую менялся на противоположный к концу лечения. В связи с приведенным считаем заслуживающими внимания лишь некоторые, наиболее стабильные ассоциации, к разряду которых относится положительная связь сывороточной концентрации IgM с показателями, отражающими активность воспалительного процесса (число палочкоядерных нейтрофилов, СОЭ). Уровень IgG был связан в начале лечения отрицательно с СОЭ и протеинурией, положительно – с уровнем сывороточного альбумина. При этом данный показатель гуморального иммунитета на всем протяжении стационарного лечения положительно коррелировал с уровнем сывороточного белка.

В пятой главе **«Исследование взаимосвязи цитокиновой системы с показателями тиреоидного профиля при различных клинических формах ГН»** диссертации приводится изучение уровня гипофизарно-тиреоидных гормонов в зависимости от клинических форм ГН и взаимосвязи между ними в прогностическом аспекте.

Сначала мы решили изучить распространенность патологии щитовидной железы при ГН, при котором было выявлено что они не имеют существенных отличий от группы здоровых. Неизменное эутиреоидное состояние щитовидной железы отмечено у большей части больных ГН и лиц группы здоровых.

При последующем ультразвуковом исследовании щитовидной железы различий в разных группах больных гломерулонефритом выявлено не было. Как мы видим, по результатам представленным в таб.2. большее количество больных с нормальным функционированием щитовидной железы выявлено в группе больных с гипертонической формой ГН, диффузный зоб – у больных с латентной формой ГН, а узловой эутиреоидный зоб же чаще выявлялся у больных с нефротической и гипертонической формами ГН.

Таблица 2.

Распространенность заболеваний ЩЖ у больных ГН в зависимости от клинической формы заболевания

	Клинические формы ГН			
	латентная n=28	нефротическая n=25	гипертоническая n=25	смешанная n=25
Норма	59,03±7,84 (16)	60,0±7,9 (15)	64,0±8,23 (16)	60,0±7,9 (15)
Узловой эутиреоидный зоб	17,27±5,9 (5)	20,0±6,9 (5)	20,0±6,9 (5)	20,0±6,9 (5)
Диффузный зоб	24,33±6,72 (7)	20,0±6,9 (5)	16,0±7,75 (4)	20,0±6,9 (5)

Исследование проведено среди больных ГН с целью изучения исходных значений ТТГ, свободного Т4, свободного Т3 и уровня антител к ТПО. Анализ полученных результатов выявил, что уровни гормона ТТГ и аутоантител к ТПО у больных ГН, были выше, чем значения у контрольной группы за исключением латентной формы заболевания. В то же время, пациенты с нефротической и гипертонической формами гломерулонефритом имели самые высокие средние значения указанных показателей. В группе пациентов с латентной формой ГН наблюдалось статистически значимое снижение гормона ТТГ и анти-ТПО по сравнению с другими формами ГН. Показатель свободного Т4 у больных с нефротической и смешанной формами ГН были ниже, чем у контрольной группы.

Далее гипофизарно-тиреоидный статус был рассмотрен в зависимости от клинической формы ГН, и наиболее выраженные изменения в этом статусе отмечались у больных нефротической формой ГН: у 14 (51%) больных данной формой ГН содержание в крови свободного Т4 было ниже значения данного показателя у здоровых, а уровень показателя ТТГ выше значения, соответствующего этому показателю у здоровых. Таким образом, у 51% больных нефротической формой ГН имелись лабораторные признаки гипотиреоза.

К завершению периода стационарного лечения, у больных с гипертонической формой ГН уровень гормона ТТГ оставался высоким. Самое низкое значение данного гормона отмечалось у больных с латентной формой ГН, у которых к концу лечения также отмечалось низкое значение

уровня анти-ТПО, зато уровень свободного Т4 было максимальным по сравнению с показателями при других формах ГН. У больных нефротической и смешанной формой ГН уровень свободного Т4 было ниже показателей группы здоровых, и наименьшим этот показатель был у больных с латентной формой ГН, при этом содержание свободного Т4 было наиболее высоким относительно уровней больных с другими формами заболевания (рис.2).

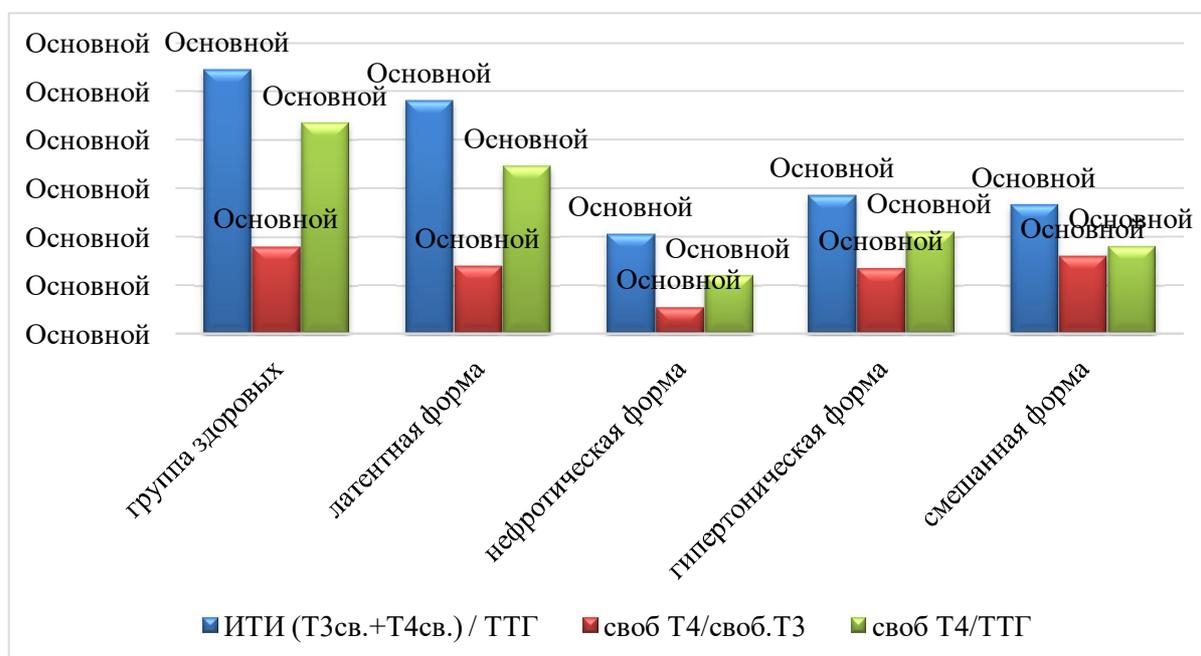


Рис.2. Интегральные показатели тиреоидного статуса при различных формах ГН до стационарного лечения

Оценка функционирования гипофизарно-тиреоидной системы с помощью интегральных показателей показали их изменение при всех формах ГН, наименьшие изменения наблюдались при латентной форме, наиболее выраженные – при нефротической форме ГН.

Один из интегральных показателей – ИТИ – был снижен во всех группах, кроме группы больных латентной формой ГН. При сравнении значений интегральных показателей между группами больных выявлено, что наиболее заметно отличалась от других группа больных нефротической формой ГН, для этой группы были характерны самые низкие значения интегральных показателей ($P < 0,01$). А для больных латентной формой ГН интегральные показатели ИТИ и свободного Т4/ТТГ имели самые высокие показания (рис 3.).

Важно указать, что вследствие того, что между уровнями Т4 и гормона ТТГ имеется отрицательная логарифмическая связь, даже некоторое снижение уровня свободного Т4 приводит в довольно значительное увеличение концентрации ТТГ.

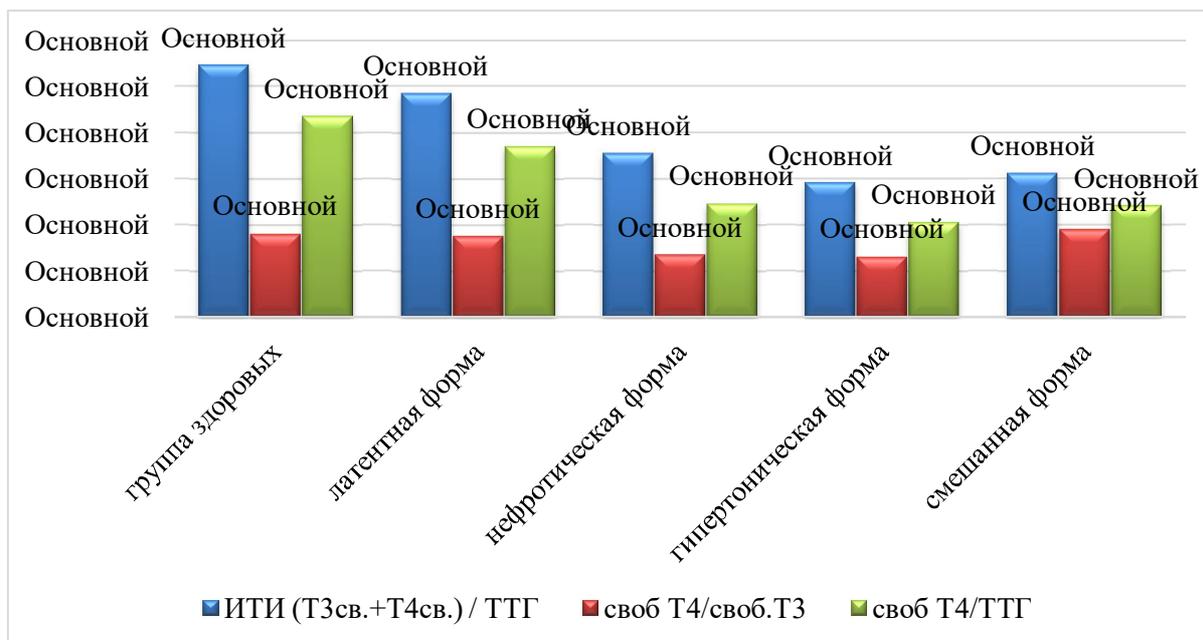


Рис.3. Интегральные показатели тиреоидного статуса при различных формах ГН после стационарного лечения

Среди обследованных больных у 10 (35,7%) больных выявлено повышение уровня ТТГ при концентрации свободного Т4 на уровнях значений контрольной группы, то есть можно констатировать, что у данных больных отмечается субклинический гипотериоз, притом наибольшее количество этих изменений выявлено среди 88,2% больных нефротической формой ГН, у которых были выявлены различной степени выраженности лабораторные признаки гипотиреоза.

Далее по встречаемости тиреоидных расстройств идет смешанная клиническая форма ГН, при которой у 10 (35,7%) больных уровень свободного Т4 был ниже контрольных значений, а уровень гормона ТТГ был выше показателей контрольной группы. У 4 (17,2%) больных данной формы уровни свободного Т4 имели нормальные значения совместно с высокими уровнями гормона ТТГ. Таким образом, у 56,3% больных смешанной формой ГН имелись признаки гипотиреоза.

Среди обследованных 25 больных гипертонической формой ГН лишь 1 больной имел полную картину гипотиреоза (снижение уровня свободного Т4 и повышение гормона ТТГ), у 4 больных отмечено изолированное повышение ТТГ (субклинический гипотиреоз). Итого, можно сказать, что при гипертонической форме заболевания у 17,2% больных было гипотиреоидное состояние. У больных латентной формой ГН тиреоидный статус практически не отличался от данного статуса у контрольной группы.

Наиболее интересными и перспективными в практическом плане были результаты корреляционного анализа между показателями тиреоидного статуса, цитокиновой и иммунной системы, с показателями, отражающих функциональное состояние почек, в исследуемых группах больных. Согласно полученных данных, уровень свободного Т4 имел корреляционные связи с рядом лабораторных показателей мочи и крови, которые показывали

функциональное состояние почек: положительные связи с удельным весом мочи, количеством выделенной мочи, креатинином в моче и отрицательные – с содержанием белка, гиалиновых цилиндров в моче. Уровень этого же гормона имел положительные корреляционные связи с содержанием эритроцитов, CD25⁺-лимфоцитов и IFN- γ в крови, а отрицательно – с уровнями IL-1 β , IL-8, СОЭ, креатинина и мочевины в сыворотке крови. Корреляционные взаимосвязи свободного Т3 во многом отражали таковые у свободного Т4.

Между приведенными показателями и уровнем ТТГ характер связей был совершенно другим. Содержание ТТГ имел отрицательную взаимосвязь с уровнем экспрессии CD25⁺-лимфоцитов, общего белка, альбумина крови, СКФ, канальцевой реабсорбции, удельного веса мочи, а также положительную взаимосвязь с уровнем IL-1 β , креатинина крови, СОЭ, гиалиновых цилиндров в моче.

Таким образом, анализ изучения состояния тиреоидного статуса и имеющихся корреляционных взаимосвязей с остальными изученными показателями больных с различными формами ГН, выявил, что у 88,1% больных нефротической формой ГН и 56,3% смешанной формой ГН были выявлены изменения в уровне гормонального статуса гипофизарно-тиреоидной системы, характерные для гипотиреоза. При гипертонической форме ГН только у 17,2% больных было диагностировано гипотиреоидное состояние. Показатели тиреоидного статуса у группы больных латентным ГН не имели отличий от данных показателей у группы здоровых. После анализа корреляционных взаимосвязей можно сделать заключение об отрицательном влиянии гормона ТТГ и аутоантител к ТПО на функциональное состояние почек, в то время как определено положительное влияние гормонов щитовидной железы – свободного Т4 и свободного Т3 на функции почек.

ВЫВОДЫ

1. Результаты исследований выявили влияние про- и противовоспалительного цитокинового профиля (IL-1 β , IL-8, IL-10, IFN- γ) на формирование различных клиничко-лабораторных синдромов у больных ГН, через механизмы, связанные с иммунологическим статусом и с функционированием гипофизарно-тиреоидной системы.

2. У больных с различными клиническими формами гломерулонефрита показано влияние уровней продукции цитокинов (преимущественно IL-1 β , IL-4, IL-10, IFN- γ) на функционирование гипофизарно-тиреоидной системы, клубочковую, канальцевую, эритропоэтическую функции почек и приводящее к формированию различных клиничко-лабораторных синдромов у больных ГН;

3. Высокая продукция IL-1 β и IL-8 на фоне сниженной продукции IL-10, сопряженные с активацией активности Th2-клеток и нарушением функционирования гипофизарно-тиреоидной системы по гипотиреоидному типу обуславливают формирование нефротической формы ГН.

4. Умеренное повышение продукции провоспалительного цитокина IL-1 β , сочетающееся с ростом IL-10, а также преобладание активности Th1-клеток при сбалансированности происходящих изменений в гипофизарно-тиреоидной системе ответственны за бессимптомное течение ГН.

5. Сниженная продукция IL-10 и IL-8, в сочетании с минимальным уровнем активности гуморального и клеточного звена адаптивного иммунного ответа и субклинического гипотиреоза способствуют формированию гипертонической формы ГН.

6. Анализ тиреоидного статуса и имеющихся корреляционных взаимосвязей с остальными изученными показателями больных с различными формами ГН, показал, что у 88,1% больных нефротической формой ГН, 56,3% смешанной формой ГН и у 17,2% больных гипертонической формой выявлены изменения в уровне гормонального статуса гипофизарно-тиреоидной системы, характерные для гипотиреоза.

7. Показана информативность интегральных показателей (тиреоидного индекса – (Т3св.+Т4св.)/ТТГ и цитокинового индекса – IL-1 β /RAIL-1 β) в качестве критериев прогнозирования нефротического и латентного вариантов течения гломерулонефрита.

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

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

ASHBEKOV MUROD ABDIMUSAYEVICH

**IMMUNOPATHOGENETIC MECHANISMS OF DIFFERENCES
BETWEEN DIFFERENT CLINICAL FORMS OF
GLOMERULONEPHRITIS**

14.00.36 – Allergology and Immunology

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

TASHKENT – 2024

The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) is registered with the Suprema Attestation Commission under by Ministry of Higher Education, Science and Innovation of Republic Uzbekistan №. B2023.4.PhD/Tib4166.

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical University.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.immuno.uz) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Scientific adviser: **Khamdamov Bakhtiyor Zarifovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Zalyalieva Maryam Valiakhmedovna**
Doctor of Biological Sciences, Professor

Akhmedova Nilufar Sharipovna
Doctor of Medicine

Leading organization: **Pomeranian University in Slupsk (Poland)**

Protection will be held " _____ " _____ 2024 at _____ o'clock at the meeting of the scientific council DSc. 02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel/Fax: (99871) 207-08-30, e-mail: immunology@academy.uz)

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number _____) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 207-08-30))

Abstract of the thesis sent out on « _____ » _____ 2024 y.
(Mailing report number _____ on « _____ » _____ 2024 y).

T.U. Aripova

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

H.M.Khatamov

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

A.A. Ismailova

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

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research: determination of immunopathogenetic mechanisms of development of various clinical forms of glomerulonephritis.

The object of the study: 103 patients with various clinical forms of glomerulonephritis who were treated at the multidisciplinary medical center of the Samarkand region in 2021-2023 and 20 practically healthy individuals.

The scientific novelty of the research is as follows:

the development of the nephrotic form of glomerulonephritis in patients with glomerulonephritis against the background of a decrease in the content of IL-10, an increase in activity and hypothyroid dysfunction of the pituitary-thyroid system against the background of an increase in the content of cytokines IL-1 β and IL-8;

it was first proved that the development of hypertensive glomerulonephritis is due to a decrease in the content of cytokines IL-10 and IL-8 in patients with glomerulonephritis, minimal activity of the cellular and humoral link of adaptive immunity and subclinical hypothyroidism;

for the first time, it was revealed that the development of the asymptomatic course of glomerulonephritis is due to a sharp decrease in the amount of IL-10 against the background of a tendency to an increase in the amount of IL-1 β in patients and the activation of Th1 cells with a balance of changes in the pituitary-thyroid system;

for the first time, it was revealed that with the development of the nephrotic form of glomerulonephritis, an increase in the integral index of the pituitary-thyroid system (ITI (free T3 + free T4)/TSH; free. T4/free.T3; free. T4/TTG) and cytokine index (IL-1 β /RAIL-1 β), and in latent form - their sharp decrease.

Implementation of research results. According to the conclusion of the Expert Council of the Institute of Immunology and Human Genomics No. PhD 5a-2/010 dated March 15, 2024:

first scientific novelty: the value of scientific novelty: the development of the nephrotic form of glomerulonephritis in patients with glomerulonephritis was first proven against the background of a decrease in IL-10 content, an increase in activity and hypothyroid dysfunction of the pituitary-thyroid system against the background of an increase in the content of cytokines IL-1 β and IL-8;

significance of scientific novelty: in patients with nephrotic glomerulonephritis, inflammation is manifested by an increase in proinflammatory cytokines, a decrease in the number of anti-inflammatory cytokines, an increase in Th2 cell activity and hypothyroid dysfunction of the pituitary-thyroid system;

introduction of scientific novelty into practice: scientific results were introduced into healthcare practice, including the practical activities of the clinic of the Samarkand State Medical University, the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care, the Navoi Regional Multidisciplinary Medical Center (Conclusion of the Samarkand State Medical University No. 6 of January 30, 2024);

the social effectiveness of scientific novelty is as follows: the use of tactics of timely specialized treatment of persons with various clinical forms of

glomerulonephritis will reduce the duration of treatment in the hospital and reduce the number of complications, and the use of social assistance will have a positive effect on the outcome of the disease and the patient's quality of life;

the economic effectiveness of scientific novelty is as follows: the introduction into practice of the clinic of the Samarkand State Medical University, the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care, the Navoi Regional Multidisciplinary Medical Center for various clinical forms of glomerulonephritis, the economic effectiveness of treatment per patient in treatment by timely detection of cytokine and hormonal disorders amounted to 2500,000 soums; **conclusion:** The methodological recommendation of Eshbekov Murad Abdimusaevich "Determination of thyroid profile indicators for various clinical forms of glomerulonephritis and their correlation with the cytokine system" was approved (Conclusion of the Samarkand State Medical University No. 6 of January 30, 2024);

second scientific novelty: the value of scientific novelty: it was first proven that the development of hypertensive glomerulonephritis is due to a decrease in the content of cytokines IL-10 and IL-8 in patients with glomerulonephritis, minimal activity of the cellular and humoral link of adaptive immunity and subclinical hypothyroidism;

significance of scientific novelty: in patients, the development of hypertensive forms of glomerulonephritis is characterized by a kind of immune response, a decrease in the content of cytokines, minimal activity of the cellular and humoral link of adaptive immunity and subclinical hypothyroidism;

introduction of scientific novelty into practice: scientific results were introduced into healthcare practice, including the practical activities of the clinic of the Samarkand State Medical University, the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care, the Navoi Regional Multidisciplinary Medical Center (Conclusion of the Samarkand State Medical University No. 6 of January 30, 2024);

the social effectiveness of scientific novelty is as follows: the use of tactics of timely specialized treatment of persons with various clinical forms of glomerulonephritis will reduce the duration of treatment in the hospital and reduce the number of complications, and the use of social assistance will have a positive effect on the outcome of the disease and the patient's quality of life;

the economic effectiveness of scientific novelty is as follows: the introduction into practice of the clinic of the Samarkand State Medical University, the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care, the Navoi Regional Multidisciplinary Medical Center for various clinical forms of glomerulonephritis, the economic effectiveness of treatment per patient in treatment by timely detection of cytokine and hormonal disorders amounted to 2500,000 soums; **conclusion:** The methodological recommendation of Eshbekov Murad Abdimusaevich "Determination of thyroid profile indicators for various clinical forms of glomerulonephritis and their correlation with the cytokine system" was approved (Conclusion of the Samarkand State Medical University No. 6 of January 30, 2024);

the third scientific novelty: the value of scientific novelty: for the first time it was revealed that the development of the asymptomatic course of glomerulonephritis is due to a sharp decrease in the amount of IL-10 against the background of a tendency to an increase in the amount of IL-1 β in patients and the activation of Th1 cells with a balance of changes in the pituitary-thyroid system;

significance of scientific novelty: the asymptomatic course of glomerulonephritis manifests itself in patients with developed inflammatory syndrome, imbalance of anti-inflammatory cytokines and activation of Th1 cells with balancing changes in the pituitary-thyroid system;

introduction of scientific novelty into practice: scientific results were introduced into healthcare practice, including the practical activities of the clinic of the Samarkand State Medical University, the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care, the Navoi Regional Multidisciplinary Medical Center (Conclusion of the Samarkand State Medical University No. 6 of January 30, 2024);

the social effectiveness of scientific novelty is as follows: the use of tactics of timely specialized treatment of persons with various clinical forms of glomerulonephritis will reduce the duration of treatment in the hospital and reduce the number of complications, and the use of social assistance will have a positive effect on the outcome of the disease and the patient's quality of life;

the economic effectiveness of scientific novelty is as follows: the introduction into practice of the clinic of the Samarkand State Medical University, the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care, the Navoi Regional Multidisciplinary Medical Center for various clinical forms of glomerulonephritis, the economic effectiveness of treatment per patient in treatment by timely detection of cytokine and hormonal disorders amounted to 2500,000 soums; **conclusion:** The methodological recommendation of Eshbekov Murad Abdimusaevich "Determination of thyroid profile indicators for various clinical forms of glomerulonephritis and their correlation with the cytokine system" was approved (Conclusion of the Samarkand State Medical University No. 6 of January 30, 2024);

fourth scientific novelty: the value of scientific novelty: for the first time it was revealed that with the development of the nephrotic form of glomerulonephritis, an increase in the integral index of the pituitary-thyroid system (ITI (free T3 + free T4)/TSH; free. T4/free T3; free. T4/TTG) and cytokine index (IL-1 β /RAIL-1 β), and in latent form - their sharp decrease;

the significance of scientific novelty: an increase in the indicators of the integral index of the activity of the pituitary-thyroid system and the cytokine index in patients with glomerulonephritis is explained by negative changes, that is, leading to a severe course of the disease;

introduction of scientific novelty into practice: scientific results were introduced into healthcare practice, including the practical activities of the clinic of the Samarkand State Medical University, the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care, the Navoi Regional

Multidisciplinary Medical Center (Conclusion of the Samarkand State Medical University No. 6 of January 30, 2024);

the social effectiveness of scientific novelty is as follows: the use of tactics of timely specialized treatment of persons with various clinical forms of glomerulonephritis will reduce the duration of treatment in the hospital and reduce the number of complications, and the use of social assistance will have a positive effect on the outcome of the disease and the patient's quality of life;

the economic effectiveness of scientific novelty is as follows: the introduction into practice of the clinic of the Samarkand State Medical University, the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care, the Navoi Regional Multidisciplinary Medical Center for various clinical forms of glomerulonephritis, the economic effectiveness of treatment per patient in treatment by timely detection of cytokine and hormonal disorders amounted to 2500,000 soums; **conclusion:** The methodological recommendation of Eshbekov Murad Abdimusaevich "Determination of thyroid profile indicators for various clinical forms of glomerulonephritis and their correlation with the cytokine system" was approved (Conclusion of the Samarkand State Medical University No. 6 of January 30, 2024);

The structure and scope of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 109 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Эшбеков М.А., Хамдамов Б.З. Показатели тиреоидного профиля при различных клинических формах гломерулонефрита и корреляционные взаимосвязи с цитокиновой системой // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2023- №6.- С.175-185. (14.00.00; №3)

2.Хамдамов Б.З, Набиева У.П., Эшбеков М.А., Агзамова Т.А. Цитокиновый профиль у больных гломерулонефритом в зависимости от клинического течения// Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2023- №4.- С.112-116. (14.00.00; №3)

3.Хамдамов Б.З., Эшбеков М.А. Взаимосвязи между показателями цитокинового и иммунного статуса у больных гломерулонефритом //Биология ва тиббиёт муаммолари. Самарканд, 2023- №6. -С.274-278. (14.00.00; №19)

4.Хамдамов Б.З, Набиева У.П., Эшбеков М.А., Клинико-эпидемиологическая характеристика и корреляционные взаимосвязи с цитокиновой системой у больных с гломерулонефритом // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2024- №1.- С.175-185. (14.00.00; №3)

5.Khamdamov B.Z.,Eshbekov M.A., Khamdamov A.B. Characteristics of the thyroid profile in various clinical forms of glomerulonephritis and correlations with the cytokine system //American Journal of Medicine and Medical Sciences 2024, 14(2): 458-465. (14.00.00; №2)

II бўлим (II часть; II part)

6.Khamdamov B.Z.,Eshbekov M.A., Khamdamov A.B., Askarov T.A. Cytokine profile in patients with glomerulonephritis depending on the clinical course //American Journal of pediatric medicine and health science, 2024- Volume 2, Issue 2.-P.174-180.

7.Khamdamov B.Z.1, Eshbekov M.A. Immuno-endocrine markers of the course of chronic glomerulonephritis// XI Международная Научно-Практическая Конференция «Актуальные вопросы медицины»и «V спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения», Баку, март 2024.- С.234-235.

8.Хамдамов Б.З., Набиева У.П., Эшбеков М.А. Уровень иммунокомплексных реакций при хроническом гломерулонефрите // Материалы международной научно-практической конференции «Образование, наука, медицина», посвященной 80-летию Академии Наук Республики Узбекистан, г.Ташкент, 22 июня 2023 г. Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2023- № 3.-С.184.

9.Eshbekov M.A.. Cytokine profile in patients with glomerulonephritis

depending on the clinical course // International scientific-online conference “Development of pedagogical technologies in modern sciences”, Turkish, 2023-
doi.org/10.5281/zenodo/10653893.

10.Эшбеков М.А., Бойманов Ф.Х. Иммунокомплексные механизмы в течении хронического гломерулонефрита. // International bulletin of Applied science and technology, April 2023, Volume 3, Issue 4.-P.168-172.

11.Eshbekov M.A., Khamdamov B.Z., Usmanova N.U. Immunocomplex mechanisms during chronical glomerulonephritis // International conference on Advance research in humanities, science and education, London, April 2023- P.504-513.

12.Eshbekov M.A., Khamdamov B.Z., Usmanova N.U. The significance of immunocomplex mechanisms during chronical glomerulonephritis // International conference on Advance research in humanities, science and education, Germany, May 2023- P.89-98.

13.Eshbekov M.A., Boymanov F.X. The significance of immunocomplex mechanisms during chronical glomerulonephritis //Ilm-fan va innovatsiya ilmiy-amaliy konferensiyasi. P.74-77. doi.org/10.5281/zenodo/7878944.

14.Эшбеков М.А., Хамдамов Б.З. Методика определения показателей тиреоидного профиля при различных клинических формах гломерулонефритов и их корреляционные взаимосвязи с цитокиновой системой // Методическая рекомендация – Ташкент, 2023. – 19 с.

15.№ DGU 32732. Eshbekov M.A. Glomerulonefrit bilan kasallangan bemorlarini ro'yxatga olish va tahlil dasturi. // Программный продукт 14.01.2023

Avtoreferat «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» jurnali
tahririyatida tahrirdan o'tkazilib, o'zbek, ingliz va rus tillaridagi matnlar
o'zaro muvofiqlashtirildi.