

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР  
БЕРУВЧИ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**  
**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**НАСЫРОВА АЗИЗА КАМОЛЖОНОВНА**

**АУТОИММУН ТИРЕОИДИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА  
ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ КЛИНИК ВА ГЕНЕТИК  
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.03 – Эндокринология**

**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)**

**Насырова Азиза Камолжоновна**

Аутоиммун тиреоидит билан касалланган  
беморларда эндотелиал дисфункциясининг  
клиник ва генетик хусусиятлари..... 3

**Насырова Азиза Камолжоновна**

Клинико-генетические особенности  
эндотелиальной дисфункции у  
больных с аутоиммунным тиреоидитом..... 31

**Nasirova Aziza Kamoljonovna**

Clinical-genetic features of endothelial  
dysfunction in patients with  
autoimmune thyroiditis..... 59

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 64

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР  
БЕРУВЧИ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**  
**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**НАСЫРОВА АЗИЗА КАМОЛЖОНОВНА**

**АУТОИММУН ТИРЕОИДИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА  
ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ КЛИНИК ВА ГЕНЕТИК  
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.03 – Эндокринология**

**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 В2022.3.PhD/Tib2654 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар:**

**Нажмутдинова Дилором Камардиновна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Шамансурова Зулайхо Муралимжановна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Алимухамедова Гулрух Айбековна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази**

Диссертация ҳимояси Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 рақамли Илмий кенгашининг 2024 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 56-уй. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

Диссертация билан Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 56уй. Тел/факс: (+99871)262-27-02).

Диссертация автореферати 2024 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2024 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**З.Ю. Халимова**

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

**У.А. Мирсаидова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)

**Х.К. Насирова**

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

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда аутоиммун тиреоидит (АИТ) қалқонсимон безининг энг кенг тарқалган касалликларидан бири ҳисобланади. Қалқонсимон безнинг ва унинг аутоиммун касалликлари орасида етакчи ўринни сурункали аутоиммун тиреоидит эгаллайди. АИТ натижасида гипотиреоз ривожланиши эҳтимоли мавжуд бўлиб, аҳолида тарқалиши 0,2% дан 2% гача, 50 ва ундан катта ёшдаги гуруҳда эса 12-15% ни ташкил қилади. Шу билан бирга, «...антитиреоид антитаначалар соғлом шахсларнинг 10-15% да аниқланиши мумкин. Эркаклар ва аёллар орасидаги касалланиш нисбати 1:4 дан 1:10 гача...»<sup>1</sup>. Касалликнинг иккита асосий: гипертрофик ва атрофик шакллари мавжуд. Уларнинг ҳар бири гипотиреоз ривожланишига олиб келиши мумкин. Гипотиреоз бу қалқонсимон без гормонларининг сурункали етишмовчилиги натижасида юзага келадиган клиник синдром. Бирламчи гипотиреоз бу кенг тарқалган касаллик бўлиб, унинг манифест шакли аҳолининг 0,2-2% да, субклиник шакли эса аёлларнинг 7-10% да ва эркакларнинг 2-3% да учрайди<sup>2</sup>. Шу сабабдан АИТнинг ривожланиш механизмларини аниқлаш ва ишончли диагностика усулларини, шу жумладан иммунологик ёндашувларини ишлаб чиқиш замонавий эндокринология соҳасидаги долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳонда аутоиммун тиреоидитнинг патогенези иммун назорати механизмларининг бузилишлари ёки эндокрин безлар хужайраларининг тузилмасидаги аномалиялар билан боғлиқлигини аниқлаш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада АИТ юрак-қон томир касалликлари хавфини ошириши ёки гормонал терапиянинг бундай хавфга таъсири ҳақида ягона илмий позицияни ишлаб чиқиш, организмдаги тиреоид гормонларининг етарли бўлмаслиги оқибатида дисметаболик ўзгаришлар ва натижада турли органлардаги, аввало, юрак-қон томир тизимидаги структур-функционал бузилишларни олдини олиш, АИТ билан касалланган беморларнинг ўз кузатувлари, айниқса, субклиник гипотиреозни тадқиқ қилиш, юрак-қон томир патологиясини яширишга мойил бўлган ҳолда, АИТ билан касалланган беморларда гемодинамик ўзгаришларни диагностика қилиш, даволаш ва башорат усулларини ишлаб чиқишга қаратилган тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, АИТнинг ривожланиш механизмларини тушуниш ва аниқ ҳамда ишончли диагностика усулларини ишлаб чиқишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга

<sup>1</sup><https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12747>

<sup>2</sup>[https://www.researchgate.net/publication/311956284\\_Correlation\\_of\\_Diabetes\\_Mellitus\\_and\\_Thyroid\\_Pathology\\_Literature\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/311956284_Correlation_of_Diabetes_Mellitus_and_Thyroid_Pathology_Literature_Review)

кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»<sup>3</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, АИТ билан касалланган беморларда гемодинамик ўзгаришларни диагностика қилиш, даволаш ва башоратлаш усуллари ишлаб чиқишни юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2022 йил 26 январдаги ПҚ-102-сон «Эндокринология хизматини такомиллаштириш ва кўламини кенгайтириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2019 йил 19 апрелдаги ПҚ-4295-сон «2019-2021 йилларда республика аҳолисига эндокринология ёрдами кўрсатишни такомиллаштириш бўйича Миллий дастурни тасдиқлаш тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар 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 технологиялари ривожланишининг IV. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** АИТ юрак-қон томир тизимида кўплаб бузилишлар билан кечади. АИТ билан касалланганларнинг 70–80% да юрак шикастланиши белгилари мавжуд: гипотиреод миокардиодистрофия, организмдаги тиреоид гормонларининг камайиши натижасида юзага келади. Адабиёт маълумотларига кўра, АИТ аёллар орасида 40-50 ёшда (аёллар ва эркеклар нисбати 10-15:1) кўпроқ учрайди, аммо бу ёшдан ҳам кичик ёшда кузатилиши мумкин. Субклиник гипотиреоз аутоиммун тиреоидитнинг кенг тарқалган ҳолати бўлиб, аҳолида 6-17% ни ташкил қилади (Н.Г.Чилидзе, С.З.Глотин, 2022). Генетик мойиллик АИТ ривожланишидаги асосий омиллардан бири ҳисобланади. Замонавий тадқиқотлар шуни тасдиқламоқдаки, муайян генетик маркерлар мазкур касаллик пайдо бўлиши ва унинг кечишига сезиларли таъсир кўрсатиши мумкин. АИТ билан боғлиқ генетик омилларни ўрганиш патогенез механизмларини яхшироқ тушунишга, шунингдек, касалликни аниқроқ ташхислаш ва унинг кечишини башорат қилишнинг самарали усуллари ишлаб чиқишга ёрдам беради. IL-17Анинг қон томирлари ва юрак ҳужайраларига таъсир қилиб, яллиғланиш, қон ивиши ва тромб ҳосил бўлишига олиб келиши исботланган. PLOS ONE журналида чоп этилган тадқиқотда IL-17Анинг аутоиммун касалликлар патогенезидаги асосий воситачи сифатидаги роли баҳоланган. IL-17А эндотелий яллиғланишига ERK сигнал

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

йўли орқали ёрдам бериши тасдиқланган. ERK сигнал йўли IL-17A томонидан кўзгатишган эндотелий шикастланиши жараёнида муҳим рол ўйнайди (Xing X, Yang J, Yang X, Wei Y, Zhu L, Gao D, 2013). Тиреоид гормонларининг камайиши юрак ва қон-томир фаолиятига салбий таъсир кўрсатиши тўғрисида маълумотлар мавжуд. Адабиётларда юракнинг систолик ва диастолик функцияларининг бузилиши, тикланувчи эндотелиал дисфункция, периферик қон томир қаршилигининг ошиши, юракнинг минимал структур-геометрик ўзгаришлари, жумладан чап қоринча миокард массасининг қисман ошиши келтирилган (Здор В.В., Маркелова Е.В., Гельцер Б.И., 2016; Трошина Е.А., Дедов И.И., 2021; Tan Q, Chen M, Yang H, Guo Y, Zou X., 2024). АИТнинг носпецефик симптомлари туфайли, уни ўз вақтида аниқлаш айрим ҳолларда қийинлашади ва кўпинча, юрак-қон томир тизимида нафақат функционал, балки органик ўзгаришлар ҳам ривожланганидан сўнг ташхис қўйилади, бу эса беморни комплекс текширувдан ўтказишни (ЭКГ, ЭхоКГ, АҚБСМ) талаб қилади. Шу боис, тиреодологиядаги долзарб муаммолардан бири — эндотелиал дисфункция ривожланишини олдини олиш ва олдини олишга ёрдам берадиган энг информатив предикторларни аниқлаш, бу жиддий юрак-қон томир асоратларига олиб келади, шу билан бирга АИТ билан касалланган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва умр давомийлигини узайтиришга ёрдам беради.

Ўзбекистонда қалқонсимон без касалликларини эрта аниқлашга, янги даволаш усулларини жорий қилиш ва қўллашга эътибор қаратилмоқда (Исмоилов С.И., 2015, 2019). Ўзбек популяциясида HLA-B5 антигенининг аутоиммун тироидит ривожланишидаги ҳимоявий роли, шунингдек HLA-B22, CW1 ва A2-B22 антигенларининг HLA-белгилари ўрганилган (Қаюмова Н.Л., 2005). Бундан ташқари, витаминлар ва микроэлементларнинг аутоиммун тироидит ривожланишига таъсири ўрганилган (Ахмедова Ш.У., 2016; Нажмутдинова Д.К., Урунбаева Д.А., Садикова Н.Г., 2023). Республикамизда аутоиммун тиреоидитнинг патогенези иммун назорати механизмларининг бузилишлари ёки эндокрин безлар ҳужайраларининг тузилмасидаги аномалиялар билан боғлиқлигини аниқлаш борасида тадқиқотлар олиб борилган, бироқ АИТ билан касалланган беморларда эндотелиал дисфункциянинг клиник ва генетик маркерларини эрта диагностикада ахамияти етарлича ўрганилмаган.

Мавжуд адабиётларда АИТ билан касалланган беморларда гемодинамик ўзгаришларнинг биокимёвий ва генетик маркерларини ўрганишга бағишланган изланишлар етарли эмас. Йод танқислиги шароитида, айниқса, бизнинг минтақамизда, ушбу муаммони ўрганиш илмий ва амалий жиҳатдан зарурлигини тақозо этади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий ташкилотнинг илмий-тадқиқот ишлар режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг №011100158 «Ички касалликларни ташхислаш ва даволашни самарадорлигини оширишнинг янги усулларини ишлаб чиқиш. Профилактиканинг рационал йўллари» (2021-2024йй) мавзусидаги илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларда эндотелиал дисфункциянинг клиник ва генетик маркерларини эрта диагностикада ахамиятини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

АИТ билан касалланган беморларнинг клиник-анамнестик, гормонал ва инструментал маълумотларини таҳлил қилиш;

АИТ билан касалланган ўзбек миллатига мансуб беморларда 17A, 17F ва 23R интерлейкин генларининг полиморфизмини аниқлаш;

генетик, клиник ва лаборатор параметрлар ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш;

АИТ ва эндотелиал дисфункцияга эга бўлган беморларни юритиш тамойилларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Тошкент тиббиёт академиясининг 3-клиникасида АИТнинг турли босқичларида бўлган 113 нафар беморлар, назорат гуруҳи 94 нафар соғлом шахслар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида беморлар анамнези, объектив кўрик, гормонал тадқиқотлар: ТТГ, эркин Т4, ТПОга қарши антитаначалари; эндотелиал дисфункция маркерлари: Виллебранд омили, коагулограмма, С-реактив оқсил, липид спектри; генетик тадқиқотлар – интерлейкин 17A, 17F ва 23R генларининг полиморфизмини ПЗР-диагностика усули билан аниқлаш. Диагностиканинг инструментал усуллари: қалқонсимон без УТТ, ҚБ, ЭхоКГ.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларда эндотелиал дисфункциянинг клиник ва генетик маркерларини эрта диагностикада ахамиятини баҳолаш учун клиник-биокимёвий, гормонал, генетик, инструментал ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

биринчи марта ўзбек миллатига мансуб аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларда интерлейкин 17A, 17F ва 23R генларининг полиморфизмлари аниқланган. Шунингдек IL17A гени G197A полиморфизмининг таҳлилида гетерозигота GA, мутант AA генотиби ва мутант A аллели сезиларли даражада ошганлиги исботланган;

IL17A генининг G197A полиморфизми ва гемодинамик ўзгаришлар ўртасида боғлиқлик аниқланиб, ушбу генетик маркернинг аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларда эндотелиал дисфункциянинг ривожланишида муҳим роли асосланган;

аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларда эндотелиал дисфункциянинг кўрсаткичи - Виллебранд омили даражасининг сезиларли ўзгариши, яъни манифест гипотиреозда камайиши ва тиреотоксикозда ошиши тасдиқланган ҳолда, клиник босқичига кўра бу беморларда тиреоид гормонлар даражасини назорат қилиш зарурлиги асосланган;

аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларда гормонал ва генетик параметрлар ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ҳисобга олган ҳолда, гемодинамик ўзгаришларни эрта диагностика қилиш ва беморларни бошқариш тамойиллари илк бор ишлаб чиқилди.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:  
қалқонсимон без дисфункциясининг гормонал кўрсаткичлари аниқланган;  
ўзбек аёлларида АИТ билан боғлиқ IL17A генининг G197A полиморфизми аниқланган;

юрак-қон томир тизимининг таркибий ва функционал бузилишларини ривожланишининг олдини олиш учун касалликнинг босқичидан қатъи назар, АИТ бўлган беморларда эхокардиография, гормонал ва биокимёвий тадқиқотлар ўтказиш зарурлиги асосланган;

АИТ ривожланишининг генетик профилини баҳолаш учун прогностик параметрлари ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, ўтказилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-биокимёвий, гормонал, генетик, инструментал ва статистик тадқиқот усуллари асосида аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларда эндотелиал дисфункциянинг клиник ва генетик маркерларини эрта диагностикада аҳамиятини баҳолашнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса ва олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти патогенетик механизмлар, клиник ва генетик хусусиятлар, клиник ва генетик маълумотлар ўртасидаги боғлиқлик ва АИТ ривожланишининг башоратлаши ўрганилганлиги, беморларнинг клиник-анамнестик, гормонал ва инструментал маълумотлар базаси янгиланганлиги, ўзбек миллатига мансуб беморларда интерлейкин 17A, интерлейкин 17F ва интерлейкин 23R генларининг полиморфизми аниқланганлиги, генетик ва клиник-лаборатория параметрлари ўртасидаги боғлиқлик аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти диагностика ва АИТни бошқариш ёндашувлари такомиллаштирилганлиги, юрак-қон томир асоратларининг олдини олиш ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берганлиги, бирламчи бўғин шифокорлари, шу жумладан эндокринологлар, терапевтлар ва кардиологлар учун АИТ билан эндотелиал дисфункцияни диагностика қилиш усуллари тавсия этилганлиги, АИТ ривожланишининг прогностик параметрлари ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларнинг эндотелиал дисфункциясининг клиник ва генетик хусусиятлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

*биринчи илмий янгилик:* биринчи марта ўзбек миллатига мансуб аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларда интерлейкин 17A, 17F ва 23R генларининг полиморфизмлари, шунингдек IL17A генининг G197A полиморфизми таҳлили асосида гетерозигота GA, мутант AA генотипи ва мутант А аллели сезиларли даражада ошганлиги исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт

кенагши томонидан 2023 йил 23 ноябрда 11-23/187-т-сон билан тасдиқланган «Аутоиммун тиреоидит ривожланишининг молекуляр-генетик текширув усуллари» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент шаҳар Юнусобод тумани 50-оилавий поликлиника бўйича 13.02.2024 йилдаги 121-сон ҳамда Тошкент шаҳар Яккасарой тумани 59-оилавий поликлиника бўйича 14.02.2024 йилдаги 34-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 августдаги 5-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* IL17A генининг G197A полиморфизми салбий генотипик вариантлари аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларда сезиларли даражада кенг тарқалган. IL17A генининг G197A полиморфизми учраши тақсимотини таҳлил қилиш кўрсаткичлари AA мутант генотипининг пайдо бўлиши АИТ босқичига боғлиқ эмаслигини кўрсатди. Ушбу локуснинг салбий генотипларини аниқлаш бу усулдан АИТнинг эрта прогностик белгиси сифатида фойдаланиш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* стационар шароитда мазкур касалликни даволашга сарфланадиган 78,6% бюджет маблағлари аутоиммун тиреоидит касаллигини эрта аниқлаш ва унинг юрак-қон томир касалликлари асоратларини ва ногиронликни олдини олиш, меҳнат қобилиятини тиклаш ва ҳаёт сифатини яхшилаш натижасида иқтисод қилинади;

*иккинчи илмий янгилик:* IL17A генининг G197A полиморфизми ва гемодинамик ўзгаришлар ўртасида боғлиқлик аниқланиб, аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларда эндотелиал дисфункциянинг ривожланишида ушбу генетик маркернинг муҳим роли асосланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 23 ноябрда 11-23/187-т-сон билан тасдиқланган «Аутоиммун тиреоидит ривожланишининг молекуляр-генетик текширув усуллари» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент шаҳар Юнусобод тумани 50-оилавий поликлиника бўйича 13.02.2024 йилдаги 121-сон ҳамда Тошкент шаҳар Яккасарой тумани 59-оилавий поликлиника бўйича 14.02.2024 йилдаги 34-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 августдаги 5-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* IL17A генининг G197A полиморфизми салбий генотипик вариантлари аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларда сезиларли даражада кенг тарқалган. IL17A генининг G197A полиморфизми учраши тақсимотини таҳлил қилиш кўрсаткичлари AA мутант генотипининг пайдо бўлиши АИТ босқичига боғлиқ эмаслигини кўрсатди. Ушбу локуснинг салбий генотипларини аниқлаш бу усулдан АИТнинг эрта прогностик белгиси сифатида фойдаланиш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* стационар шароитда мазкур касалликни даволашга сарфланадиган 78,6% бюджет маблағлари аутоиммун тиреоидит касаллигини эрта аниқлаш ва унинг юрак-қон томир касалликлари асоратларини ва ногиронликни олдини олиш, меҳнат қобилиятини тиклаш ва ҳаёт сифатини яхшилаш натижасида иқтисод қилинади;

*учинчи илмий янгилик:* аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларда эндотелиал дисфункциянинг кўрсаткичи - Виллебранд омили даражасининг сезиларли ўзгариши, яъни манифест гипотиреозда камайиши ва тиреотоксикозда ошиши тасдиқланган ҳолда, клиник босқичига қараб бу беморларда тиреоид гормонлар даражасини назорат қилиш зарурлиги асосланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенағши томонидан 2023 йил 23 ноябрда 11-23/187-т-сон билан тасдиқланган «Аутоиммун тиреоидит ривожланишининг молекуляр-генетик текширув усуллари» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент шаҳар Юнусобод тумани 50-оилавий поликлиника бўйича 13.02.2024 йилдаги 121-сон ҳамда Тошкент шаҳар Яккасарой тумани 59-оилавий поликлиника бўйича 14.02.2024 йилдаги 34-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 августдаги 5-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* IL17A генининг G197A полиморфизми салбий генотипик вариантлари аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларда сезиларли даражада кенг тарқалган. IL17A генининг G197A полиморфизми учраши тақсмотини таҳлил қилиш кўрсаткичлари AA мутант генотипининг пайдо бўлиши АИТ босқичига боғлиқ эмаслигини кўрсатди. Ушбу локуснинг салбий генотипларини аниқлаш бу усулдан АИТнинг эрта прогностик белгиси сифатида фойдаланиш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* стационар шароитда мазкур касалликни даволашга сарфланадиган 78,6% бюджет маблағлари аутоиммун тиреоидит касаллигини эрта аниқлаш ва унинг юрак-қон томир касалликлари асоратларини ва ногиронликни олдини олиш, меҳнат қобилиятини тиклаш ва ҳаёт сифатини яхшилаш натижасида иқтисод қилинади;

*тўртинчи илмий янгилик:* аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларда, эндотелиал дисфункция ва юрак-қон томир асоратлари хавфини ҳисобга олган ҳолда, гормонал ва генетик параметрлар ўртасидаги ўзаро боғлиқлик асосида гемодинамик ўзгаришларни эрта диагностика қилиш ва беморларни бошқариш тамойиллари илк бор ишлаб чиқилганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенағши томонидан 2023 йил 23 ноябрда 11-23/187-т-сон билан тасдиқланган «Аутоиммун тиреоидит ривожланишининг молекуляр-генетик текширув усуллари» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент шаҳар Юнусобод тумани 50-оилавий поликлиника бўйича 13.02.2024 йилдаги 121-сон ҳамда Тошкент шаҳар Яккасарой тумани 59-оилавий поликлиника бўйича 14.02.2024 йилдаги 34-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 26 августдаги 5-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* IL17A генининг G197A полиморфизми салбий генотипик вариантлари аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларда сезиларли даражада кенг тарқалган IL17A генининг G197A полиморфизми учраши тақсмотини таҳлил қилиш кўрсаткичлари AA мутант генотипининг пайдо бўлиши АИТ босқичига боғлиқ эмаслигини кўрсатди. Ушбу локуснинг салбий генотипларини аниқлаш бу усулдан АИТнинг эрта прогностик белгиси

сифатида фойдаланиш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* стационар шароитда мазкур касалликни даволашга сарфланадиган 78,6% бюджет маблағлари аутоиммун тиреоидит касаллигини эрта аниқлаш ва унинг юрак-қон томир касалликлари асоратларини ва ногиронликни олдини олиш, меҳнат қобилиятини тиклаш ва ҳаёт сифатини яхшилаш натижасида иқтисод қилинади.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро илмий-амалий конференцияларда муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий иш чоп этилган, улардан 4 таси мақола кўринишида, жумладан Ўзбекистон Республикасининг Олий аттестация комиссияси томонидан тавсия этилган 3 та республика ва 1та хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, тўрт боб, хулоса, амалий тавсиялар ва адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 108 бет.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида олиб борилган тадқиқотнинг долзарблиги асосланиб, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари белгилаб берилади, объект ва предмет тавсифланади, тадқиқотнинг республика илм-фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилади, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Адабиётлар шарҳи**» деб номланган биринчи бобида ўрганилаётган муаммонинг замонавий ҳолатига доир маҳаллий ва хорижий муаллифларнинг илмий тадқиқотлари натижалари келтирилган, АИТнинг таснифи ва диагностика мезонлари, АИТнинг дунёдаги тарқалиши, АИТда эндотелиал дисфункция ривожланиш сабаблари, юрак-қон томир тизими билан боғлиқ асоратлар тавсифланган.

Диссертациянинг иккинчи боби — «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**»да тадқиқ этилган гуруҳларнинг клиник хусусиятлари, қўлланган лаборатор-гормонал ва генетик тадқиқот усуллари келтирилган.

2020 йилдан 2023 йилгача Тошкент тиббиёт академиясининг 3-клиникасида АИТ билан касалланган 113 беморнинг комплекс клиник-лаборатория текширувлари ўтказилган. Беморлар ушбу тадқиқотга киритиш ва чиқариш мезонлари асосида танлаб олинган. Хусусан, асосий гуруҳни ташкил этган 113 бемор ва назорат гуруҳини ташкил этган 94 соғлом шахсларда генетик тадқиқот ўтказилган. Барча беморларда текширув давомида анамнез, лаборатория ҳамда инструментал тадқиқотлар натижалари батафсил йиғилган. АИТ диагностикаси клиник тавсиялар асосида амалга оширилди.

Барча текширувлар асосий ва назорат гуруҳларида 18 ёшдан катта шахсларда беморнинг розилиги асосида ўтказилган. Тадқиқотга киритиш мезонлари турли босқичлардаги АИТ ташхиси тасдиқланган беморлар эди. Тадқиқотдан чиқариш мезонлари бошқа аутоиммун касалликлар, оғир соматик касалликлар, шунингдек, сурункали инфекциянинг кучайиши, 18 ёшдан кичик шахслар, ҳомиладорлик ва постгравидар давр, шунингдек, онкологик касалликларга эга беморлар эди. Қалқонсимон безнинг функционал фаолияти тиреотроп гормон, эркин тироксин ва тиреопероксидазага қарши антитаналар даражасига қараб баҳоланган.

Қонда ТТГ, эркин Т4 ва АТ-ТПО миқдорини аниқлаш Тошкент тиббиёт академиясининг 3-клиника лабораториясида Mindray (Хитой) автоанализаторида "Human" (Германия) фирмаси реактивлари қўлланган ҳолда иммунофермент усули орқали ўтказилган. Қон ивиш тизимининг ҳолати қуйидаги мезонлар асосида баҳоланган: АЧТВ Caenet усули бўйича, ПТИ Квик усули бўйича, плазмадаги фибриноген концентрацияси Рутберг усули бўйича, МНО Квик усули бўйича, қоннинг ивиши Сухарев усули бўйича. Шунингдек, С-реактив оксил миқдорий усулда, Виллебранд омили иммунхемилюминесцент усулида текширилган. Қондаги липид спектрни баҳолаш усуллари УХ, ЮЗЛП, ПЗЛП, ЎПЗЛП, атерогенлик коэффициенти ва триглицеридлар миқдори аниқланган. Барча ўлчовлар Mindray (Хитой) автоанализаторида "Human" (Германия) фирмаси реактивлари ёрдамида ферментатив усулда ўтказилган.

Инструментал текширув усуллари қўлланилган, хусусан, барча АИТ билан касалланган беморларга ва назорат гуруҳидаги ихтиёрий қатнашувчиларда қалқонсимон безнинг ультратовуш текшируви, кардиогемодинамик кўрсаткичларни ўлчаш учун «PHILIPS Affinity 70G» (Нидерландия) аппаратида эхокардиография амалга оширилган. Артериал босим (мм с.у.) эса Коротков усулига мувофиқ тинч ҳолатда ўтирган ҳолда тонометр ёрдамида ўлчанган.

Интерлейкин 17А, интерлейкин 17F ва интерлейкин 23R генларининг полиморфизм мутацияларини тадқиқ этиш 113 та АИТ билан касалланган беморларнинг қони намунасида ва 94 та соғлом шахсларнинг қон намунасини РСНПМЦГ МЗ РУз тиббий генетика лабораториясида ўтказилган. Қондан ДНК ажратиш «РИБО-преп» реагентлар тўплами (ООО «ИнтерЛабСервис») ёрдамида амалга оширилган. Ушбу тўплам клиник материалдан умумий РНК/ДНК ажратиш ва кейинчалик уни реверс транскрипция ва полимераз занжир реакцияси усули орқали таҳлил қилиш учун мўлжалланган. ДНК ажратиш усули кремний сорбентида ДНКни марказдан қочма пробиркада фаоллаштиришга асосланган. Интерлейкин 17А, интерлейкин 17F ва интерлейкин 23R генлари учун молекуляр маркерларни аниқлаш стандарт полимераз занжирли реакция усули орқали CG-1-96 «CorbettResearch» (Австралия) ва 2720 «AppliedBiosystems» (АҚШ) ишлаб чиқарувчи кўрсатмаларига мувофиқ тест тизимларидан фойдаланган ҳолда ўтказилган.

Диссертациянинг учинчи боби «**Шахсий тадқиқотлар натижалари**»да ўзбек миллатига мансуб 18 дан 60 ёшгача бўлган аёллар орасида АИТнинг

тарқалиши, юрак-қон томир асоратлари, жумладан эндотелиал дисфункциянинг ривожланишига олиб келувчи хавф омиллари таҳлил қилинган.

Бизнинг тадқиқотимизга кўра, манифест гипотиреоз билан касалланган беморларда ҳолсизлик (100%), чарчоқ (80%), тери қуруқлиги (93,3%), кўз қовоқлари ва юзда шиш (86,7%) кузатишган. Юракда оғриқ эса эутиреоз босқичидаги беморларнинг 9,2% да, субклиник гипотиреозда 20% да, манифест гипотиреозда 80% да ва гипертиреоз билан касалланганлар орасида 87,5% да кузатишган.

Қалқонсимон без гормонал ҳолатини баҳолаш учун биз ТТГ, эркин Т4 ва АТ-ТПО миқдорини ўлчадик. Олинган натижаларга кўра, беморлар турли функционал фаолиятга эга бўлган 4 гуруҳга бўлинди.

### 1-жадвал

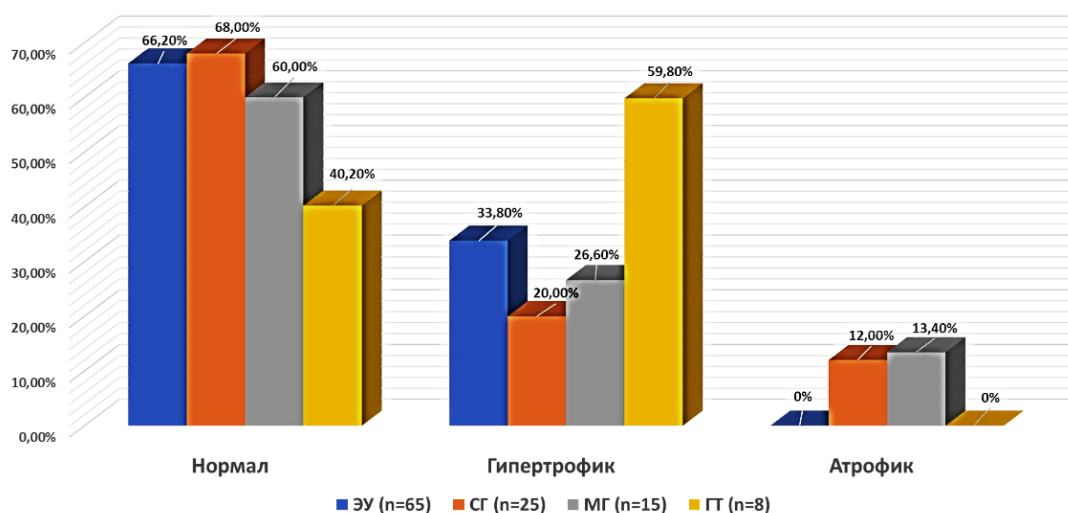
#### Қалқонсимон безнинг гормонал фаоллияти кўрсаткичлари ва АТ-ТПО миқдори

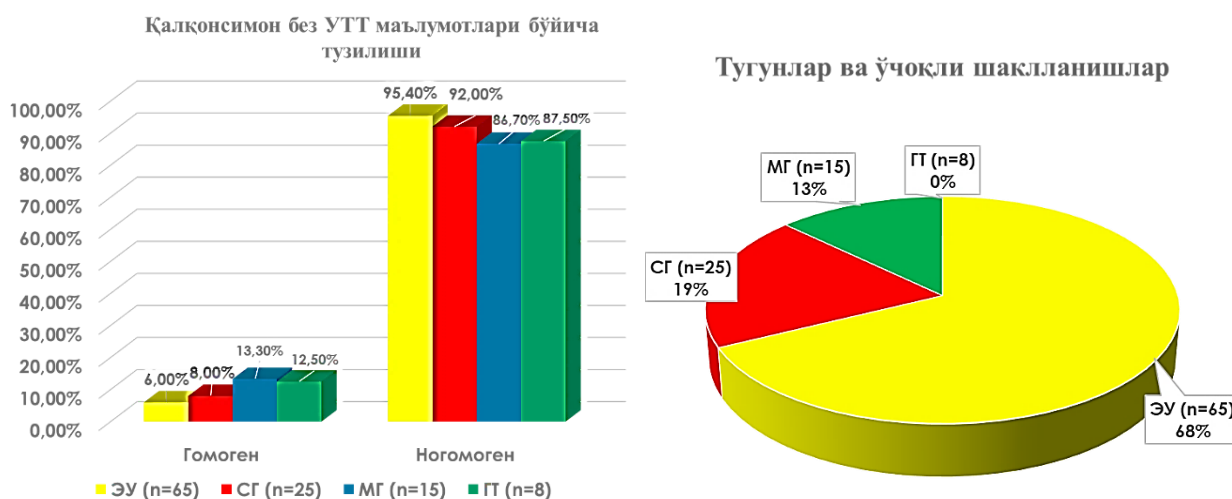
	НГ (n=94)	ЭУ (n=65)	СГ (n=25)	МГ (n=15)	ГТ (n=8)
ТТГ, мкМЕ/мл	1,51±0,79	2,47±0,67	6,09±0,30*	19,52±3,55*	0,16±0,08*
Эркин Т4, пмоль/л	13,78±3,2	14,65±2,13	13,81±2,25	5,88±2,42*	26,65±2,32*
АТ-ТПО, ЕД/мл	16,8±7,1	512,73±57,5*	716,82±103,24*	467,80±64,9*	501,98±144,65*

Изоҳ: \* — назорат гуруҳининг кўрсаткичлари билан солиштирилганда фарқларнинг ишончлилиги ( $p < 0,05$ ) баҳоланган.

Манифест гипотиреозда гипофизар-тироид тизимидаги бузилишлар ТТГ даражаси 19,52±3,55 мкМЕ/мл, эркин Т4 5,88±2,42 пмоль/л, шунингдек АТ-ТПО даражаси 467,80 ± 64,9 ЕД/млга кўтарилиши билан характерланади. Субклиник гипотиреозда эса ТТГ даражаси 6,09±0,30 мкМЕ/мл, эркин Т4 13,81±2,25 пмоль/л, АТ-ТПО 716,82 ± 103,24 ЕД/мл ташкил этган, эутиреоз босқичида эса ТТГ даражаси 2,47±0,67 мкМЕ/мл, эркин Т4 14,65±2,13 пмоль/л, АТ-ТПО 512,73 ± 57,5 ЕД/мл бўлган.

#### Аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларда қалқонсимон без шаклининг хусусиятлари





**1-расм. УЗИ маълумотлари**

УЗИ маълумотларига кўра, АИТ билан касалланган беморларда қалқонсимон без паренхимасининг эхогенлигида диффуз бузилишлар, аралаш ва пасайган турлар кўпроқ учраган. АИТ билан касалланган беморларнинг кўпчилигида эхоструктуранинг бир хил эмаслиги кузатилган. Шунингдек, безнинг атрофик шакли асосан АИТнинг манифест гипотиреоз босқичидаги беморларида рўйхатга олинган.

АИТ билан касалланган беморларда эхокардиография маълумотлари таҳлили қуйидаги жадвалда келтирилган.

**2-жадвал**

**АИТ билан касалланган беморларда ЭхоКГ кўрсаткичлари**

	НГ (n=94)	ЭУ (n=65)	СГ (n=25)	МГ (n=15)	ГТ (n=8)
ҚАТҚД, (см)	0,80 ± 0,11	0,87 ± 0,21	0,94 ± 0,16*	1,03 ± 0,15*	0,90 ± 0,12*
ЧҚОДҚД, (см)	0,84 ± 0,12	0,89 ± 0,17	0,91 ± 0,16*	1,02 ± 0,14*^	0,89 ± 0,06
СДЎ (см)	4,76 ± 0,35	4,74 ± 0,44	4,69 ± 0,42*	5,01 ± 0,63*	4,72 ± 0,44
ССЎ (см)	3,08 ± 0,25	3,12 ± 0,32	3,14 ± 0,33*	3,49 ± 0,54*^	3,21 ± 0,30
ОФ (%)	68,5 ± 3,9	63,8 ± 5,6*^	59,8 ± 5,3*	53,7 ± 7,0*^	67,85 ± 4,13
ЧҚММ (г)	147,7 ± 38,5	164,8 ± 61,0	175,8±59,6*	228,9 ± 76,1*^	130,14±47,81

Изоҳ: \* — назорат гуруҳининг кўрсаткичлари билан солиштирилганда фарқларнинг ишончилиги ( $p < 0,05$ ) баҳоланган; ^ — қалқонсимон без фаолиятининг турли ҳолатларига эга беморлар гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқлар мавжуд ( $p < 0,05$ ).

ЭхоКГ маълумотларига кўра, субклиник гипотиреозда ( $175,8 \pm 59,6$ ) ва манифест гипотиреозда ( $228,9 \pm 76,1$ ) чап қоринча миокарди массасининг ошишини кўрсатди, шунингдек, субклиник гипотиреозда отиш фракциясининг 15,4% га ва манифест гипотиреозда 25,2% га пасайиши қайд этилган.

Тадқиқот давомида аутоиммун тиреоидитнинг турли клиник босқичлари ва назорат гуруҳидаги беморларда артериал қон босим кўрсаткичларини тақсимладик.

Натижалар шуни кўрсатадики, АИТ билан касалланган беморлар, айниқса субклиник ва манифест гипотиреоз босқичларида, артериал қон босимнинг юқори хавфига эга бўлиб, уларни диққат билан кузатиб боришни талаб қилади.

### 3-жадвал

#### АИТ билан касалланган беморларда АҚБни баҳолаш

	НГ (n=94)	ЭУ (n=65)	СГ (n=25)	МГ (n=15)	ГТ (n=8)
Артериал гипотония	0	12 (18,4%)	4 (16,0%)	2 (13,3%)	1 (12,5%)
Оптимал АҚБ	81 (86,2%)	37 (56,9%)	7 (28,0%)	5 (33,4%)	6 (75,0%)
Нормал АҚБ	11 (11,7%)	14 (21,6%)	8 (32,0%)	4 (26,7%)	1 (12,5%)
Юқори нормал АҚБ	2 (2,1%)	2 (3,1%)	5 (20,0%)	2 (13,3%)	0
АГ 1-даража	0	0	1 (4,0%)	2 (13,3%)	0

Изоҳ: ЖССТ бўйича тасниф.

Маълумки, эндотелий ҳолатини липид спектри, Виллебранд омили (ВО), коагулограмма ва С-реактив оқсил (СРО) кўрсаткичлари орқали баҳолаш мумкин.

Куйидаги жадвалда АИТ билан касалланган беморлар ва назорат гуруҳи шахсларининг қондаги липид спектри бўйича тадқиқот натижалари кўрсатилган.

### 4-жадвал

#### АИТ билан касалланган беморларда липид спектрни баҳолаш

	НГ (n=94)	ЭУ (n=65)	СГ (n=25)	МГ (n=15)	ГТ (n=8)
УХ (ммоль/л)	4,81±0,38	5,22±0,97*	5,87±1,38*	6,42±1,16*	4,58±0,67
ТГ (ммоль/л)	1,08±0,48	1,23±0,38	1,42±0,81*	1,64±0,35*	1,19±0,29
ЮЗЛП (ммоль/л)	1,66±0,38	1,37±0,28	1,14±0,31*	1,17±0,56*	1,88±0,23
ПЗЛП (ммоль/л)	2,58±0,41	3,20±0,99*	4,09±1,20*	4,21±1,35*	2,81±0,46
ЎПЗЛП (ммоль/л)	0,48±0,22	0,56±0,18*	0,80±0,29*	0,62±0,22*	0,55±0,19
АК (нис.бирлик)	2,10±0,89	3,02±0,13*	4,31±1,61*	3,94±2,07*	2,72±0,36

Изоҳ: \* — назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан статистик аҳамиятли фарқлар ( $p < 0,05$ ).

Назорат гуруҳи билан солиштирганда, АИТ билан касалланган беморларда эутиреоз, субклиник ва манифест гипотиреоз босқичларида УХ даражасининг статистик жиҳатдан ишончли ошиши аниқланган ( $p < 0,05$ ). ТГ концентрациясида ҳам ўхшаш динамика кузатилди. Хусусан, контроль гуруҳ билан солиштирганда, эутиреоз ва гипертиреоз босқичларидаги АИТ билан касалланган беморларда триглицеридлар даражаси ишончсиз ошган ( $p > 0,05$ ), лекин субклиник ва манифест даврларда триглицеридлар даражасининг ишончли ошиши қайд этилди ( $p < 0,05$ ). ЮЗЛП даражасини таҳлил қилишда, субклиник ва манифест даврларда қонда бу антиатероген фракцияси концентрацияси контроль гуруҳга нисбатан ишончли равишда паст бўлган ( $p < 0,05$ ). Эутиреоз ва гипертиреоз босқичларида ЮЗЛП даражаси статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлмаган ( $p > 0,05$ ). ПЗЛП, ЎПЗЛП ва атероген коэффициенти АИТ билан касалланган гуруҳларда гипертиреоздан ташқари барча клиник вариантларда ишончли равишда ошган. Демак, қалқонсимон без фаолиятининг пасайиши билан бирга липид спектрда аҳамиятли ўзгаришлар кузатилади, бу эса АИТ билан касалланган беморларда атеросклероз ривожланишини кўрсатади.

Гемостаз ҳолати АИТ билан касалланган беморларда касалликнинг турли клиник босқичларида ва назорат гуруҳида коагулограмма кўрсаткичлари орқали баҳоланган.

## 5-жадвал

### АИТ билан касалланган беморларда коагулограмма кўрсаткичлари

	НГ (n=94)	ЭУ (n=65)	СГ (n=25)	МГ (n=15)	ГТ (n=8)
Фибриноген, г/л	2,36±0,56	4,18±0,23*	4,21±0,11*	4,16±0,14*	3,82±0,62*
ХНМ	1,09±0,12	1,01±0,17	1,13±0,22	1,11±0,24	1,02±0,24
ФҚТВ, сек	29,13±4,02	29,10±5,21	28,02±4,72	28,3±3,91	27,74±3,66
ПТИ, %	86,24±13,41	91,22±14,62	94,31±15,32	94,46±13,52	89,42±9,15

Изоҳ: \* — назорат гуруҳининг кўрсаткичлари билан солиштирилганда фарқларнинг ишончлилиги ( $p < 0,05$ ) баҳоланган.

Фибриноген коагуляция тизимининг муҳим компоненти бўлиб, фибрин тўплами ҳосил бўлишида иштирок этади. Назорат гуруҳида фибриноген даражаси  $2,36 \pm 0,56$  г/л ни ташкил қилган. Эутиреоз босқичидаги беморларда унинг даражаси  $4,18 \pm 0,23$  г/л га сезиларли ошган. Субклиник гипотиреоз босқичида фибриноген даражасининг янада ошиб,  $4,21 \pm 0,11$  г/л га етгани кузатилган, бу назорат гуруҳига нисбатан ишончли фарқни кўрсатган ( $p < 0,05$ ). Манифест гипотиреоз босқичида эса фибриноген даражаси  $4,16 \pm 0,14$  г/л бўлган, бу ҳам назорат гуруҳи билан ишончли фарқ қилади ( $p < 0,05$ ). Гипертиреоз босқичида фибриноген даражаси бироз пасайиб,  $3,82 \pm 0,62$  г/л га етган, аммо бу кўрсаткич ҳам назорат гуруҳидан юқори бўлган.

Фибриноген даражасининг АИТнинг барча босқичларида ошиши сурункали яллиғланиш жараёнини кўрсатиши мумкин, чунки фибриноген ўтқир фаза оқсилларидан бири ҳисобланади. Фибриноген даражасининг ошиши тромб ҳосил бўлиш хавфининг ошириш билан боғлиқ, бу эса АИТ билан касалланган беморларда яқиндан кузатиш ва даволашни талаб қилади.

Коагулограмма маълумотларининг таҳлили шуни кўрсатадики, аутоиммун тиреодит билан касалланган беморларда коагуляция кўрсаткичлари касалликнинг клиник босқичларига қараб сезиларли ўзгарган. Энг яққол ўзгариш фибриноген даражасининг барча АИТ босқичларида ошиши бўлиб, бу коагуляция фаоллигининг кучайишини кўрсатган. ХНМ, ФҚТВ ва ПТИ кўрсаткичлари ҳам ўзгаришларни намоён қилган, лекин улар ҳали ҳам норманинг меъёрлари ичида қолади, бу эса гиперкоагуляцион ҳолатларнинг ривожланишини олдини олиш учун компенсация механизмларининг мавжудлигидан далолат беради.

Фибриноген даражасининг ошиши аутоиммун тиреодитга хос бўлган яллиғланиш жараёнлари билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бу СРО даражасининг ошиши билан ҳам тасдиқланади, у АИТ босқичлари ва фибриноген даражаси билан корреляция қилади. Келгусидаги тадқиқотларда АИТ билан касалланган беморларда коагулограмма кўрсаткичлари ва яллиғланиш маркерлари ўртасидаги боғлиқликни батафсил ўрганиш мақсадга мувофиқдир, бу касалликни аниқлаш ва даволаш бўйича янги ёндашувларни ишлаб чиқишга ёрдам беради.

## АИТ билан касалланган беморларда СРОни баҳолаш

	НГ (n=94)	ЭУ (n=65)	СГ (n=25)	МГ (n=15)	ГТ (n=8)
СРО, мг/л	3,36±0,56	5,34±0,75*	6,29±1,12*	7,95±1,05*	5,14±0,66*

Изоҳ: \* — назорат гуруҳининг кўрсаткичлари билан солиштирилганда фарқларнинг ишончилиги ( $p < 0,05$ ) баҳоланган.

Жадвалда келтирилган натижалар АИТ билан касалланган беморларда СРО даражасининг назорат гуруҳига нисбатан ишончли даражада ошганини кўрсатмоқда, бу эса ушбу касалликдаги муҳим яллиғланиш жараёнини ифодалайди. Маълумотларнинг таҳлилига кўра, СРО даражаси АИТ клиник босқичига боғлиқ равишда ўзгариб туради, бу эса касалликнинг турли босқичларида яллиғланиш жараёнининг фаоллиги турлича эканлигини кўрсатган.

Эутиреоз босқичидаги беморлар СРО даражаси  $5,34 \pm 0,75$  мг/л ( $OR=0,129$ ;  $95\% CI: 0,07-0,24$ ;  $p < 0,05$ ) ни ташкил этган, бу кўрсаткич назорат гуруҳига ( $3,36 \pm 0,56$ ) нисбатан сезиларли даражада юқори бўлган. Бу ҳолат, ҳатто қалқонсимон без нормал функциясида ҳам яширин яллиғланиш жараёни мавжудлигини кўрсатган. СРО даражасининг ошиши АИТнинг бошланғич босқичларига хос бўлган иммун реакциялар билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Субклиник гипотиреоз босқичида СРО даражаси  $6,29 \pm 1,12$  мг/л ( $OR=0,037$ ;  $95\% CI: 0,009-0,15$ ;  $p < 0,05$ ) ни ташкил этган, бу ҳам назорат гуруҳи билан солиштирилганда ишончли фарқни кўрсатган. Бу қалқонсимон без фаолиятининг ёмонлашуви билан боғлиқ бўлган яллиғланиш жараёнининг авж олаётганини кўрсатган.

Энг юқори СРО даражалари манифест гипотиреоз босқичидаги беморларда қайд этилган —  $7,95 \pm 1,05$  мг/л ( $OR=0,009$ ;  $95\% CI: 0,0009-0,085$ ;  $p < 0,05$ ). Бу кўрсаткичнинг назорат гуруҳи билан солиштирилганда сезиларли даражада ошганлигини, бу эса қалқонсимон без гормонлари етишмовчилиги билан боғлиқ яллиғланиш мавжудлигини англатган. Маълумотлар шуни кўрсатадики, манифест гипотиреоз барча ўрганилган АИТ босқичлари орасида энг фаол яллиғланиш жараёни билан кечган.

Гипертиреоз гуруҳида СРО даражаси  $5,14 \pm 0,66$  мг/л ( $OR=0,162$ ;  $95\% CI: 0,05-0,52$ ;  $p < 0,05$ ) ни ташкил этган. Бу ҳолат яллиғланиш жараёнининг мавжудлигини кўрсатади, бу эса қалқонсимон безга таъсир этувчи аутоиммун фаолият билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Шу тариқа, тадқиқот натижалари аутоиммун тиреоидитда яллиғланиш жараёнларининг патогенезини чуқурроқ ўрганиш зарурлигини ва яллиғланишни камайтириш ҳамда беморлар учун клиник натижаларни яхшилашга қаратилган янги терапевтик стратегияларни ишлаб чиқиш муҳимлигини кўрсатади.

Қуйидаги жадвалда АИТнинг турли босқичлари ва назорат гуруҳидаги беморларда Виллебранд омили даражалари ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

## АИТнинг турли босқичларида ВО даражасини баҳолаш

	НГ (n=94)	ЭУ (n=65)	СГ (n=25)	МГ (n=15)	ГТ (n=8)
ВО (%)	106,74±24,85	105,40±23,44	93,75±26,80	40,38±7,09*	172,11±15,94*

Изоҳ: \* — назорат гуруҳининг кўрсаткичлари билан солиштирилганда фарқларнинг ишончилиги ( $p < 0,05$ ) баҳоланган.

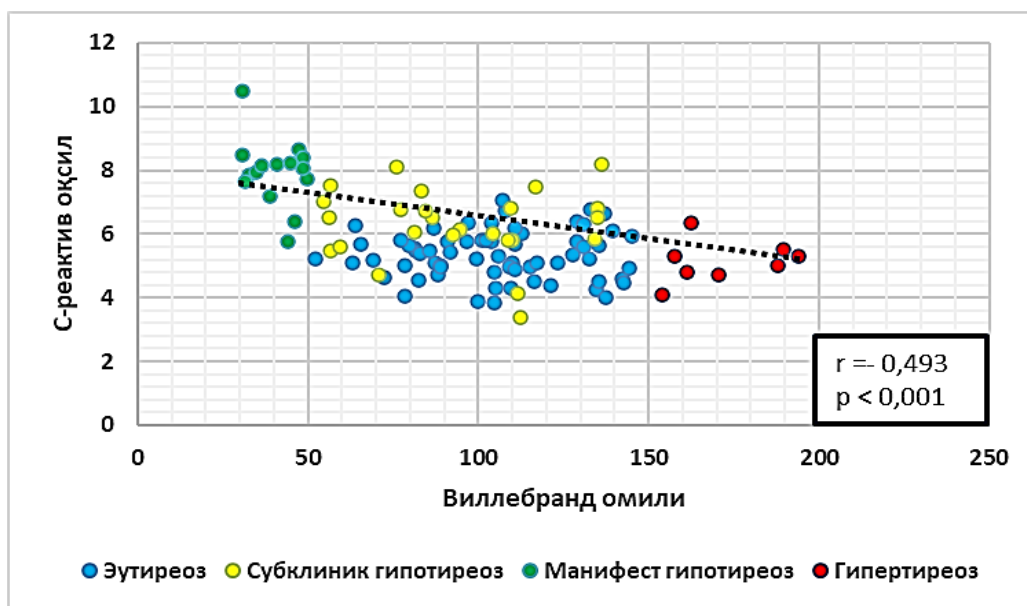
Олинган маълумотларга кўра, ВО даражаси эутиреоз босқичидаги беморларда 105,40±23,44% (OR=1,094; 95% CI: 0,63-1,89;  $p=0,75$ ) ни ташкил этади, бу назорат гуруҳидаги кўрсаткичлар 106,74±24,85% билан деярли бир хилдир. Бу қалқонсимон безнинг нормал фаолиятида ВО даражаси барқарор қолиши ва нормал доираларда бўлишини кўрсатаган. Эутиреоз ҳолати гемостазда клиник аҳамиятга эга ўзгаришларнинг йўқлиги билан тавсифланган, бу ўртача қийматлар ва стандарт оғишлар назорат гуруҳи билан ўхшашлиги орқали тасдиқланган. Субклиник гипотиреоз босқичида текширилган гуруҳда ВО даражаси 93,75±26,80% (OR=1,96; 95% CI: 0,88-4,35;  $p=0,08$ ) гача пасайгани кузатилган. Бу пасайиш назорат гуруҳи ва эутиреоз гуруҳи билан солиштирилганда статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас. Манифест гипотиреоз гуруҳида эса ВО кўрсаткичининг сезиларли даражада 40,38±7,09% (OR = 47,6; 95% CI: 14,57-154,78;  $p < 0,05$ ) га пасайиши билан қон ивиши тизимида жиддий бузилишларни кўрсатган. Бу пасайиш барча текширилган гуруҳлар орасида энг катта бўлиб, назорат гуруҳи ва бошқа АИТ босқичлари билан статистик жиҳатдан ишончли фарқ қилган. Манифест гипотиреоз беморларда ВО секрециясининг етишмовчилиги ва гемостаз тизимидаги бошқа ўзгаришлар сабабли қон кетиш хавфи юқори бўлиши мумкин. Бу ҳолат ушбу беморларда тиреоид гормонларини фаол даволаш ва назорат қилиш ва даволаш зарурлигини таъкидлайди. Гипертиреозда ВО даражасининг 172,11±15,94% (OR = 0,09; 95% CI: 0,03-0,29;  $p < 0,05$ ) гача кескин ошиши кузатилган. Бу ошиш назорат гуруҳи ва барча бошқа АИТ босқичлари билан солиштирилганда статистик жиҳатдан ишончлидир. Гипертиреоз кўзгалган метаболик фаоллик ва яллиғланиш жараёнлари билан тавсифланади, бу ВО эндотелиал хужайралар томонидан секрециясини рағбатлантиради. Гипертиреоз босқичида беморлар гиперкоагуляцион ҳолат сабабли тромбоземболик асоратларга мойил бўлиб, антикоагулянт терапияни диққат билан кузатиш ва зарурат туғилганда уни тузатишни талаб қилади.

Шу тариқа, СРО ва ВО даражасининг ошиши АИТда эндотелиал дисфункцияси бўлган беморларни бошқаришда клиник амалиётда муҳим диагностик ва прогностик маркер сифатида хизмат қилиши мумкин. Ушбу тадқиқот эндокринология ва аутоиммун касалликлар соҳасидаги келгусидаги илмий изланишлар учун янги истиқболларни очиб, беморлар ҳаёти сифати ва даволаш самарадорлигини оширишга қаратилган.

**Эндотелиал дисфункция кўрсаткичлари ва АИТнинг функционал фаоллик кўрсаткичлари ўртасида корреляцион таҳлил.**

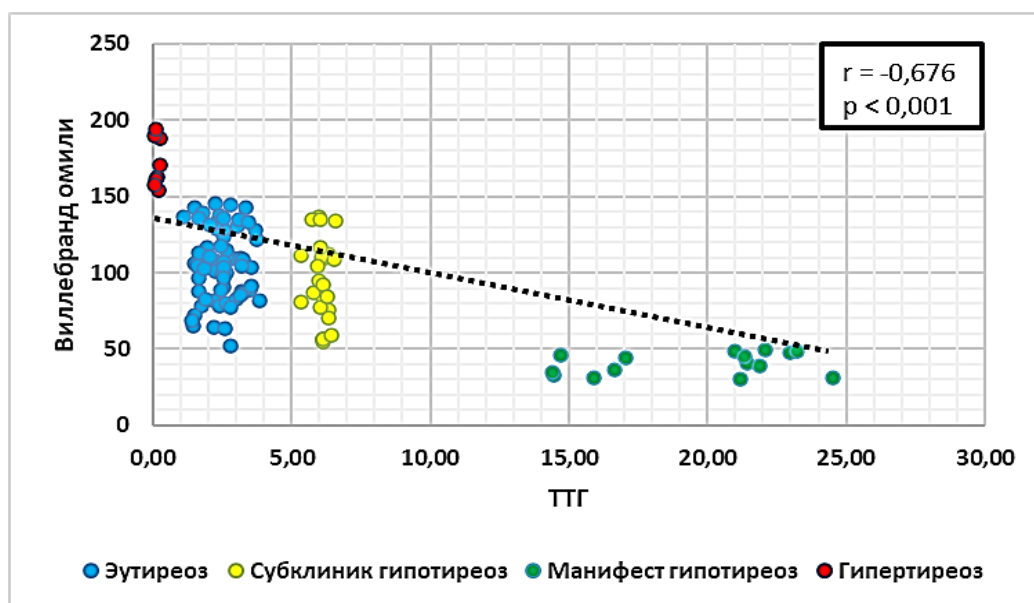
Қуйидаги расмда (2-расм) АИТнинг турли босқичларидаги беморларда СРО ва Виллебранд омили даражалари ўртасидаги ўзаро боғлиқлик

келтирилган. График тиреоид безининг ҳолати СРО ва ВО даражаларига таъсир кўрсатишини намоён этмоқда. СРО ва ВО даражалари ўртасида ўртача кучли манфий корреляцион боғлиқлик аниқланган ( $r = -0,493$ ;  $p < 0,001$ ). Манифест гипотиреоз бўлган беморларда СРО даражаси юқори, ВО эса паст кўрсаткичларга эга бўлиб, бу кучли яллиғланиш жараёнини кўрсатади. Бунга қарши, гипертиреоз ҳолатидаги беморларда юқори ВО миқдорига қарамай, СРО даражаси нисбатан паст бўлиб, бу ҳолатларда яллиғланиш жавоби фарқ қилишини кўрсатиши мумкин.



**2-расм. АИТнинг турли босқичларидаги беморларда СРО ва ВО ўртасидаги корреляцион боғлиқлик**

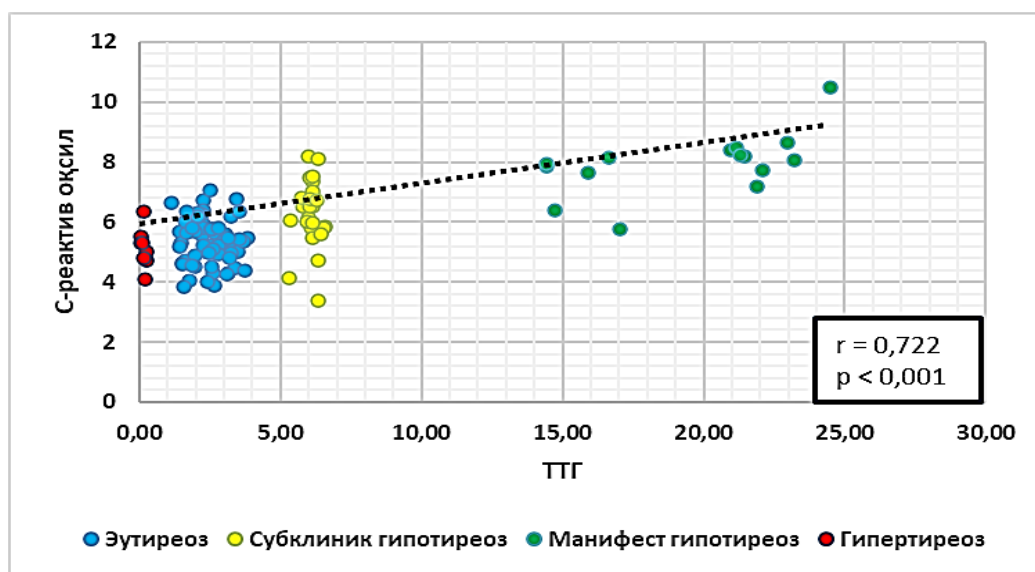
Шунингдек, қуйидаги 3-расмда АИТнинг турли босқичларидаги беморларда ВО ва ТТГ даражалари ўртасидаги ўзаро боғлиқлик келтирилган.



**3-расм. АИТнинг турли босқичларидаги беморларда ВО ва ТТГ ўртасидаги корреляцион боғлиқлик**

График шуни кўрсатадики, ТТГ даражаси ва ВО ўртасида ўртача кучли манфий корреляцион боғлиқлик аниқланган ( $r=-0,676$ ;  $p<0,001$ ). Бу шундай маънони англатадики, ТТГ даражаси ошганида, одатда, ВО даражаси пасаяди, бу гипотиреоз ҳолатида коагуляция фаолияти ва эндотелиал функциясининг ўзгаришини кўрсатиши мумкин. Эутиреоз ва гипертиреоз билан касалланган беморлар ВО даражаси юқори бўлган, аммо субклиник ва айниқса манифест гипотиреоз беморларда ВО пасайган. Бу маълумотлар қалқонсимон без фаолияти бузилган беморларда, айниқса, гипотиреоз ҳолатида коагуляцион параметрларни мунтазам мониторинг қилиш зарурлигини таъкидлайди.

4-расмда АИТнинг турли босқичларидаги беморларда СРО ва ТТГ даражалари ўртасидаги ўзаро боғлиқлик маълумотлари келтирилган.



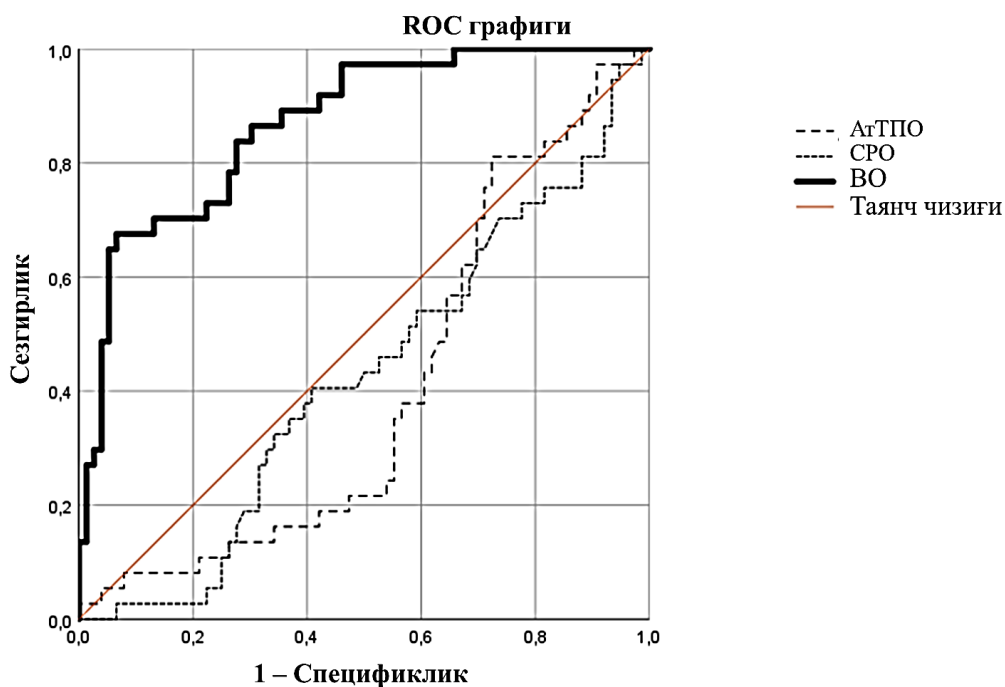
**4-расм. АИТнинг турли босқичларидаги беморларда СРО ва ТТГ ўртасидаги корреляцион боғлиқлик**

График шуни кўрсатадики, СРО ва ТТГ даражалари ўртасида кучли мусбат корреляция мавжуд ( $r=0,722$ ;  $p<0,001$ ). Бу шундай маънони англатадики, ТТГ даражаси ошганида СРО даражаси ҳам кўтарилади. Бу боғлиқлик айниқса манифест гипотиреозли беморларда яққол кўринади, бу ерда ҳар икки маркернинг энг юқори даражалари кузатилган. Эутиреоз ва гипертиреозли беморларда эса бу кўрсаткичлар нисбатан паст даражада сақланмоқда. Бу маълумотлар яллиғланиш жараёнлари ва коагуляцион бузилишлар манифест гипотиреозли беморларда кучлироқ эканлигидан далолат беради.

Тадқиқотдаги айрим кўрсаткичларнинг диагностика аҳамиятини чуқурроқ таҳлил қилиш учун ROC қийматларини (Receiver Operating Characteristic) таҳлил қилиш усули қўлланилди. ROC таҳлили турли чегаравий қийматларда диагностика тестининг сезувчанлиги ва спецификлигини баҳолашга имкон беради, бу эса тадқиқ этилаётган кўрсаткичларнинг диагностик қийматини аниқроқ белгилашга имкон беради.

Қуйидаги график АТ-ТПО, СРО ва ВО каби турли кўрсаткичлар учун ROC қийматларини тасвирлайди. Ушбу қийматларнинг таҳлили ҳар бир

параметрнинг диагностика аҳамияти ҳақида муҳим маълумотларни тақдим этади, бу эса келгусида аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморлар учун аниқроқ диагностика ва даволаш усуллари ишлаб чиқишда ёрдам беради.



**5-расм. ROC графиги.Тестнинг сезувчанлиги ва спецификлигини баҳолаш**

Диссертациянинг тўртинчи бобида «Аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларда IL17A, IL17F, IL 23R генлари полиморфизмининг генетик хусусиятлари ва уларнинг эндотелиал дисфункция кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлиги»да генетик тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Биз олиб борган тадқиқот натижалари IL17A генининг G197A полиморфизми ва АИТ ўртасида потенциал боғлиқлик мавжудлигини кўрсатган.

**8-жадвал**

**Генотиплар ва аллеллар бўйича тақсимот**

Гуруҳ	Аллел				Генотип					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Манифест гипотиреоз	17	56,67	13	43,33	4	26,67	9	60	2	13,33
Субклиник гипотиреоз	37	74	13	26	14	56	9	36	2	8
Эутиреоз	81	62,31	49	37,69	28	43,08	25	38,46	12	18,46
Гипертиреоз	11	68,75	5	31,25	4	50	3	37,5	1	12,5
Назорат гуруҳи	155	82,45	33	17,55	66	70,21	23	24,47	5	5,32

IL17A генининг G197A полиморфизми бўйича генотиплар ва аллелларнинг тақсимоти асосий гуруҳ ва назорат гуруҳи ўртасида фарқлар борлигини кўрсатди. Бу генетик боғлиқликларнинг кейинги ўрганилиши

эндокринологияда ташхис ва даволаш ёндашувларини аниқлашга ёрдам бериши мумкин. Ушбу натижалар IL17A генининг G197A полиморфизми ва қалқонсимон без дисфункцияси ўртасидаги потенциал боғлиқликни кўрсатади.

#### 9-жадвал

### Асосий гуруҳдаги локус генотипининг кутилган ва кузатилган тақсимот частоталари Ҳарди–Вайнберг мувозанати бўйича (IL17A гендаги G197A полиморфизми)

Асосий гуруҳ					
Алеллар	Алеллар частотаси				
G	0,65				
A	0,35				
Генотиплар	Генотиплар частотаси		$\chi^2$	p	df
	кузатилаётган	кутилаётган			
G/ G	0,44	0,42	0,17		
G/A	0,41	0,46	0,62		
A /A	0,15	0,13	0,57		
Жами	1	1	1,37	0,236	1

Олинган маълумотларга кўра, жадвалдан кўришиб турибдики, асосий гуруҳдаги барча генотиплар учун жами  $\chi^2$  қиймати 1,37 ни ташкил қилган ( $p=0,236$ ;  $df=1$ ), бу натижалар Ҳарди-Вайнберг қонунига мувофиқлигини кўрсатган, яъни популяцияда эволюцион таъсирлар йўқлигида аллеллар тасодифий тарзда бирлашишини кўрсатади.

#### 10-жадвал

### Назорат гуруҳидаги локус генотипининг кутилган ва кузатилган тақсимот частоталари Ҳарди–Вайнберг мувозанати бўйича (IL17A гендаги G197A полиморфизми)

Назорат гуруҳи					
Алеллар	Алеллар частотаси				
G	0,82				
A	0,18				
Генотиплар	Генотиплар частотаси		$\chi^2$	p	df
	кузатилаётган	кутилаётган			
G/ G	0,7	0,68	0,07		
G/A	0,24	0,29	0,65		
A /A	0,05	0,03	1,53		
Жами	1	1	2,25	0,136	1

Олинган натижаларимизга кўра, мутант A/A генотибида кузатилган частота 0,05 ни ташкил қилади, бу кутилган 0,03 частотадан фарқланади ва  $\chi^2=1,53$  бўлиб, бу эса назорат гуруҳидаги генотиплар орасида энг катта ўзгаришни кўрсатмоқда.

Умумий  $\chi^2$  барча генотиплар учун 2,25 ни ташкил қилади, аҳамиятлилик даражаси  $p=0,136$  ва  $df=1$ , бу аллеллар частоталари асосида кутилган

генотиплар частоталаридан статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ йўқлигини тасдиқлайди. Бу натижалар ушбу гуруҳларда аллел ва генотип частоталарига сезиларли эволюцион кучларнинг таъсири йўқлигини кўрсатади ва аллел частоталари асосида кутилган ҳолатга мувофиқ, Ҳарди-Вайнберг мувозанатини тасдиқлайди.

Шунингдек, қалқонсимон без касалликларининг турли шакллари ривожланиш хавфини баҳолаш учун IL17A генининг G197A полиморфизми билан боғлиқ генетик маркерларнинг прогностик аҳамияти бўйича комплекс тадқиқот ўтказилди. Қуйидаги параметрлар таҳлил қилинди, жумладан сезувчанлик (SE), ўзига хослик (SP), қабул қилувчи оператор хусусиятлари криваси остидаги майдон (AUC), хавф нисбати (OR) ва 95% ишончли интерваллар (CI), ҳар бир солиштириш гуруҳи учун ҳисоблаб чиқилди.

#### 11-жадвал

#### Тадқиқ қилинаётган генетик маркерларнинг башорат қилиш самарадорлиги (IL17A G197A полиморфизми)

	Гуруҳлар	SE	SP	AUC	OR	95%CI	p
G	Асосий гуруҳ// Назорат гуруҳи	0,646	0,176	0,411	0,389	0,247 - 0,614	0,708
A	Асосий гуруҳ// Назорат гуруҳи	0,824	0,354	0,589	2,574	1,63 - 4,064	0,292
G/ G	Асосий гуруҳ// Назорат гуруҳи	0,442	0,298	0,37	0,337	0,191 - 0,595	0,692
G/A	Асосий гуруҳ// Назорат гуруҳи	0,407	0,755	0,581	2,119	1,167 - 3,847	0,486
A /A	Асосий гуруҳ// Назорат гуруҳи	0,15	0,947	0,549	3,152	1,165 - 8,529	0,519

Аллел G самарадорлигини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, асосий гуруҳ ва назорат гуруҳи ўртасида аллель G учун кузатилган SE ва SP қийматлари бу маркернинг паст сезувчанлиги ва ўзига хослигини аниқлади, бу унинг асосий гуруҳни назорат гуруҳидан ажратишда чегараланган прогноз қилиш қобилиятига ишора қилади. Ушбу кўрсаткичлар AUC (0,411) қийматларига мувофиқ бўлиб, аллел G нинг паст диагностик аҳамиятини таъкидлаган. Шунга мувофиқ, кузатилган OR аллел G нинг мавжудлиги ва қалқонсимон без касалликларининг ривожланиши ўртасида аҳамиятли боғлиқлик йўқлигини кўрсатган. Аллел A самарадорлигини таҳлил қилиш, аллел G билан солиштирилганда, асосий гуруҳ ва назорат гуруҳи ўртасида SE ва SP қийматларининг анча юқори эканлигини кўрсатган. Бу AUC (0,589) қийматларининг юқорироқ бўлишида акс этган, бу аллел A нинг дифференциал маркер сифатида яхшироқ қўлланилишини кўрсатган. Шунга кўра, аллел A учун OR унинг қалқонсимон без касалликларининг ривожланиши хавфи билан боғлиқлик эҳтимолининг ошганлигини кўрсатади.

Генотип таҳлили (G/G, G/A, A/A) турли генотипларнинг прогноз қийматида фарқлар борлигини аниқлаган. G/G генотиби ўрганилган генотиплар орасида энг паст самарадорликни кўрсатган, аксинча, G/A ва A/A

генотиплари, айниқса муайян касалликлар контекстида, OR қийматларининг ошганлигини намоён этган, бу уларнинг хавф маркерлари сифатидаги потенциал ролини таъкидлаган.

## 12-жадвал

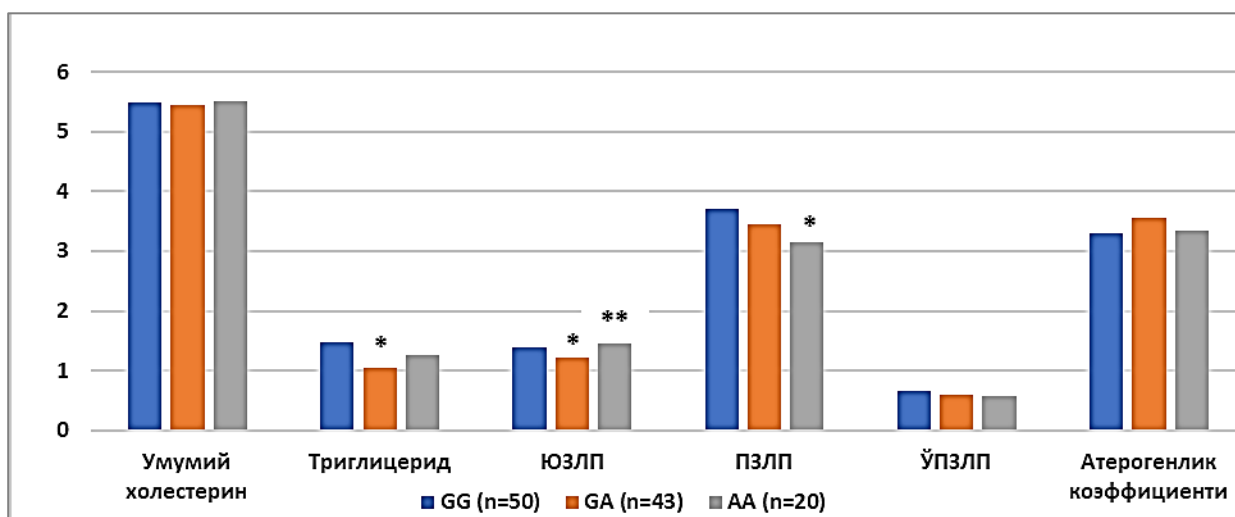
### IL17A генининг G197A полиморфизми бўйича аллел ва генотип вариантларининг асосий ва назорат гуруҳларидаги частотасига оид фарқлар

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				$\chi^2$	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи							
	n	%	n	%						
G	146	64,6	155	82,45	16,47	0,00	0,78	0,566 - 1,086	0,39	0,247 - 0,614
A	80	35,4	33	17,55	16,47	0,00	1,28	0,699 - 2,33	2,57	1,63 - 4,064
G/ G	50	44,25	66	70,21	14,04	0,00	0,63	0,386 - 1,028	0,34	0,191 - 0,595
G/A	46	40,71	23	24,47	6,09	0,01	1,66	1,041 - 2,66	2,12	1,167 - 3,847
A /A	17	15,04	5	5,32	5,109	0,026	2,828	1,68 - 4,76	3,152	1,165 - 8,53

Ушбу жадвалда асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида аллеллар G ва A, шунингдек, генотиплар G/G, G/A ва A/A тақсимотининг таҳлили келтирилган бўлиб, уларнинг касаллик ривожланиш хавфи билан боғлиқлигини баҳолаш мақсад қилинган. Соғлом аллел G асосий гуруҳдаги беморларнинг 64,6% да ва назорат гуруҳидаги 82,45% да аниқланган, бу эса аҳамиятли фарқларни кўрсатади ( $\chi^2 = 16,47$ ,  $p = 0,00$ ). Аллел G учун нисбий хавф (RR) 0,78 (95% CI: 0,566 - 1,086) ни ташкил этган, ва имконият нисбати (OR) 0,39 (95% CI: 0,247 - 0,614), бу аллелга эга шахсларда касаллик ривожланиш хавфининг камайишини кўрсатган. Мутант аллел A 35,4% беморларда (асосий гуруҳ) ва 17,55% (назорат гуруҳи) да аниқланган, бу ҳам аҳамиятли фарқларни кўрсатган ( $\chi^2 = 16,47$ ,  $p = 0,00$ ). Аллел A учун RR 1,28 (95% CI: 0,699 - 2,33), ва OR 2,57 (95% CI: 1,63 - 4,064), бу аллелга эга шахсларда касаллик ривожланиш хавфининг ошганлигини кўрсатган. Генотиплар таҳлиliga кўра, G/G генотипи асосий гуруҳда 44,25%, назорат гуруҳида эса 70,21% да учраган ( $\chi^2 = 14,04$ ,  $p = 0,00$ ). G/G генотипи учун RR 0,63 (95% CI: 0,386 - 1,028), ва OR 0,34 (95% CI: 0,191 - 0,595), бу генотипга эга шахсларда касаллик хавфининг камайганлигини кўрсатган. G/A генотипи асосий гуруҳда 40,71%, назорат гуруҳида эса 24,47% да аниқланган ( $\chi^2 = 6,09$ ,  $p = 0,01$ ). Бу генотип учун RR 1,66 (95% CI: 1,041 - 2,66), ва OR 2,12 (95% CI: 1,167 - 3,847), бу касаллик хавфининг ошганлигини кўрсатган. A/A генотипи асосий гуруҳда 15,04%, назорат гуруҳида эса 5,32% да аниқланган ( $\chi^2 = 5,109$ ,  $p = 0,026$ ). A/A генотипи учун RR 2,828 (95% CI: 1,68 - 4,76), ва OR 3,152 (95% CI: 1,165 - 8,53), бу

генотипга эга шахсларда касаллик хавфининг сезиларли ошганлигини кўрсатган. Таҳлил натижалари шунни кўрсатадики, аллел G ва G/G генотиби касаллик ривожланиш хавфини камайтиради, аллел A, G/A ва A/A генотиплари эса хавфнинг ошиши билан боғлиқ. Барча кўрсаткичлар статистик аҳамиятга эга бўлиб, бу генетик маркерларнинг касаллик хавфини прогноз қилишда муҳимлигини таъкидлайди.

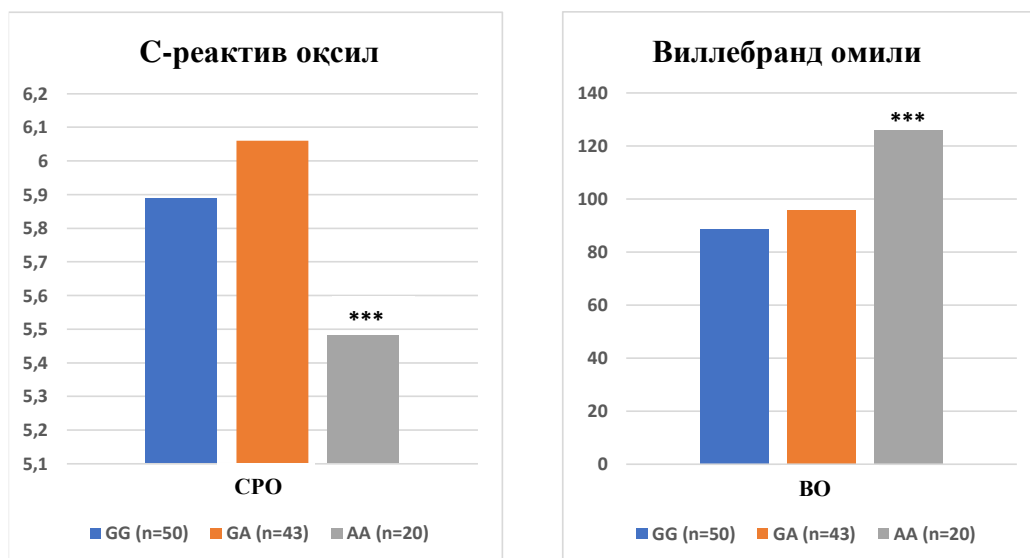
Шундан кейин IL17A генининг G197A полиморфизми генотиби ва эндотелиал дисфункция кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик таҳлил қилинган. Липид спектр таҳлили шунни кўрсатадики, генотиплар ўртасидаги фарқлар асосан триглицеридлар, ЮЗЛП, ПЗЛП ва атерогенлик коэффициенти даражаларида намоён бўлган. GG генотиби юқори триглицеридлар ва ПЗЛП даражалари билан боғлиқ бўлса, AA генотиби, аксинча, паст ПЗЛП ва ЎПЗЛП даражаларига эга. Аммо расмда келтирилган маълумотларга кўра, IL17A ген полиморфизми генотиплари ва липид спектр кўрсаткичлари ўртасида аҳамиятли боғлиқлик кузатилмаган.



**6-расм. IL17A генининг G197A полиморфизми генотипининг АИТ билан касалланган беморларда липид спектри билан ўзаро боғлиқлик кўрсаткичлари.**

*Изоҳ: \* - GG кўрсаткичлари билан солиштирганда фарқларнинг ишончлилиги ( $p < 0,05$ ); \*\* – GA кўрсаткичлари билан нисбатан статистик аҳамиятлилик ( $p < 0,05$ ).*

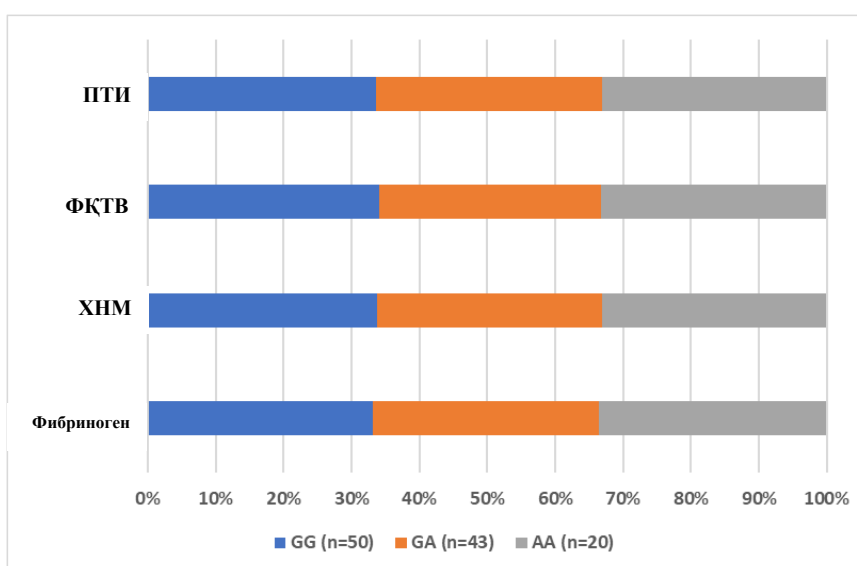
Шунингдек, IL17A генининг G197A полиморфизми ва СРО ҳамда ВО ўртасидаги боғлиқлик АИТ билан касалланган беморларда таҳлил қилинди. Натижаларга кўра, СРО даражаси генотипга қараб ўзгариб туради. GA генотипига эга бўлган беморларда СРО даражаси энг юқори бўлиб, бу бошқа генотиплар билан солиштирганда кучлироқ яллиғланиш жараёнига ишора қилиши мумкин.



**7-расм. IL17A генининг G17A полиморфизми генотиби ва АИТ билан касалланган беморлардаги СРО ва ВО ўртасидаги боғлиқлик кўрсаткичлари**

Изоҳ: \*\*\* - GG ( $p < 0,005$ ) ва GA ( $p < 0,05$ ) кўрсаткичлари билан солиштирилганда фарқларнинг ишончилиги.

ВО даражаси ҳам генотипга қараб ўзгариб туради, ва энг юқори даража мутант AA генотипига эга беморларда кузатилган. Бу эндотелиал тизимнинг кучлироқ дисфункциясини ва ушбу гуруҳ беморларида тромб ҳосил бўлиши хавфининг ошганлигини кўрсатган. Соғлом GG генотипига эга беморларда эса ВО даражаси энг паст бўлиб, бу қон ивиш омиллари ва эндотелиал функция билан боғлиқ фаолиятнинг камроқ эканлигини кўрсатган. Олинган маълумотлар генотиплар ва СРО, шунингдек ВО даражалари ўртасида боғлиқлик мавжудлигини кўрсатган. Ушбу маълумотлар беморларнинг генетик кўринишига асосланиб хавфни баҳолаш ва даволаш стратегияларини ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга бўлади.



**8-расм. IL17A генининг G17A полиморфизми генотиби ва АИТ билан касалланган беморларда коагулограмма кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик**

Коагулограмма натижалари шундан далолат берадики, гетерозигота ёки мутант генотипининг мавжудлиги қон ивиш кўрсаткичларига сезиларли таъсир кўрсатмаган, ва бу кўрсаткичлар генотипдан қатъий назар меъёр даражасида қолган.

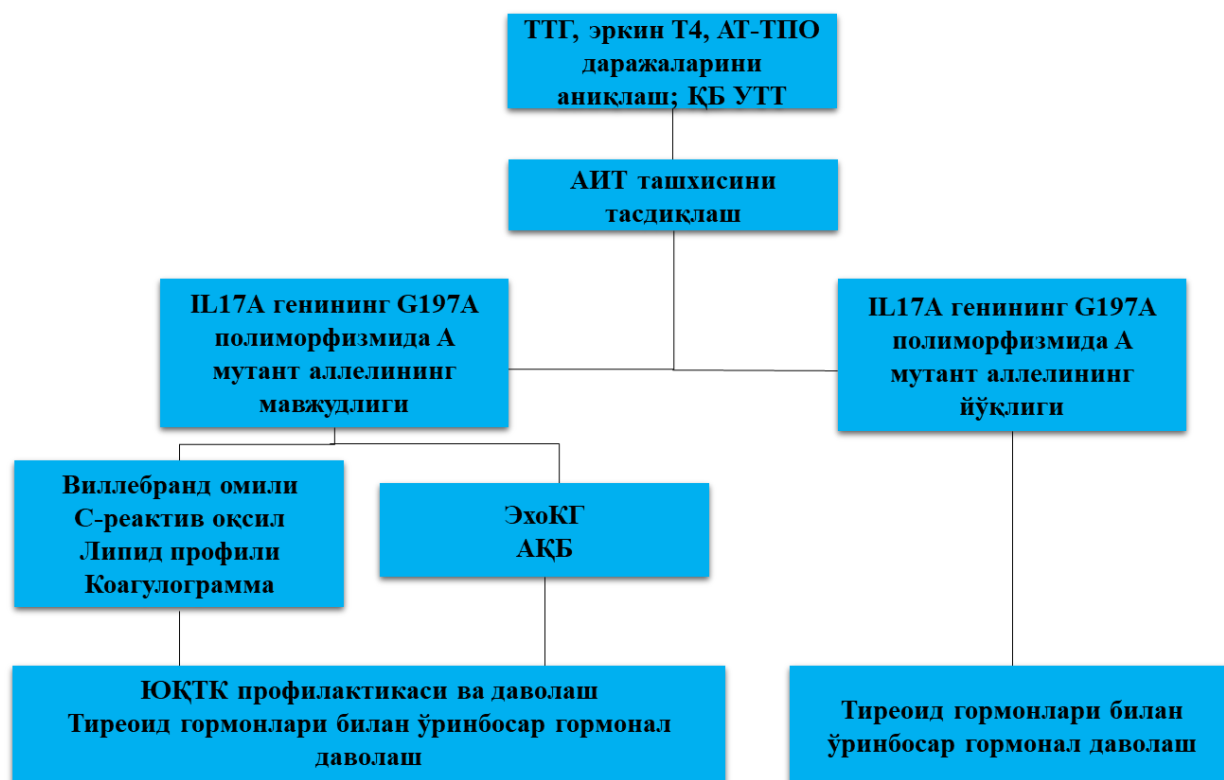
IL17F генининг His161Arg полиморфизми асосий ва назорат гуруҳларида ўрганилди ва генотипларнинг кузатилган частоталари Ҳарди-Вайнберг мувозанати моделига мувофиқ келиши аниқланган, бу аллеллар ва генотиплар частоталарининг барқарорлигини кўрсатган. Кузатилган ва кутилган частоталар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар йўқлиги ушбу популяциялар учун кучли эволюцион жараёнлар таъсир кўрсатмаётганини кўрсатади. Таҳлил натижалари генотиплар кузатилган ва кутилган частоталари ўртасида статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмаганини кўрсатади, бу Ҳарди-Вайнберг мувозанатига мувофиқлигини тасдиқлайди. Шундай қилиб, IL17F генининг His161Arg полиморфизми ушбу популяцияларда кўриб чиқиладиган қалқонсимон без касалликларининг ривожланишида муҳим роль ўйнамаслиги мумкин. His161Arg полиморфизми генотипининг АИТ билан касалланган беморларда эндотелиал дисфункция маркерлари билан ўзаро боғлиқлиги таҳлили аҳамиятли натижаларни кўрсатмаган.

Шундан сўнг, қўйилган вазифаларга мувофиқ, IL23R генининг G/A полиморфизми ўрганилган, ва барча гуруҳларда, шу жумладан назорат гуруҳида ҳам G аллелининг юқори частотаси аниқланган. Соғлом G ва мутант A аллеллари юқори сезувчанлик кўрсатган, лекин паст спецификликга эга бўлган, AUC қийматлари мувофиқ равишда 0,491 ва 0,51 бўлиб, уларнинг чегараланганлигини кўрсатган. OR ва 95% CI бўйича ҳам A аллели ва қалқонсимон без касалликлари ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқлик кузатилмаган. G/G ва G/A генотиплари ҳам паст ўзига хослик ва AUC қийматларини (мувофиқ равишда 0,481 ва 0,52) намоён этган. Бу генотипнинг тадқиқ этилган популяцияда кам учрайдиганлиги ёки ўрганилаётган қалқонсимон без касалликлари билан боғлиқликнинг йўқлигига ишора қилиши мумкин.

Шу тариқа, тадқиқот натижалари АИТни даволашда комплекс ва кўп соҳали ёндашувнинг муҳимлигини таъкидлайди. Эндокринологик, кардиологик ва яллиғланиш маркерлари бўйича маълумотларни ягона клиник ёндашувга интеграция қилиш ушбу мураккаб касалликка чалинган беморларда диагностика, прогноз ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

Хулоса қилиб айтганда, айрим генетик маркерлар қалқонсимон без касалликлари ва эндотелиал дисфункция билан боғлиқлигини кўрсатмоқда, ва уларни прогноз кўрсаткичлари сифатида қўллаш катта қизиқиш уйғотади ҳамда келгусида чуқурроқ ўрганишни талаб қилади.

## ЮРАК-ҚОН ТОМИР КАСАЛЛИКЛАРИ ХАВФИНИ АНИҚЛАШ УЧУН АУТОИММУН ТИРЕОИДИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРНИ БОШҚАРИШ ТАМОЙИЛЛАРИ



### ХУЛОСАЛАР

“Аутоиммун тиреоидит билан касалланган беморларда эндотелиал дисфункциясининг клиник ва генетик хусусиятлари” мавзусида олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Субклиник ва манифест гипотиреоз бўлган беморларда юракнинг морфо-функционал ўзгаришлари яққол кузатилгани аниқланган. Манифест гипотиреоз босқичида ЭхоКГ кўрсаткичлари ЧҚОДҚд ва ҚАТҚд назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори бўлганлигини кўрсатган ( $p < 0.05$ ). Шунингдек, субклиник ва манифест гипотиреозда отиш фракцияси назорат гуруҳига нисбатан ишончли паст бўлган ( $p < 0.05$ ). Субклиник ва манифест гипотиреоз босқичларида чап қоронғичнинг ҳажми назорат гуруҳи ва эутиреоз гуруҳи билан таққослаганда аста-секин ошгани аниқланган ( $p < 0.05$ ). Бироқ, фақат манифест гипотиреоз босқичида бошқа гуруҳлар билан солиштирилганда ҳажмнинг ишончли ошиши аниқланган ( $p < 0.05$ ).

2. Аниқландики, IL17A генидаги G197A полиморфизми генотипини таҳлил қилиш натижалари гетерозиготли GA генотипининг ишончли ошишини кўрсатган ( $n=46$ ); шунингдек, мутант AA генотиби ( $n=17$ ) ва мутант A аллели ( $n=80$ ) ҳам сезиларли даражада ошгани қайд этилган. Генетик маркерларнинг прогноз аҳамиятини баҳолаш, жумладан IL17A генидаги G197A полиморфизми билан боғлиқ маркерларни таҳлил қилиш, АИТнинг турли босқичларини ривожланиш хавфини баҳолашда А аллелининг

самарадорлигини G аллели билан солиштирганда намоён этди. A аллели назорат гуруҳига нисбатан сезувчанлик (SE) ва спецификлик (SP) қийматлари бўйича анча юқори натижаларни кўрсатди. Бу AUC қийматларининг (0,629) юқорироқ бўлишида ўз аксини топди, бу эса A аллелининг дифференциал маркер сифатида хизмат қилиш қобилиятини кўрсатади.

3. IL17A генининг G197A полиморфизми ва АИТ ҳамда эндотелиал дисфункция бўлган беморларнинг клиник-лаборатор кўрсаткичлари ўртасида боғлиқлик мавжудлиги аниқланган. Бу боғлиқлик айниқса субклиник ва манифест гипотиреоз гуруҳларида яққол намоён бўлиб, ушбу полиморфизмнинг касалликнинг кечиши ва клиник кўринишларини ўзгартиришдаги потенциал аҳамиятига ишора қилади.

4. IL17F генининг His161Arg полиморфизми ва IL23R генининг G/A полиморфизми бўйича генетик тадқиқотлар асосида аниқландики, тадқиқ қилинган аллель ва генотиплар касаллик ривожланишининг ошган хавфи билан боғлиқ эмас ва барча таҳлил қилинган кўрсаткичлар статистик аҳамият даражасига етмаган ( $\chi^2 = 0,45$ ,  $p = 0,50$  ва  $\chi^2 = 0,52$ ,  $p = 0,48$  мос равишда). Шунингдек, IL17F генининг His161Arg полиморфизми ва IL23R генининг G/A полиморфизми прогноз аҳамиятини таҳлил қилиш АИТ ва эндотелиал дисфункция билан ишончли боғлиқликни кўрсатмаган.

5. Клиник ва генетик тадқиқотлар асосида АИТ билан касалланган беморларда эндотелиал дисфункция ва юрак-қон томир асоратлари ривожланиш хавфини ҳисобга олган ҳолда, юрак-қон томир касалликлари ривожланиш хавфини аниқлаш учун беморларни бошқариш тамойиллари ишлаб чиқилган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
НАУЧНОЙ СТЕПЕНИ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА Я.Х. ТУРАКУЛОВА**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**НАСЫРОВА АЗИЗА КАМОЛЖОНОВНА**

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ  
ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С АУТОИММУННЫМ  
ТИРЕОИДИТОМ**

**14.00.03 – Эндокринология**

**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 №B2022.3.PhD/Tib2654.**

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.endomarkaz.uz](http://www.endomarkaz.uz)) и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Нажмутдинова Дилором Камардиновна</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Шамансурова Зулайхо Муралимжановна</b> доктор медицинских наук, доцент <b>Алимухамедова Гулрух Айбековна</b> доктор медицинских наук
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников</b>

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_ часов на заседании Научного Совета DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова. (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбек, дом 56. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (зарегистрирована за № \_\_\_\_). (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбек, дом 56. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года.

(протокол реестра под номером \_\_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.)

**З.Ю. Халимова**

Председатель Научного совета по присуждению научных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**У.А. Мирсаидова**

Ученый секретарь Научного совета по присуждению научных степеней, доктор философии по медицинским наукам (PhD)

**Х.К. Насирова**

Заместитель председателя семинара при Научном совете по присуждению научных степеней, доктор медицинских наук, доцент

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является одним из самых распространённых заболеваний щитовидной железы в мире. Среди аутоиммунных заболеваний щитовидной железы ведущую роль занимает хронический аутоиммунный тиреоидит. АИТ может привести к развитию гипотиреоза, распространённость заболевания среди населения составляет от 0,2% до 2%, а в возрастной группе 50 лет и старше 12-15%. Также, «...антитиреоидные антитела могут быть выявлены у 10-15% здоровых лиц. Соотношение заболеваемости среди мужчин и женщин варьируется от 1:4 до 1:10...».<sup>1</sup> Существует две основные формы заболевания: гипертрофическая и атрофическая, каждая из которых может привести к развитию гипотиреоза. Гипотиреоз это клинический синдром, возникающий в результате хронической недостаточности гормонов щитовидной железы. Первичный гипотиреоз является распространённым заболеванием, его манифестная форма встречается у 0,2-2% населения, а субклиническая форма у 7-10% женщин и 2-3% мужчин.<sup>2</sup> Поэтому выявление механизмов развития АИТ и разработка надёжных методов диагностики, включая иммунологические подходы, является одной из актуальных проблем современной эндокринологии.

В мире проводятся целевые научные исследования, направленные на выявление связи патогенеза аутоиммунного тиреоидита с нарушениями механизмов иммунного контроля, а также с клеточными аномалиями эндокринных желёз. В этом направлении особое значение приобретают исследования, направленные на разработку единой научной позиции по вопросу повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний при АИТ или влияния гормональной терапии на этот риск, предотвращение дисметаболических изменений, вызванных дефицитом тиреоидных гормонов, и, как следствие, нарушение структурно-функциональных связей в различных органах, прежде всего в сердечно-сосудистой системе, а также особое внимание уделяется исследованию пациентов с АИТ, особенно с субклиническим гипотиреозом, который склонен маскировать сердечно-сосудистые патологии, в том числе эти исследования также направлены на разработку методов диагностики, лечения и прогнозирования гемодинамических изменений у пациентов с АИТ.

В нашей стране осуществляются определённые меры по развитию медицины и приведению медицинской системы в соответствие с мировыми стандартами, включая понимание механизмов развития АИТ и разработку точных и надёжных методов диагностики. В этом направлении, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы, ставятся задачи по повышению уровня медицинского обслуживания населения, такие как «...улучшение качества

---

<sup>1</sup><https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12747>

<sup>2</sup>[https://www.researchgate.net/publication/311956284\\_Correlation\\_of\\_Diabetes\\_Mellitus\\_and\\_Thyroid\\_Pathology\\_Literature\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/311956284_Correlation_of_Diabetes_Mellitus_and_Thyroid_Pathology_Literature_Review)

оказания квалифицированной помощи в первичной медико-санитарной службе...».<sup>3</sup> Исходя из этих задач, целесообразно проводить исследования, направленные на разработку методов диагностики, лечения и прогнозирования гемодинамических изменений у пациентов с АИТ.

Данное диссертационное исследование в определённой степени способствует выполнению задач, установленных указами Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПУ-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», от 7 декабря 2018 года № ПУ-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», а также постановлениями от 26 января 2022 года № ПП-102 «О мерах по совершенствованию и расширению эндокринологической службы», от 19 апреля 2019 года № ПП-4295 «Об утверждении Национальной программы по совершенствованию оказания эндокринологической помощи населению на 2019-2021 годы», от 25 мая 2021 года № ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию системы здравоохранения» и другими нормативно-правовыми актами, относящимися к данной сфере деятельности.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с IV приоритетным направлением развития науки и технологий республики — «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** АИТ протекает с многочисленными нарушениями в сердечно-сосудистой системе. Признаки поражения сердца имеются у 70-80% больных с АИТ: гипотиреоидная миокардиодистрофия развивается вследствие снижения уровня тиреоидных гормонов в организме. Согласно литературным данным, АИТ чаще встречается у женщин в возрасте 40-50 лет (соотношение женщин к мужчинам составляет 10-15:1), однако может наблюдаться и в более молодом возрасте. Субклинический гипотиреоз является распространённым состоянием при аутоиммунном тиреоидите и встречается у 6-17% населения (Н.Г. Чилидзе, С.З. Глотин, 2022). Генетическая предрасположенность является одним из основных факторов в развитии АИТ. Современные исследования подтверждают, что определенные генетические маркеры могут существенно влиять на риск возникновения и течение данного заболевания. Изучение генетических факторов, ассоциированных с АИТ, позволяет не только лучше понять механизмы патогенеза, но и разработать более точные методы диагностики и прогнозирования течения заболевания. Было доказано, что IL-17A действует на клетки сосудов и сердца, приводя к воспалению, коагуляции и тромбообразованию. В исследовании, опубликованном в журнале PLOS ONE, была оценена роль IL-17A как ключевого посредника в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Было подтверждено, что IL-17A способствует воспалению эндотелия через путь сигнализации ERK. Сигнальный путь ERK играет ключевую роль в прогрессировании повреждения эндотелия, индуцированного IL-17A (Xing X, Yang J, Yang X, Wei Y, Zhu L, Gao

---

<sup>3</sup>Указ Президента Республики Узбекистан № ПУ-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

D, 2013). Имеются данные, свидетельствующие о том, что снижение тиреоидных гормонов оказывает негативное влияние на состояние сердца и сосудов. В литературе описаны нарушения систолической и диастолической функции сердца, рецидивирующая эндотелиальная дисфункция, увеличение периферического сосудистого сопротивления, минимальные структурно-геометрические изменения сердца, включая незначительное увеличение массы миокарда левого желудочка (Здор В.В., Маркелова Е.В., Гельцер Б.И., 2016; Трошина Е.А., Дедов И.И., 2021; Tan Q, Chen M, Yang H, Guo Y, Zou X., 2024). Из-за неспецифических симптомов АИТ его своевременная диагностика может быть затруднена, и часто диагноз ставится после того, как произошли не только функциональные, но и органические изменения в сердечно-сосудистой системе, что требует проведения комплексного обследования (ЭКГ, ЭхоКГ, СМАД). Поэтому одной из актуальных задач тиреологии является поиск информативных предикторов, которые могли бы помочь предотвратить развитие эндотелиальной дисфункции и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, улучшить качество и продлить жизнь больных с АИТ.

В Узбекистане уделяется внимание раннему выявлению заболеваний щитовидной железы, внедрению и применению новых методов лечения (Исмоилов С.И., 2015, 2019). В узбекской популяции была изучена защитная роль антигена HLA-B5 в развитии аутоиммунного тиреоидита, а также HLA-маркеры антигенов HLA-B22, CW1 и A2-B22 (Каюмова Н.Л., 2005). Кроме того, изучено влияние витаминов и микроэлементов на развитие аутоиммунного тиреоидита (Ахмедова Ш.У., 2016; Нажмутдинова Д.К., Урунбаева Д.А., Садикова Н.Г., 2023). В республике проводились исследования, направленные на выявление связи патогенеза аутоиммунного тиреоидита с нарушениями механизмов иммунного контроля или аномалиями в структуре клеток эндокринных желёз, однако значение клинических и генетических маркеров эндотелиальной дисфункции для ранней диагностики у пациентов с АИТ изучено недостаточно.

В существующей литературе мало исследований, посвящённых изучению биохимических и генетических маркеров гемодинамических изменений у пациентов с АИТ. В условиях дефицита йода, особенно в нашем регионе, изучение этой проблемы является научно и практически важным.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научного учреждения, в котором выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии по теме №011100158 «Разработка новых методов повышения эффективности диагностики и лечения внутренних болезней. Рациональные пути профилактики» (2021-2024 гг.).

**Цель исследования** заключается в оценке значимости клинических и генетических маркеров эндотелиальной дисфункции для ранней диагностики у больных с аутоиммунным тиреоидитом.

**Задачи исследования:**

анализ клинико-anamнестических, гормональных и инструментальных данных у больных с АИТ;

определение полиморфизма генов интерлейкинов 17A, 17F и 23R у больных узбекской национальности с АИТ;

выявление взаимосвязи между генетическими и клинико-лабораторными параметрами;

разработка принципов ведения больных с АИТ и эндотелиальной дисфункцией.

**Объектом исследования** стали 113 пациентов с различными фазами АИТ, наблюдавшиеся в 3-й клинике Ташкентской медицинской академии, а также 94 здоровых лиц, составившие контрольную группу.

**Предметом исследования** являются анамнез пациентов, объективный осмотр, гормональные исследования: ТТГ, свободный Т4, антитела к ТПО; маркеры эндотелиальной дисфункции: фактор Виллебранда, коагулограмма, С-реактивный белок, липидный спектр; генетические исследования – определение полиморфизма генов интерлейкинов 17A, 17F и 23R методом ПЦР-диагностики. Инструментальные методы диагностики: УЗИ щитовидной железы, АД, ЭхоКГ.

**Методы исследования.** В исследовании использованы клинико-биохимические, гормональные, генетические, инструментальные и статистические методы для оценки значимости клинических и генетических маркеров эндотелиальной дисфункции при ранней диагностике у больных с аутоиммунным тиреоидитом.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые изучен полиморфизм генов интерлейкинов 17A, 17F и 23R у больных с аутоиммунным тиреоидитом узбекской национальности. При этом выявлено значительное увеличение частоты гетерозиготного генотипа GA, мутантного генотипа AA и мутантного аллеля A при анализе полиморфизма G197A гена IL17A;

выявлена взаимосвязь между полиморфизмом G197A гена IL17A и гемодинамическими изменениями, обоснована важная роль этого генетического маркера в развитии эндотелиальной дисфункции у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом;

подтверждено значительное изменение уровня фактора Виллебранда, маркера эндотелиальной дисфункции у больных с аутоиммунным тиреоидитом, проявляющееся его снижением при манифестном гипотиреозе и повышением при тиреотоксикозе, что обосновывает необходимость контроля уровня тиреоидных гормонов в зависимости от клинической стадии заболевания;

впервые разработаны принципы ранней диагностики и ведения пациентов с гемодинамическими изменениями с учётом взаимосвязи гормональных и генетических параметров у больных с аутоиммунным тиреоидитом.

**Практическая значимость исследования:**

изучены гормональные показатели дисфункции щитовидной железы;

выявлен полиморфизм G197A гена IL17A, связанный с АИТ, у женщин узбекской национальности;

обоснована необходимость проведения эхокардиографии, гормональных и биохимических исследований у пациентов с АИТ, независимо от стадии заболевания, для предотвращения развития структурных и функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы;

для оценки генетического профиля развития АИТ были разработаны прогностические параметры.

**Надёжность результатов исследования** обоснована теоретическим подходом и методами, использованными в работе, методологической правильностью проведённых исследований, достаточным количеством отобранных пациентов, современностью применяемых методов, их взаимодополняемостью клинико-биохимическими, гормональными, генетическими, инструментальными и статистическими методами исследований. Это также подтверждается уникальностью оценки значимости клинических и генетических маркеров эндотелиальной дисфункции при ранней диагностике у больных с аутоиммунным тиреоидитом, сравнением с международными и местными данными, а также тем, что выводы и полученные результаты утверждены авторитетными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования объясняется изучением патогенетических механизмов, клинических и генетических особенностей, взаимосвязи между клиническими и генетическими данными, а также прогнозированием развития АИТ. Были обновлены базы данных, клинико-anamnestические, гормональные и инструментальные данные пациентов, выявлены полиморфизмы генов интерлейкинов 17A, 17F и 23R у пациентов узбекской национальности, а также установлена взаимосвязь между генетическими и клинико-лабораторными параметрами.

Практическое значение результатов исследования заключается в усовершенствовании подходов к диагностике и ведению больных с АИТ, что позволило предотвратить сердечно-сосудистые осложнения и улучшить качество жизни пациентов. Были рекомендованы методы диагностики эндотелиальной дисфункции при АИТ для врачей первичного звена, включая эндокринологов, терапевтов и кардиологов, а также разработаны прогностические параметры для прогнозирования развития АИТ.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных данных о клинических и генетических особенностях эндотелиальной дисфункции у больных с аутоиммунным тиреоидитом:

*первая научная новизна:* впервые доказано, что у пациентов узбекской национальности, страдающих аутоиммунным тиреоидитом, на основании анализа полиморфизмов генов интерлейкинов 17A, 17F и 23R, а также полиморфизма G197A гена IL17A, гетерозиготный GA, мутантный AA генотипы и мутантный A аллель значительно повышены. Эти предложения были включены в методическое руководство «Молекулярно-генетические методы исследования развития аутоиммунного тиреоидита», утвержденное

Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии 23 ноября 2023 года под номером 11-23/187-т-н. Это предложение было внедрено в практику 50-й семейной поликлинике Юнусабадского района г. Ташкента по приказу №121 от 13.02.2024 г. и 59-й семейной поликлинике Яккасарайского района г. Ташкента по приказу №34 от 14.02.2024 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 26 августа 2024 года №5). *Социальная эффективность:* Негативные генотипические варианты гена IL17A значительно распространены у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Анализ распределения генотипов гена IL17A показывает, что появление А/А мутантного генотипа не зависит от стадии АИТ. Выявление негативных генотипов данного локуса позволяет использовать этот метод в качестве раннего прогностического маркера АИТ. *Экономическая эффективность:* За счет раннего выявления аутоиммунного тиреоидита и предотвращения его осложнений на сердечно-сосудистую систему позволяет сэкономить 78,6% бюджетных средств, затрачиваемых на лечение данного заболевания в стационарных условиях. Это также способствует предотвращению инвалидности, восстановлению трудоспособности и улучшению качества жизни;

*вторая научная новизна:* выявлена связь между полиморфизмом G197A гена IL17A и гемодинамическими изменениями, что позволяет утверждать о важной роли этого генетического маркера в развитии эндотелиальной дисфункции у пациентов с АИТ. Эти предложения включены в методические рекомендации «Молекулярно-генетические методы исследования развития аутоиммунного тиреоидита», утвержденные Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии 23 ноября 2023 года под номером 11-23/187-т-сон. Данное предложение было внедрено в практику приказами №121 от 13.02.2024 года 50-й семейной поликлинике Юнусабадского района г. Ташкента и №34 от 14.02.2024 года 59-й семейной поликлинике Яккасарайского района г. Ташкента (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 26 августа 2024 года №5). *Социальная эффективность:* негативные генотипические варианты гена IL17A значительно распространены среди пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Анализ показателей частоты встречаемости полиморфизма G197A гена IL17A показал, что появление мутантного генотипа А/А не связано с фазой АИТ. Выявление негативных генотипов этого локуса позволяет использовать данный метод в качестве раннего прогностического признака АИТ. *Экономическая эффективность:* 78,6% бюджетных средств, затрачиваемых на лечение данного заболевания в стационарных условиях, экономятся за счет раннего выявления аутоиммунного тиреоидита и предотвращения его осложнений на сердечно-сосудистую систему, что позволяет предотвратить инвалидность, восстановить трудоспособность и улучшить качество жизни;

*третья научная новизна:* подтверждено значительное изменение уровня фактора Виллебранда, показателя эндотелиальной дисфункции, у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом — снижение при манифестном гипотиреозе и

повышение при тиреотоксикозе. В связи с этим обоснована необходимость контроля уровня тиреоидных гормонов у этих пациентов в зависимости от клинической стадии заболевания. Эти предложения включены в методические рекомендации «Молекулярно-генетические методы исследования развития аутоиммунного тиреоидита», утвержденные Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии 23 ноября 2023 года под номером 11-23/187-т-сон. Данное предложение было внедрено в практику приказами №121 от 13.02.2024 года 50-й семейной поликлинике Юнусабадского района г. Ташкента и №34 от 14.02.2024 года 59-й семейной поликлинике Яккасарайского района г. Ташкента (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 26 августа 2024 года №5). *Социальная эффективность*: негативные генотипические варианты гена IL17A значительно распространены среди пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Анализ показателей частоты встречаемости полиморфизма G197A гена IL17A показал, что появление мутантного генотипа A/A не связано с фазой АИТ. Выявление негативных генотипов этого локуса позволяет использовать данный метод в качестве раннего прогностического признака АИТ. *Экономическая эффективность*: 78,6% бюджетных средств, затрачиваемых на лечение данного заболевания в стационарных условиях, экономятся за счет раннего выявления аутоиммунного тиреоидита и предотвращения его осложнений на сердечно-сосудистую систему, что позволяет предотвратить инвалидность, восстановить трудоспособность и улучшить качество жизни;

*четвертая научная новизна*: впервые разработаны принципы ранней диагностики и ведения пациентов с гемодинамическими изменениями с учётом взаимосвязи гормональных и генетических параметров у больных с аутоиммунным тиреоидитом. Эти предложения включены в методические рекомендации «Молекулярно-генетические методы исследования развития аутоиммунного тиреоидита», утвержденные Координационным экспертным советом Ташкентской медицинской академии 23 ноября 2023 года под номером 11-23/187-т-сон. Данное предложение было внедрено в практику приказами №121 от 13.02.2024 года 50-й семейной поликлинике Юнусабадского района г. Ташкента и №34 от 14.02.2024 года 59-й семейной поликлинике Яккасарайского района г. Ташкента (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 26 августа 2024 года №5). *Социальная эффективность*: негативные генотипические варианты гена IL17A значительно распространены среди пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Анализ показателей частоты встречаемости полиморфизма G197A гена IL17A показал, что появление мутантного генотипа A/A не связано с фазой АИТ. Выявление негативных генотипов этого локуса позволяет использовать данный метод в качестве раннего прогностического признака АИТ. *Экономическая эффективность*: 78,6% бюджетных средств, затрачиваемых на лечение данного заболевания в стационарных условиях, экономятся за счет раннего выявления аутоиммунного тиреоидита и предотвращения его осложнений на сердечно-сосудистую систему, что

позволяет предотвратить инвалидность, восстановить трудоспособность и улучшить качество жизни.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования обсуждались на 2 международных научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 статьи, 3 из которых опубликованы в республиканских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, и одна – в зарубежном журнале.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка литературы. Объем диссертации составляет 108 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Во **введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Обзор литературы»** приведены результаты научных исследований отечественных и зарубежных авторов, по современному состоянию изучаемой проблемы, описаны классификация и критерии диагноза АИТ, распространенность АИТ в мире, причины развития эндотелиальной дисфункции при АИТ, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования»** приведены клиническая характеристика обследуемых групп, использованные лабораторно-гормональные и генетические методы исследования.

С 2020 по 2023 гг. нами было проведено комплексное клинко-лабораторное обследование 113 больных с АИТ в 3-клинике Ташкентской медицинской академии. Больные были отобраны в соответствии с критериями включения и исключения данного исследования. В частности, было проведено генетическое исследование у 113 больных, которые составили основную группу и 94 здоровых лиц, которые составили контрольную группу. У всех больных в ходе обследования подробно собран анамнез, результаты лабораторных, в частности биохимических, генетических, а также инструментальных исследований. Диагностика АИТ базировалась согласно клиническим рекомендациям.

Все обследования в основной и контрольной группах проводились у лиц в возрасте старше 18 лет с согласия пациента. Критериями включения в исследование были пациенты с верифицированным диагнозом АИТ в

различные фазы заболевания. Критериями исключения были другие аутоиммунные заболевания, тяжелые соматические заболевания, а также лица с обострением хронической инфекции, пациенты младше 18 лет, беременность и постгравидарный период, а также пациенты с онкологическими заболеваниями. Функциональную активность щитовидной железы оценивали по уровню тиреотропного гормона, свободного тироксина и антител к тиреопероксидазе.

Определение содержания ТТГ, свТ4, АТ-ТПО в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом на базе лаборатории 3-клиники Ташкентской медицинской академии с использованием коммерческих наборов на автоанализаторе Mindray (Китай) с использованием реактивов фирмы «Human» (Германия). Состояние свёртывающей системы крови была оценена по следующим критериям: АЧТВ по Caenet, ПТИ по методу Квика, концентрация фибриногена в плазме по Рутбергу, МНО по методу Квика, свёртываемость крови по Сухареву. Также были исследована С-реактивный белок количественным методом, фактор Виллебранда с помощью иммунохемилюминесцентного метода. Методы оценки липидного спектра в сыворотке крови у обследуемых включали определение уровня ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, коэффициента атерогенности и триглицеридов. Все измерения проводились ферментативным методом на автоанализаторе Mindray (Китай) с использованием реактивов фирмы «Human» (Германия).

Были использованы инструментальные методы исследования, такие как, ультразвуковое исследование щитовидной железы выполняли всем больным с АИТ и добровольцам контрольной группы, эхокардиография для измерения показателей кардиогемодинамики, который проводился на аппарате «PHILIPS Affinity 70G» (Нидерланды). Артериальное давление (мм рт.ст.) измеряли с помощью тонометра в положении сидя в спокойном состоянии по методу Короткова.

Исследования генетических мутаций полиморфизмов генов интерлейкин 17А, интерлейкин 17F и интерлейкин 23R проводились в 113 образцах цельной крови больных с АИТ и 94 образцах здоровых лиц в лаборатории медицинской генетики РСНПМЦГ МЗ РУз. Выделение ДНК из цельной крови осуществлялось набором реагентов «РИБО-преп» (ООО «ИнтерЛабСервис»). Набор предназначен для выделения тотальной РНК/ДНК из клинического материала для последующего анализа методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции. Метод выделения основан на фиксации ДНК на кремневом сорбенте в центрифужной пробирке. Детекции молекулярных маркеров для генов интерлейкин 17А, интерлейкин 17F и интерлейкин 23R осуществляли путем стандартной полимеразной цепной реакции на программируемых термоциклерах CG-1-96 «CorbettResearch» (Австралия) и 2720 «AppliedBiosystems» (США), с использованием тест-систем, согласно инструкции производителя.

В третьей главе диссертации «**Результаты собственных исследований**» проанализированы распространённость АИТ среди женщин узбекской

национальности в возрасте от 18 до 60 лет, факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе эндотелиальной дисфункции.

Согласно нашему исследованию, у больных с манифестным гипотиреозом отмечались слабость (100%), утомляемость (80%), сухость кожи (93,3%), отечность век и лица (86,7%). Боли в сердце отмечались у 9,2% больных в фазе эутиреоза, у 20% с субклиническим гипотиреозом, у 80% с манифестным гипотиреозом и у 87,5% с гипертиреозом.

Для оценки гормонального статуса ЩЖ мы определяли уровень ТТГ, свТ4 и АТ-ТПО. В зависимости от полученных результатов пациенты были разделены на 4 группы с различной функциональной активностью.

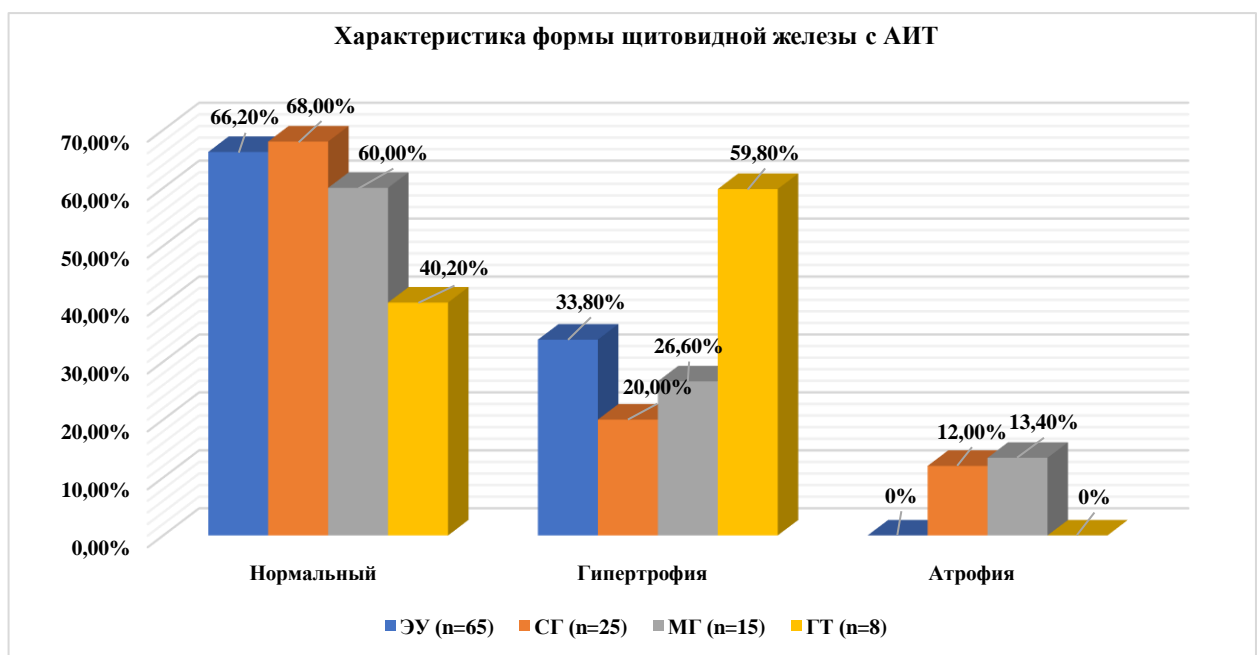
**Таблица 1**

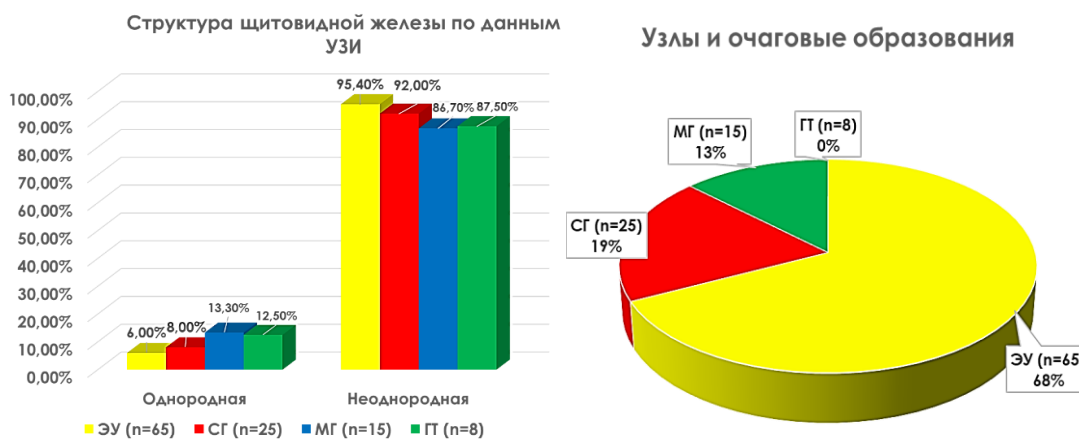
**Показатели гормональной активности ЩЖ и уровень АТ-ТПО  
обследуемых групп**

	КГ (n=94)	ЭУ (n=65)	СГ (n=25)	МГ (n=15)	ГТ (n=8)
ТТГ, мкМЕ/мл	1,51±0,79	2,47±0,67	6,09±0,30*	19,52±3,55*	0,16±0,08*
СвТ4, пмоль/л	13,78±3,2	14,65±2,13	13,81±2,25	5,88±2,42*	26,65±2,32*
АТ-ТПО, ЕД/мл	16,8±7,1	512,73±57,5*	716,82±103,24*	467,80±64,9*	501,98±144,65*

Примечание: \* - достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Нарушения гипофизарно-тиреоидной системы при манифестном гипотиреозе характеризовались уровнем ТТГ  $19,52 \pm 3,55$  мкМЕ/мл, свТ4 -  $5,88 \pm 2,42$  пмоль/л, а также повышением уровня АТ-ТПО до  $467,80 \pm 64,9$  ЕД/мл. При субклиническом гипотиреозе уровень ТТГ составлял  $6,09 \pm 0,30$  мкМЕ/мл, свТ4 -  $13,81 \pm 2,25$  пмоль/л, АТ-ТПО -  $716,82 \pm 103,24$  ЕД/мл, а в фазе эутиреоза уровень ТТГ составлял  $2,47 \pm 0,67$  мкМЕ/мл, свТ4 -  $14,65 \pm 2,13$  пмоль/л, АТ-ТПО -  $512,73 \pm 57,5$  ЕД/мл.





**Рис. 1. Данные УЗИ**

УЗИ показало, что у больных с АИТ достоверно чаще встречались диффузные нарушения эхогенности тиреоидной паренхимы по смешанному и сниженному типам. Неоднородность эхоструктуры имела у большинства больных с АИТ. При этом атрофическую форму поражения железы чаще всего регистрировали у больных с АИТ в фазу манифестного гипотиреоза.

Анализ данных эхокардиографии у лиц с АИТ показано в следующей таблице.

**Таблица 2**

**Оценка ЭхоКГ у больных с АИТ**

	КГ (n=94)	ЭУ (n=65)	СГ (n=25)	МГ (n=15)	ГТ (n=8)
ТМЖПд,(см)	0,80 ± 0,11	0,87 ± 0,21	0,94 ± 0,16*	1,03 ± 0,15*	0,90 ± 0,12*
ТЗСЛЖд, (см)	0,84 ± 0,12	0,89 ± 0,17	0,91 ± 0,16*	1,02 ± 0,14*^	0,89 ± 0,06
КДР (см)	4,76 ± 0,35	4,74 ± 0,44	4,69 ± 0,42*	5,01 ± 0,63*	4,72 ± 0,44
КСР (см)	3,08 ± 0,25	3,12 ± 0,32	3,14 ± 0,33*	3,49±0,54 *^	3,21 ± 0,30
ФВ (%)	68,5 ± 3,9	63,8 ± 5,6*^	59,8 ± 5,3*	53,7±7,0*^	67,85 ± 4,13
ММЛЖ (г)	147,7 ± 38,5	164,8 ± 61,0	175,8±59,6*	228,9±76,1*^	130,14±47,81

Примечание: \* - достоверность различий по сравнению с контрольной группы ( $p < 0.05$ ); ^ - значимо отличается между группами пациентов с различным состоянием функции щитовидной железы ( $p < 0.05$ ).

ЭхоКГ показало увеличение массы миокарда левого желудочка при субклиническом (175,8±59,6) и манифестном (228,9±76,1) гипотиреозе, снижение фракции выброса на 15,4% при субклиническом гипотиреозе и на 25,2% при манифестном гипотиреозе.

В ходе исследования мы провели распределение показателей артериального давления среди пациентов с различными клиническими фазами аутоиммунного тиреоидита и контрольной группы.

**Таблица 3**

**Оценка АД у больных аутоиммунным тиреоидитом**

	КГ (n=94)	ЭУ (n=65)	СГ (n=25)	МГ (n=15)	ГТ (n=8)
Артериальная гипотония	0	12 (18,4%)	4 (16,0%)	2 (13,3%)	1 (12,5%)
Оптимальное АД	81 (86,2%)	37 (56,9%)	7 (28,0%)	5 (33,4%)	6 (75,0%)
Нормальное АД	11 (11,7%)	14 (21,6%)	8 (32,0%)	4 (26,7%)	1 (12,5%)
Высокое нормальное АД	2 (2,1%)	2 (3,1%)	5 (20,0%)	2 (13,3%)	0
АГ 1-й степени	0	0	1 (4,0%)	2 (13,3%)	0

Примечание к таблице: по классификации ВОЗ.

Результаты показывают, что пациенты с АИТ, особенно в фазах субклинического и манифестного гипотиреоза, подвержены более высоким рискам отклонений артериального давления, что требует тщательного мониторинга.

Как известно, состояние эндотелия можно оценить по показателям липидного спектра, фактора Виллебранда (ФВБ), коагулограммы и С-реактивного белка (СРБ).

В ниже представленной таблице можно увидеть результаты исследования липидного спектра крови у больных с АИТ и лиц контрольной группы.

**Таблица 4**

**Оценка липидного спектра у больных с АИТ**

	<b>КГ (n=94)</b>	<b>ЭУ (n=65)</b>	<b>СГ (n=25)</b>	<b>МГ (n=15)</b>	<b>ГТ (n=8)</b>
ОХ (ммоль/л)	4,81±0,38	5,22±0,97*	5,87±1,38*	6,42±1,16*	4,58±0,67
ТГ (ммоль/л)	1,08±0,48	1,23±0,38	1,42±0,81*	1,64±0,35*	1,19±0,29
ЛПВП (ммоль/л)	1,66±0,38	1,37±0,28	1,14±0,31*	1,17±0,56*	1,88±0,23
ЛПНП (ммоль/л)	2,58±0,41	3,20±0,99*	4,09±1,20*	4,21±1,35*	2,81±0,46
ЛПОНП (ммоль/л)	0,48±0,22	0,56±0,18*	0,80±0,29*	0,62±0,22*	0,55±0,19
КА (отн.ед.)	2,10±0,89	3,02±0,13*	4,31±1,61*	3,94±2,07*	2,72±0,36

*Примечание к таблице: \* - достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы (p<0,05).*

По сравнению с контрольной группой у больных с АИТ в фазу эутиреоза, субклинического и манифестного гипотиреоза установлено статистически достоверное повышение уровня ОХ (p<0,05). Схожая динамика концентрации ТГ выявлена в анализируемых группах. В частности, в сравнении с контрольной группой в группе пациентов с АИТ в фазу эутиреоза и гипертиреоза уровень ТГ был не достоверно повышен (p>0,05), соответственно, а при субклиническом и манифестном течении заболевания регистрировали достоверное увеличение содержания триглицеридов (p<0,05). При анализе уровня ЛПВП установлено, что при субклиническом и манифестном варианте течения АИТ концентрация в сыворотке крови этой антиатерогенной фракции липидов была достоверно ниже, чем в контрольной группе (p<0,05). У больных в фазе эутиреоза и гипертиреоза результаты исследования уровня ЛПВП было статистически не значимым (p>0,05). Уровень ЛПНП, ЛПОНП и КА в анализируемых группах больных АИТ был достоверно повышен при всех клинических вариантах заболевания, кроме гипертиреоза, по сравнению с контрольной группой. Следовательно, по мере снижения функциональной активности щитовидной железы отмечается значимые изменения липидного спектра указывающие развитие атеросклероза у больных с АИТ.

Состояние гемостаза представлены показателями коагулограммы у пациентов с АИТ в различных клинических фазах заболевания и в контрольной группе.

## Оценка коагулограммы у больных с АИТ

	КГ (n=94)	ЭУ (n=65)	СГ (n=25)	МГ (n=15)	ГТ (n=8)
Фибриноген, г/л	2,36±0,56	4,18±0,23*	4,21±0,11*	4,16±0,14*	3,82±0,62*
МНО	1,09±0,12	1,01±0,17	1,13±0,22	1,11±0,24	1,02±0,24
АЧТВ, сек	29,13±4,02	29,10±5,21	28,02±4,72	28,3±3,91	27,74±3,66
ПТИ, %	86,24±13,41	91,22±14,62	94,31±15,32	94,46±13,52	89,42±9,15

Примечание к таблице: \* - достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Фибриноген является важным компонентом системы коагуляции, участвующим в формировании фибринового сгустка. В контрольной группе уровень фибриногена составляет  $2,36 \pm 0,56$  г/л. У пациентов в эутиреоидной фазе его уровень значительно повышается до  $4,18 \pm 0,23$  г/л. В фазе субклинического гипотиреоза наблюдается дальнейшее повышение уровня фибриногена до  $4,21 \pm 0,11$  г/л, что достоверно отличается от контроля ( $p < 0,05$ ). В фазе манифестного гипотиреоза уровень фибриногена составляет  $4,16 \pm 0,14$  г/л, что также достоверно отличается от контроля ( $p < 0,05$ ). В фазе гипертиреоза уровень фибриногена несколько снижается до  $3,82 \pm 0,62$  г/л, но все еще выше, чем в контрольной группе.

Повышение уровня фибриногена во всех фазах АИТ может свидетельствовать о хроническом воспалительном процессе, так как фибриноген является одним из острофазных белков. Повышение уровня фибриногена связано с увеличением риска тромбообразования, что требует внимательного мониторинга и коррекции у пациентов с АИТ.

Анализ данных коагулограммы у больных аутоиммунным тиреоидитом выявляет значительные изменения в показателях коагуляции в зависимости от клинической фазы заболевания. Наиболее заметным изменением является повышение уровня фибриногена во всех фазах АИТ по сравнению с контрольной группой, что указывает на усиление коагуляционной активности. Значения МНО, АЧТВ и ПТИ также демонстрируют изменения, однако они остаются в пределах нормы, что может свидетельствовать о компенсаторных механизмах, предотвращающих развитие гиперкоагуляционных состояний.

Повышение уровня фибриногена может быть связано с воспалительными процессами, характерными для аутоиммунного тиреоидита. Это подтверждается и повышением других маркеров воспаления, таких как СРБ, который коррелирует с фазами АИТ и уровнем фибриногена. В будущем исследования целесообразно проводить более детальное изучение взаимосвязи между показателями коагулограммы и маркерами воспаления у больных с АИТ, что может способствовать разработке новых подходов к диагностике и лечению данного заболевания.

Таблица 6

## Оценка СРБ у больных с АИТ

	КГ (n=94)	ЭУ (n=65)	СГ (n=25)	МГ (n=15)	ГТ (n=8)
СРБ, мг/л	3,36±0,56	5,34±0,75*	6,29±1,12*	7,95±1,05*	5,14±0,66*

Примечание к таблице: \* - достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты представленные в таблице демонстрируют достоверное повышение уровня СРБ у больных с АИТ по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о значительном воспалительном процессе, сопутствующем данному заболеванию. Анализ данных показывает, что уровень СРБ варьируется в зависимости от клинической фазы АИТ, что может указывать на различную степень активности воспалительного процесса на разных этапах заболевания.

Пациенты в фазе эутиреоза имели уровень СРБ  $5,34 \pm 0,75$  мг/л (OR=0,129; 95% CI: 0,07-0,24;  $p < 0,05$ ), что значительно превышает уровень в контрольной группе ( $3,36 \pm 0,56$ ). Этот факт указывает на наличие скрытого воспалительного процесса, даже при нормальной функции щитовидной железы. Повышение уровня СРБ может быть связано с иммунными реакциями, характерными для начальных стадий АИТ.

Уровень СРБ у пациентов с субклиническим гипотиреозом составил  $6,29 \pm 1,12$  мг/л (OR=0,037; 95% CI: 0,009-0,15;  $p < 0,05$ ), что также статистически значимо превышает показатель контрольной группы. Это свидетельствует о прогрессировании воспалительного процесса при ухудшении функции щитовидной железы.

Наивысшие уровни СРБ были зафиксированы у пациентов с манифестным гипотиреозом  $7,95 \pm 1,05$  мг/л (OR=0,009; 95% CI: 0,0009-0,085;  $p < 0,05$ ). Это значительное увеличение уровня СРБ по сравнению с контрольной группой указывает на выраженное воспаление при явном дефиците гормонов щитовидной железы. Данные свидетельствуют о том, что манифестный гипотиреоз сопровождается наиболее активным воспалительным процессом среди всех исследованных фаз АИТ.

В группе гипертиреоза уровень СРБ составил  $5,14 \pm 0,66$  мг/л (OR=0,162; 95% CI: 0,05-0,52;  $p < 0,05$ ). Это указывает на наличие воспаления, что может быть связано с аутоиммунной активностью, влияющей на щитовидную железу.

Таким образом, результаты исследования указывают на необходимость более детального изучения патогенеза воспалительных процессов при аутоиммунном тиреоидите и разработки новых терапевтических стратегий, направленных на уменьшение воспаления и улучшение клинического исхода для пациентов.

В следующей таблице представлены данные о значениях уровня фактора Виллебранда у пациентов с различными фазами АИТ и в контрольной группе.

## Оценка уровня ФВБ при различных фазах АИТ

	КГ (n=94)	ЭУ (n=65)	СГ (n=25)	МГ (n=15)	ГТ (n=8)
ФВБ (%)	106,74±24,85	105,40±23,44	93,75±26,80	40,38±7,09*	172,11±15,94*

Примечание к таблице: \* - достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Согласно полученным данным, уровень ФВБ у пациентов с эутиреозом составляет 105,40±23,44% (OR=1,094; 95% CI: 0,63-1,89;  $p=0,75$ ), что практически идентично значениям контрольной группы 106,74±24,85%. Это указывает на то, что при нормальной функции щитовидной железы уровень ФВБ остается стабильным и находится в пределах нормы. Эутиреоз характеризуется отсутствием клинически значимых изменений в гемостазе, что подтверждается схожестью среднего значения и стандартного отклонения с контрольной группой. В группе обследуемых с субклиническим гипотиреозом наблюдалось умеренное снижение уровня ФВБ до 93,75±26,80% (OR=1,96; 95% CI: 0,88-4,35;  $p=0,08$ ). Это снижение статистически не значимо по сравнению с контрольной группой и группой эутиреоза. В группе с манифестным гипотиреозом значительное снижение уровня ФВБ до 40,38±7,09% (OR = 47,6; 95% CI: 14,57-154,78;  $p < 0,05$ ) указывают на выраженные нарушения в системе свертывания крови. Это снижение является самым значительным среди всех исследуемых групп и статистически значимо отличается как от контрольной группы, так и от других фаз АИТ. Пациенты с манифестным гипотиреозом подвержены повышенному риску кровотечений, что связано с недостаточной секрецией ФВБ и другими изменениями в системе гемостаза. Этот факт подчеркивает необходимость активного лечения и контроля уровня тиреоидных гормонов у этих пациентов. При гипертиреозе наблюдалось резкое повышение уровня ФВБ до 172,11±15,94% (OR = 0,09; 95% CI: 0,03-0,29;  $p < 0,05$ ). Это повышение статистически значимо по сравнению с контрольной группой и всеми другими фазами АИТ. Гипертиреоз характеризуется усиленной метаболической активностью и воспалительными процессами, которые стимулируют секрецию ФВБ эндотелиальными клетками. Пациенты с гипертиреозом подвержены риску тромбоэмболических осложнений из-за гиперкоагуляционного состояния, что требует внимательного мониторинга и возможной коррекции антикоагулянтной терапии.

Таким образом, повышение уровня СРБ и ФВБ может служить важным диагностическим и прогностическим маркером в клинической практике при ведении пациентов с эндотелиальной дисфункцией при АИТ. Это исследование открывает новые перспективы для дальнейших научных изысканий в области эндокринологии и аутоиммунных заболеваний, направленных на улучшение качества жизни пациентов и повышение эффективности лечения.

## Корреляционный анализ между показателями эндотелиальной дисфункции и функциональной активности АИТ.

На рисунке 2 представлены данные о взаимосвязи между уровнем СРБ и фактором Виллебранда у пациентов в различных фазах АИТ. График демонстрирует, что состояние щитовидной железы оказывает влияние на уровни СРБ и ФВБ. Между уровнем СРБ и ФВБ выявлена умеренно сильная отрицательная корреляционная связь ( $r = -0,493$ ;  $p < 0,001$ ). У пациентов с манифестным гипотиреозом наблюдаются более высокие уровни СРБ и низкие значения ФВБ, что указывает на более выраженный воспалительный процесс. В то время как у пациентов с гипертиреозом, несмотря на высокий уровень ФВБ, уровень СРБ остается относительно низким, что может свидетельствовать о различиях в воспалительном ответе при этих состояниях.

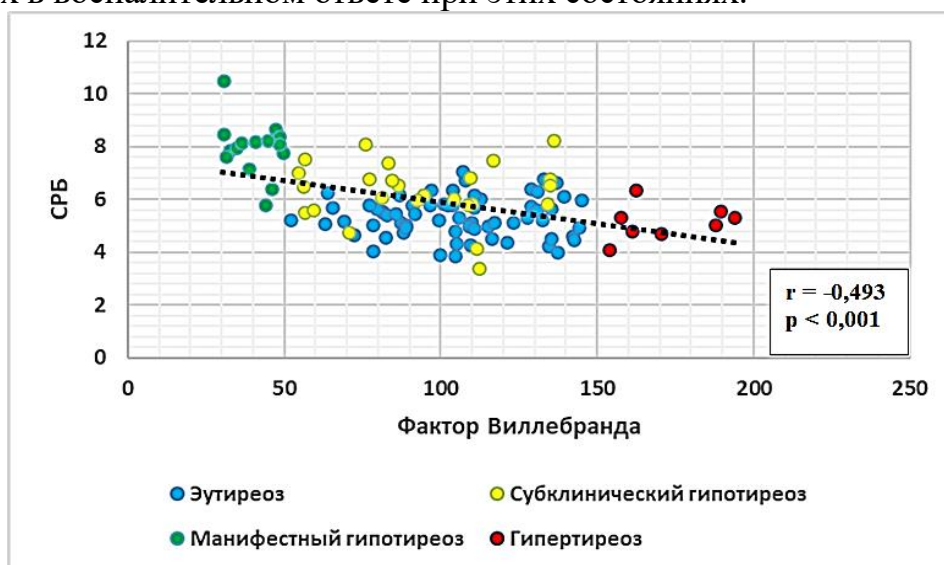


Рис. 2. Корреляционная связь между СРБ и ФВБ у пациентов в различных фазах АИТ

На рисунке 3 представлены данные о взаимосвязи между уровнем ФВБ с ТТГ у пациентов в различных фазах АИТ.

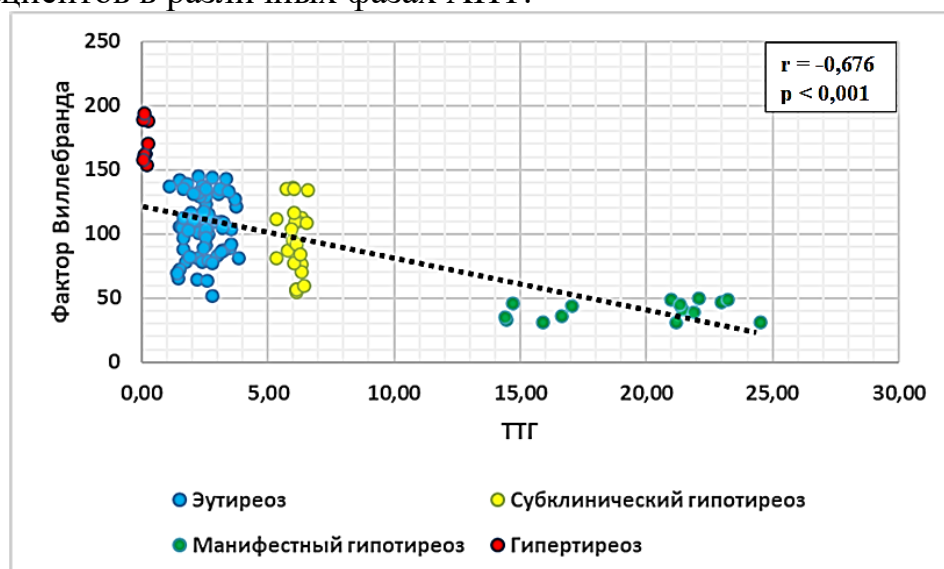
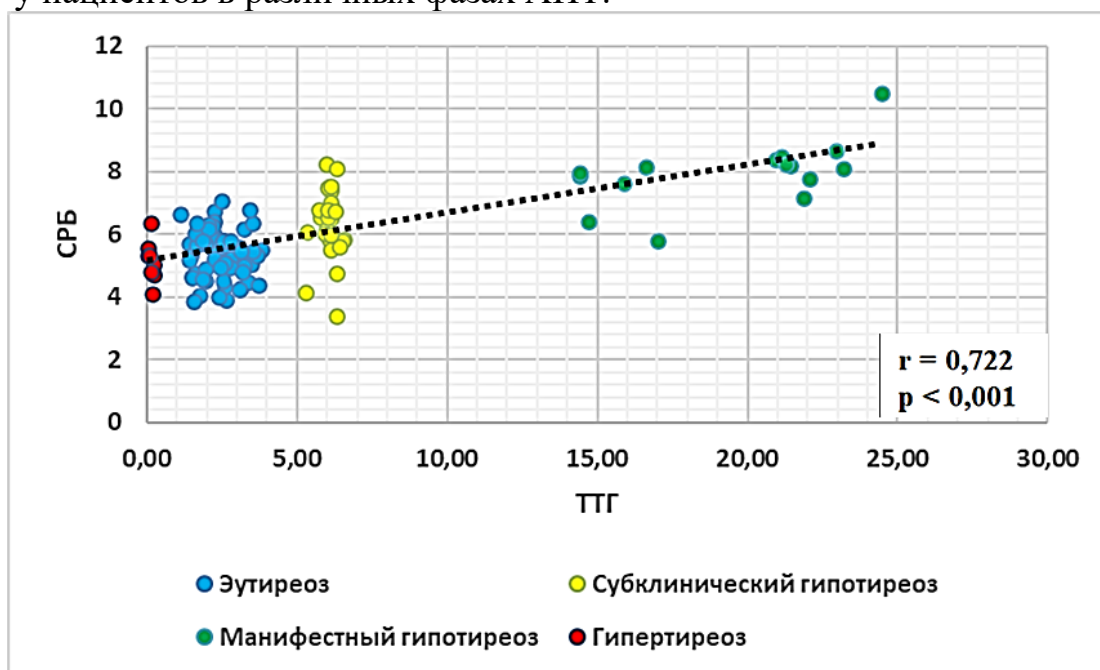


Рис. 3. Корреляционная связь между ФВБ и ТТГ у пациентов в различных фазах АИТ

График демонстрирует, что между уровнем ТТГ и ФВБ выявлена умеренно сильная отрицательная корреляционная связь ( $r=-0,676$ ;  $p<0,001$ ). Это значит, что при повышении ТТГ, как правило, снижается ФВБ, что может указывать на изменение коагуляционной активности и эндотелиальной функции при гипотиреозе. Пациенты с эутиреозом и гипертиреозом имеют более высокий ФВБ, тогда как пациенты с субклиническим и особенно с манифестным гипотиреозом имеют его сниженные значения. Эти данные подчеркивают важность мониторинга коагуляционных параметров у пациентов с нарушениями функции щитовидной железы, особенно при гипотиреозе.

На рисунке 4 представлены данные о взаимосвязи между уровнем СРБ и ТТГ у пациентов в различных фазах АИТ.

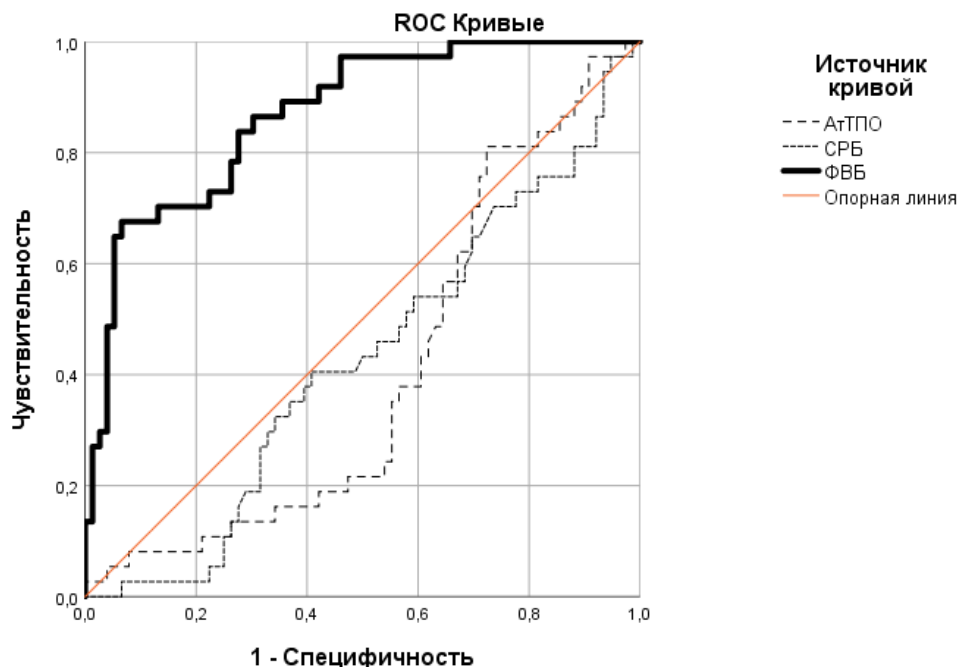


**Рис. 4. Корреляционная связь между СРБ и ТТГ у пациентов в различных фазах АИТ**

График демонстрирует сильную положительную корреляцию между уровнем СРБ и ТТГ ( $r=0,722$ ;  $p<0,001$ ). Это означает, что при повышении ТТГ уровень СРБ также увеличивается. Эта зависимость наиболее заметна у пациентов с манифестным гипотиреозом, где наблюдаются самые высокие уровни обоих маркеров. В то же время у пациентов с эутиреозом и гипертиреозом значения этих показателей остаются относительно низкими. Эти данные могут свидетельствовать о том, что воспалительные процессы и коагуляционные нарушения могут быть более выраженными у пациентов с манифестным гипотиреозом.

Для более углубленного анализа диагностической значимости отдельных параметров мы использовали метод построения ROC кривых (Receiver Operating Characteristic). ROC анализ позволяет оценить чувствительность и специфичность диагностического теста при различных пороговых значениях, что дает возможность более точно определить диагностическую ценность исследуемых показателей.

Представленный ниже график иллюстрирует ROC кривые для различных исследуемых показателей таких, как АТ-ТПО, СРБ и ФВБ. Анализ этих кривых предоставляет важную информацию о диагностической значимости каждого параметра, что в дальнейшем поможет в разработке более точных диагностических и лечебных подходов к пациентам с аутоиммунным тиреоидитом.



**Рис. 5. ROC кривые. Оценка чувствительности и специфичности теста**

В четвертой главе диссертации «Генетическая характеристика полиморфизма генов IL17A, IL17F, IL 23R у больных с аутоиммунным тиреоидитом и их взаимосвязь с показателями эндотелиальной дисфункции» приведены результаты генетических исследований.

Полученные результаты в ходе нашего исследования указывают на потенциальную связь между полиморфизмом G197A гена IL17A и АИТ.

**Таблица 8**

**Распределение по генотипам и аллелям**

Группа	Аллель				Генотип					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Манифестный гипотиреоз	17	56,67	13	43,33	4	26,67	9	60	2	13,33
Субклинический гипотиреоз	37	74	13	26	14	56	9	36	2	8
Эутиреоз	81	62,31	49	37,69	28	43,08	25	38,46	12	18,46
Гипертиреоз	11	68,75	5	31,25	4	50	3	37,5	1	12,5
Контрольная группа	155	82,45	33	17,55	66	70,21	23	24,47	5	5,32

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма G197A гена IL17A показало различия между основной группой и контрольной группой.

Дальнейшее изучение этих генетических ассоциаций может способствовать уточнению диагностических и терапевтических подходов в эндокринологии. Эти результаты указывают на потенциальную связь между полиморфизмом G197A гена IL17A и дисфункцией щитовидной железы.

**Таблица 9**

**Частоты ожидаемого и наблюдаемого распределения генотипов локуса в основной группе по принципу равновесия Харди-Вайнберга (полиморфизм G197A гена IL17A)**

Основная группа					
Аллели	Частота аллелей				
G	0,65				
A	0,35				
Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
G/ G	0,44	0,42	0,17		
G/A	0,41	0,46	0,62		
A /A	0,15	0,13	0,57		
Всего	1	1	1,37	0,236	1

Согласно полученным данным из таблицы видно, что суммарное значение  $\chi^2$  для всех генотипов основной группы составляет 1,37 ( $p=0,236$ ;  $df=1$ ), полученные результаты указывают на соответствие наблюдаемых данных закону Харди-Вайнберга, предполагающему случайное сочетание аллелей в популяции при отсутствии эволюционных воздействий.

**Таблица 10**

**Частоты ожидаемого и наблюдаемого распределения генотипов локуса в контрольной группе по принципу равновесия Харди-Вайнберга (полиморфизм G197A гена IL17A).**

Контрольная группа					
Аллели	Частота аллелей				
G	0,82				
A	0,18				
Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
G/ G	0,7	0,68	0,07		
G/A	0,24	0,29	0,65		
A /A	0,05	0,03	1,53		
Всего	1	1	2,25	0,136	1

Согласно полученных нами данных и представленных в таблице, в мутантном генотипе A/A наблюдаемая частота 0,05 против ожидаемой 0,03 с  $\chi^2=1,53$  указывает на наибольшее отклонение среди генотипов контрольной группы.

Общий  $\chi^2$  для всех генотипов составляет 2,25 с уровнем значимости  $p=0,136$  и  $df=1$ , что подтверждает отсутствие статистически значимого отклонения наблюдаемых частот генотипов от ожидаемых на основе частот аллелей. Это указывает на отсутствие значительных эволюционных сил, влияющих на аллельные и генотипные частоты в этих группах, что соответствует ожидаемому на основе частот аллелей и подтверждает равновесие Харди-Вайнберга.

Было осуществлено комплексное исследование прогностической значимости генетических маркеров, ассоциированных с полиморфизмом G197A гена IL17A, для оценки риска развития различных форм заболеваний щитовидной железы. Анализировались такие параметры, как чувствительность (SE), специфичность (SP), площадь под кривой рабочих характеристик приемника (AUC), отношение шансов (OR) и 95% доверительные интервалы (CI), которые были рассчитаны для каждой группы сравнения.

**Таблица 11**

**Прогностическая эффективность исследуемых генетических маркеров (полиморфизм G197A гена IL17A)**

	Группы	SE	SP	AUC	OR	95%CI	p
G	Основная группа// Контрольная группа	0,646	0,176	0,411	0,389	0,247 - 0,614	0,708
A	Основная группа// Контрольная группа	0,824	0,354	0,589	2,574	1,63 - 4,064	0,292
G/ G	Основная группа// Контрольная группа	0,442	0,298	0,37	0,337	0,191 - 0,595	0,692
G/A	Основная группа// Контрольная группа	0,407	0,755	0,581	2,119	1,167 - 3,847	0,486
A /A	Основная группа// Контрольная группа	0,15	0,947	0,549	3,152	1,165 - 8,529	0,519

Анализ эффективности аллеля G показал, что наблюдаемые значения SE и SP для аллеля G в основной группе по сравнению с контрольной группой выявили низкую чувствительность и специфичность этого маркера, что указывает на его ограниченную прогностическую способность отделять основную группу от контрольной. Данные показатели соответствовали значениям AUC (0,411), что подчеркивает низкую диагностическую ценность аллеля G. Соответственно, наблюдаемое OR демонстрирует отсутствие значимой ассоциации между наличием аллеля G и развитием заболеваний щитовидной железы. Анализ эффективности аллеля A в контрасте с аллелем G, продемонстрировал значительно более высокие значения SE и SP в сравнении основной группы с контрольной. Это нашло отражение в более высоких значениях AUC (0,589), указывая на улучшенную способность аллеля A служить дифференциальным маркером. Соответственно, OR для аллеля A указывает на увеличение вероятности ассоциации наличия этого аллеля с риском развития заболеваний щитовидной железы.

Генотипический анализ (G/G, G/A, A/A) выявил различия в прогностической ценности разных генотипов. Генотип G/G показал наименьшую эффективность среди изученных, в то время как генотипы G/A и A/A продемонстрировали повышенные значения OR, особенно в контексте определенных заболеваний, что подчеркивает их потенциальную роль как маркеров риска.

**Таблица 12**

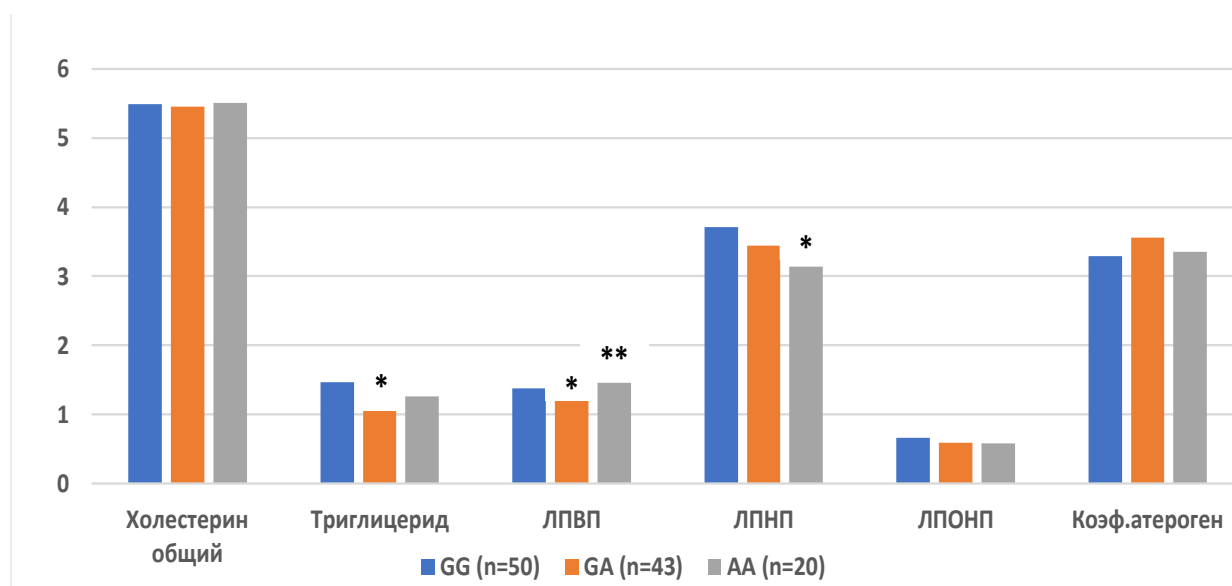
**Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма G197A гена IL17A в основной и контрольной группах**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
G	146	64,6	155	82,45	16,47	0,00	0,78	0,566 - 1,086	0,39	0,247 - 0,614
A	80	35,4	33	17,55	16,47	0,00	1,28	0,699 - 2,33	2,57	1,63 - 4,064
G/G	50	44,25	66	70,21	14,04	0,00	0,63	0,386 - 1,028	0,34	0,191 - 0,595
G/A	46	40,71	23	24,47	6,09	0,01	1,66	1,041 - 2,66	2,12	1,167 - 3,847
A/A	17	15,04	5	5,32	5,109	0,026	2,828	1,68 - 4,76	3,152	1,165 - 8,53

В данной таблице представлен анализ распределения аллелей G и A, а также генотипов G/G, G/A и A/A между основной и контрольной группами, с целью оценки их связи с риском развития заболевания. Аллель G был обнаружен у 64,6% пациентов в основной группе и у 82,45% в контрольной группе, что свидетельствует о значимых различиях ( $\chi^2 = 16,47$ ,  $p = 0,00$ ). Относительный риск (RR) для аллеля G составил 0,78 (95% CI: 0,566 - 1,086), а отношение шансов (OR) — 0,39 (95% CI: 0,247 - 0,614), что указывает на снижение риска заболевания у носителей этого аллеля. В противоположность этому, аллель A был выявлен у 35,4% пациентов в основной группе и у 17,55% в контрольной группе, также продемонстрировав значимые различия ( $\chi^2 = 16,47$ ,  $p = 0,00$ ). RR для аллеля A составил 1,28 (95% CI: 0,699 - 2,33), а OR — 2,57 (95% CI: 1,63 - 4,064), что свидетельствует о повышенном риске заболевания у носителей этого аллеля. Анализ генотипов показал, что генотип G/G встречался у 44,25% пациентов в основной группе и у 70,21% в контрольной группе ( $\chi^2 = 14,04$ ,  $p = 0,00$ ). RR для генотипа G/G составил 0,63 (95% CI: 0,386 - 1,028), а OR — 0,34 (95% CI: 0,191 - 0,595), что указывает на снижение риска заболевания у носителей этого генотипа. Генотип G/A был выявлен у 40,71% пациентов в основной группе и у 24,47% в контрольной группе ( $\chi^2 = 6,09$ ,  $p = 0,01$ ). RR для этого генотипа составил 1,66 (95% CI: 1,041 - 2,66), а OR — 2,12 (95% CI: 1,167 - 3,847), что свидетельствует о повышенном риске заболевания у носителей генотипа G/A. Генотип A/A встречался у

15,04% пациентов в основной группе и у 5,32% в контрольной группе ( $\chi^2 = 5,109$ ,  $p = 0,026$ ). RR для генотипа A/A составил 2,828 (95% CI: 1,68 - 4,76), а OR — 3,152 (95% CI: 1,165 - 8,53), что указывает на значительное увеличение риска заболевания у носителей этого генотипа. В целом, результаты анализа демонстрируют, что аллель G и генотип G/G связаны со снижением риска заболевания, тогда как аллель A и генотипы G/A и A/A ассоциированы с повышенным риском заболевания. Все полученные показатели достигли уровня статистической значимости, что подчеркивает важность этих генетических маркеров в прогнозировании риска заболевания.

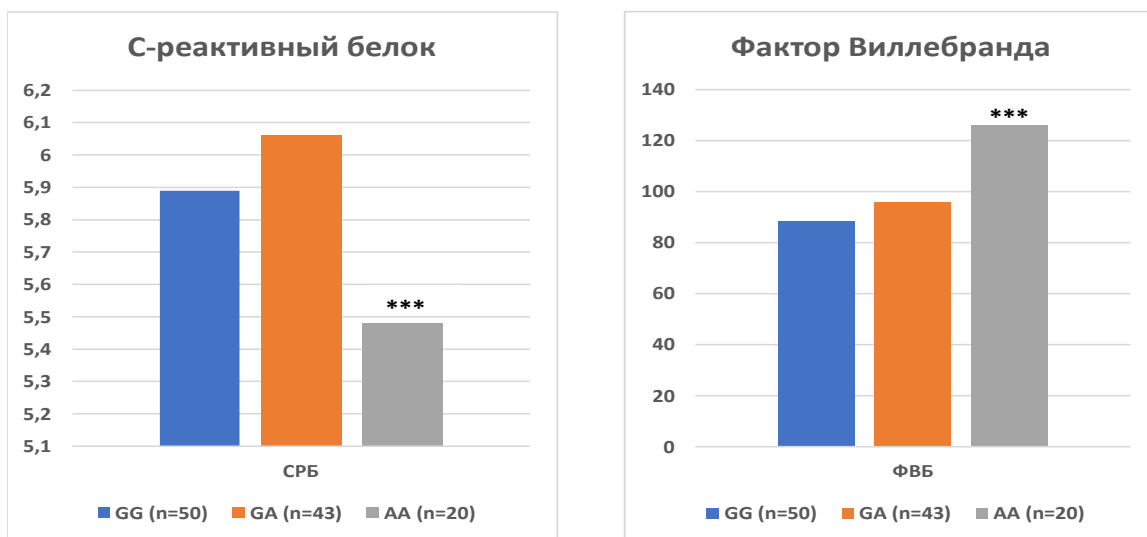
Далее была анализирована взаимосвязь генотипа полиморфизма G197A гена IL17A с показателями эндотелиальной дисфункции. Анализ липидного спектра показывает, что различия между генотипами проявляются в основном в уровнях триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП и коэффициенте атерогенности. Генотип GG связан с более высоким уровнем триглицеридов и ЛПНП, генотип AA, напротив, имеет низкий уровень ЛПНП и ЛПОНП. Как видно из представленных данных на рисунке по взаимосвязи между показателями генотипов полиморфизма гена IL17A и данными липидного спектра не прослеживается значимой связи.



**Рис. 6. Показатели взаимосвязи генотипа полиморфизма G197A гена IL17A с липидным спектром у больных с АИТ**

*Примечание: \* - достоверность различий по сравнению с показателями GG ( $p < 0,05$ ); \*\* – статистическая значимость по отношению к GA ( $p < 0,05$ ).*

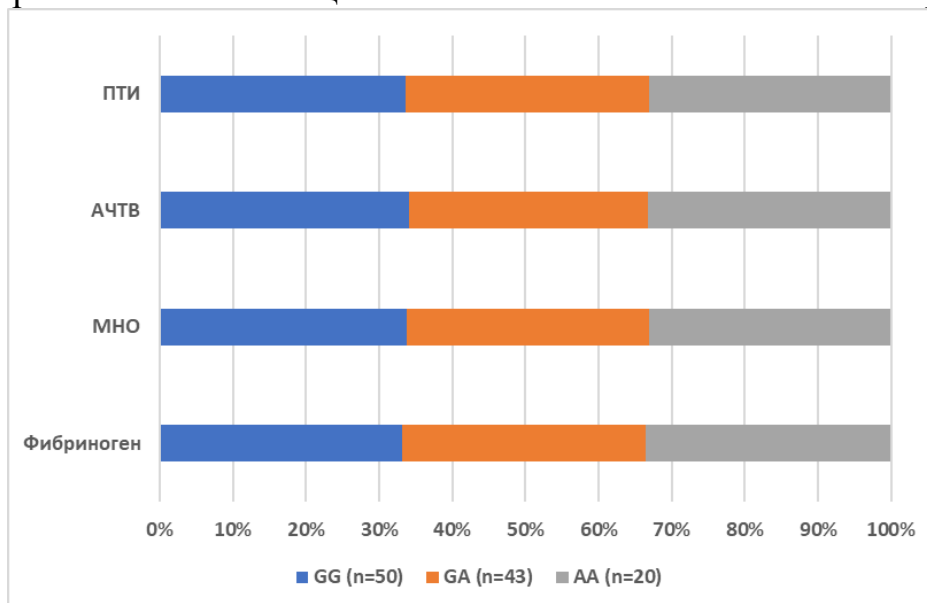
Также был проведен анализ взаимосвязи между полиморфизмом G197A гена IL17A с СРБ и ФВБ у больных с АИТ. Результаты показали, что уровень СРБ варьируется в зависимости от генотипа. Пациенты с генотипом GA имеют самый высокий уровень СРБ, что может указывать на более выраженный воспалительный процесс по сравнению с другими генотипами.



**Рис. 7. Показатели взаимосвязи генотипа полиморфизма G197A гена IL17A с СРБ и ФВБ у больных с АИТ**

*Примечание: \*\*\*- достоверность различий по сравнению с показателями GG ( $p < 0,005$ ) и GA ( $p < 0,05$ ).*

Уровень ФВБ также варьируется в зависимости от генотипа, причем самый высокий уровень наблюдается у пациентов с генотипом АА. Это может указывать на более выраженную дисфункцию эндотелиальной системы с повышенным риском тромбообразования у этой группы пациентов. Пациенты с генотипом GG имеют самый низкий уровень ФВБ, что может свидетельствовать о менее выраженной активности факторов, связанных с свертыванием крови и эндотелиальной функцией. Полученные данные свидетельствуют о том, что существует связь между генотипами и уровнями как СРБ, так и ФВБ. Эти данные могут иметь важное значение для оценки риска и стратегии лечения пациентов на основе их генетической картины.



**Рис. 8. Взаимосвязь между генотипом полиморфизма G197A гена IL17A и показателями коагулограммы у больных с АИТ.**

Результаты коагулограммы свидетельствуют о том, что наличие гетерозиготного или мутантного генотипа не оказывает значимого влияния на коагуляционные показатели, которые остаются в пределах нормы независимо от генотипа.

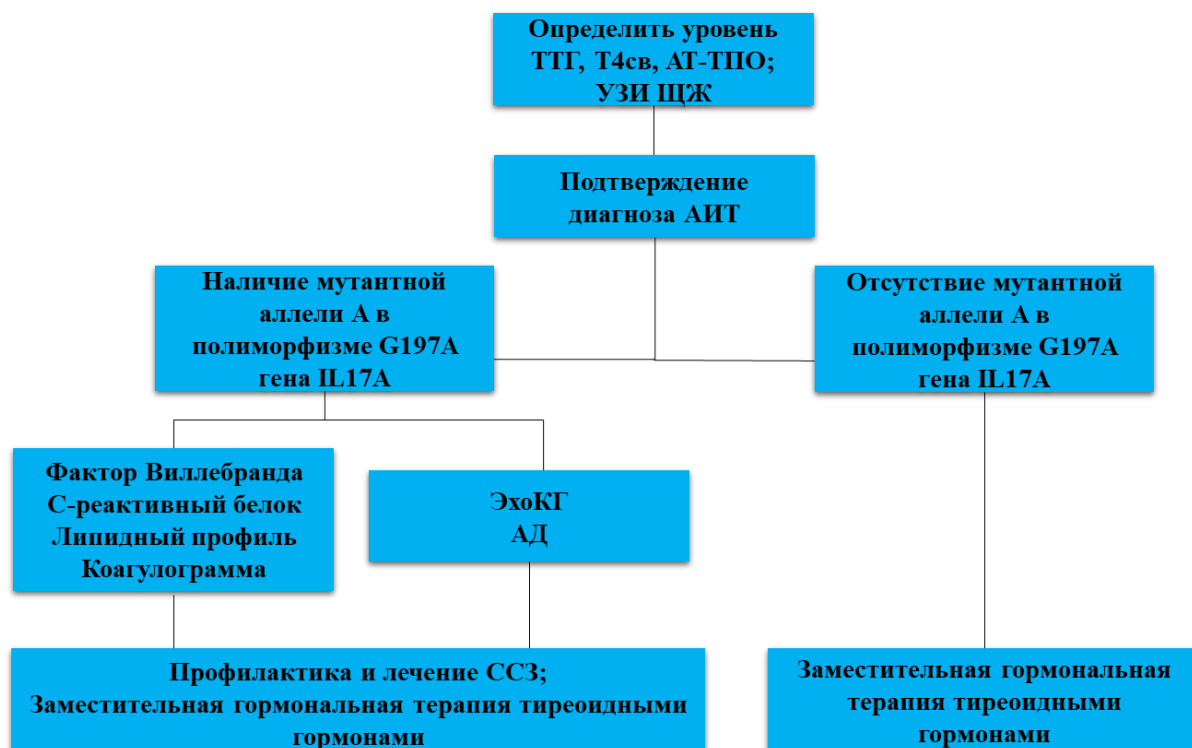
Исследование полиморфизма His161Arg гена IL17F в основной и контрольной группах показывает соответствие наблюдаемых частот генотипов ожидаемым по модели равновесия Харди-Вайнберга, что свидетельствует о стабильности аллельных и генотипных частот в рассматриваемых популяциях. Отсутствие статистически значимых отклонений между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами указывает на то, что для данных популяций не характерно наличие сильных эволюционных процессов, влияющих на распределение данного генетического полиморфизма. Результаты анализа, не выявили статистически значимых различий между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами генотипов, что свидетельствует о соответствии данных равновесию Харди-Вайнберга. Таким образом, полиморфизм His161Arg гена IL17F может не играть ключевой роли в развитии рассматриваемых заболеваний щитовидной железы в данных популяциях. Показатели взаимосвязи генотипа полиморфизма His161Arg гена IL17F с маркерами эндотелиальной дисфункции у больных с АИТ не показал значимых результатов.

Далее, согласно поставленным задачам был изучен полиморфизм G/A гена IL23R, что показал высокую частоту аллеля G во всех группах, включая контрольную группу. Аллели G и A показали высокую чувствительность, но низкую специфичность, с AUC 0,491 и 0,51 соответственно, что указывает на их ограниченную диагностическую ценность. Что касается относительного риска (OR) и 95%CI, также не демонстрируют статистически значимой связи между аллелем A и заболеваниями щитовидной железы. Генотипы G/G и G/A также продемонстрировали низкую специфичность и AUC (0,481 и 0,52). Это может свидетельствовать о низкой частоте этого генотипа в исследуемой популяции или о его отсутствии в ассоциации с исследуемыми заболеваниями щитовидной железы.

Таким образом, результаты исследования подчеркивают важность комплексного и междисциплинарного подхода к лечению АИТ. Интеграция данных по эндокринологическим, кардиологическим и воспалительным маркерам в единый клинический подход позволит улучшить диагностику, прогноз и качество жизни пациентов с этим сложным заболеванием.

В заключение можно сказать, что некоторые генетические маркеры показывают связь с заболеваниями щитовидной железы и эндотелиальной дисфункцией, их использование в качестве прогностических индикаторов проявляет большой интерес и требует дальнейшего углубленного изучения.

## ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведённых исследований на тему “Клинико-генетические особенности эндотелиальной дисфункции у больных с аутоиммунным тиреоидитом” были представлены следующие выводы:

1. Установлено, что морфо-функциональные изменения сердца наиболее заметны у пациентов с субклиническим и манифестным гипотиреозом. ЭхоКГ исследования показали, что в фазе манифестного гипотиреоза, показатели ТЗСЛЖд и ТМЖПд были значительно выше по сравнению с контрольными значениями. ( $p < 0.05$ ). Аналогично, при субклиническом и манифестном гипотиреозе фракция выброса, был достоверно ниже ( $p < 0.05$ ), чем в контрольной группе. Размеры левого желудочка постепенно увеличивались в фазе субклинического и манифестного гипотиреоза ( $p < 0.05$ ) по сравнению с контрольной группой и группой эутиреоза. Однако достоверное увеличение размеров было отмечено только в фазе манифестного гипотиреоза ( $p < 0.05$ ) в сравнении с другими группами.

2. Установлено, что анализ генотипа полиморфизма G197A гена IL17A показал достоверное увеличение гетерозиготного генотипа GA ( $n=46$ ); также было отмечено значимое увеличение мутантного генотипа AA ( $n=17$ ) и мутантного аллеля А ( $n=80$ ). Оценка прогностической значимости генетических маркеров, ассоциированных с полиморфизмом G197A гена IL17A, для риска развития различных фаз АИТ, продемонстрировал

эффективность аллеля А в контрасте с аллелем G и показал значительно более высокие значения SE и SP в сравнении с контрольной группой. Это нашло отражение в более высоких значениях AUC (0,629), указывая способность аллеля А служить дифференциальным маркером.

3. Выявлено наличие взаимосвязи между полиморфизмом G197A гена IL17A и клинико-лабораторными параметрами у больных с АИТ и эндотелиальной дисфункцией. Эта связь особенно выражена в группах с субклиническим и манифестным гипотиреозом, указывая на потенциальную роль этого полиморфизма в модуляции течения и клинических проявлений заболевания.

4. На основании генетического исследования полиморфизма His161Arg гена IL17F и полиморфизма G/A гена IL23R установлено, что изученные аллели и генотипы не связаны с повышенным риском развития заболевания, и все анализируемые показатели не достигли уровня статистической значимости ( $\chi^2 = 0,45$ ,  $p = 0,50$  и  $\chi^2 = 0,52$ ,  $p = 0,48$  соответственно). Также, анализ прогностической значимости полиморфизма His161Arg гена IL17F и полиморфизма G/A гена IL23R не показали достоверной взаимосвязи с АИТ и эндотелиальной дисфункцией.

5. На основании клинико-генетических исследований у больных с АИТ, с учётом риска развития эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистых осложнений, были разработаны принципы ведения больных для выявления риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING  
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 AT  
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY NAMED AFTER  
ACADEMICIAN Y.KH. TURAKULOVA**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**NASIROVA AZIZA KAMOLJONOVNA**

**CLINICAL AND GENETIC FEATURES OF ENDOTHELIAL  
DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS**

**14.00.03 – Endocrinology**

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

**TASHKENT – 2024**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with number B2022.3.PhD/Tib2654.**

The dissertation was prepared at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at ([www.endomarkaz.uz](http://www.endomarkaz.uz)) and on the website of “ZiyoNet” information- educational portal at ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

<b>Scientific adviser:</b>	<b>Nadjmutdinova Dilorom Kamardinovna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Shamansurova Zulaykho Muralimjanovna</b> Doctor of Medical Sciences, Docent <b>Alimukhamedova Gulrukh Aybekovna</b> Doctor of Medical Sciences
<b>Leading organization:</b>	<b>Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers</b>

The defense of the dissertation will take place on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 y., at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova (Address: 100125, Tashkent city, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek street. 56. Tel/fax: (+99871)262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova, (registered No. \_\_\_\_\_), (100125, Tashkent city, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek street. 56. Tel/fax: (+99871)262-27-02).

Abstract of the dissertation sent out on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 year.  
(mailing report №. \_\_\_\_\_ on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 year).

**Z.Yu. Khalimova**  
Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**U.A. Mirsaidova**  
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Philosophy on Medical Sciences (PhD)

**Kh.K. Nasirova**  
Deputy Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Docent

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the study** is to assess the significance of clinical and genetic markers of endothelial dysfunction for early diagnosis in patients with autoimmune thyroiditis.

**The object of the study** was 113 patients with various phases of AIT, observed in the 3rd clinic of the Tashkent Medical Academy, as well as 94 healthy individuals who formed the control group.

**Scientific novelty of the research** consists of the following:

for the first time, the polymorphism of the genes encoding interleukins 17A, 17F and 23R was studied in Uzbek patients with autoimmune thyroiditis. A significant increase in the frequency of the heterozygous GA genotype, mutant AA genotype and mutant A allele was revealed when analyzing the G197A polymorphism of the IL17A gene;

a relationship was found between the G197A polymorphism of the IL17A gene and hemodynamic changes, and the important role of this genetic marker in the development of endothelial dysfunction in patients with autoimmune thyroiditis was substantiated;

a significant change in the level of von Willebrand factor, a marker of endothelial dysfunction, was confirmed in patients with autoimmune thyroiditis, manifested by its decrease in overt hypothyroidism and increase in thyrotoxicosis, which justifies the need to monitor the level of thyroid hormones depending on the clinical stage of the disease;

For the first time, principles of early diagnosis and management of patients with hemodynamic changes were developed, taking into account the relationship between hormonal and genetic parameters in patients with autoimmune thyroiditis.

**Implementation of research results.** Based on the obtained scientific data on the clinical and genetic features of endothelial dysfunction in patients with autoimmune thyroiditis:

the first scientific novelty: for the first time it was proven that in patients of Uzbek nationality suffering from autoimmune thyroiditis, based on the analysis of polymorphisms of the genes of interleukins 17A, 17F and 23R, as well as the G197A polymorphism of the IL17A gene, heterozygous GA, mutant AA genotypes and mutant A allele are significantly increased. These proposals were included in the methodological guide "Molecular genetic methods for studying the development of autoimmune thyroiditis", approved by the Coordination Expert Council of the Tashkent Medical Academy on November 23, 2023 under number 11-23 / 187-t-n. This proposal was implemented into practice at the 50th Family Polyclinic of Yunusabad District, Tashkent City by Order No. 121 dated 13.02.2024 and at the 59th Family Polyclinic of Yakkasaray District, Tashkent City by Order No. 34 dated 14.02.2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated August 26, 2024, No. 5). Social effectiveness: Negative genotypic variants of the IL17A gene are significantly common in patients with autoimmune thyroiditis. Analysis of the distribution of IL17A gene genotypes shows that the appearance of the A/A mutant genotype does not depend on the stage of AIT.

Identification of negative genotypes of this locus allows using this method as an early prognostic marker of AIT. Cost-effectiveness: Early detection of autoimmune thyroiditis and prevention of its complications on the cardiovascular system allows saving 78.6% of budget funds spent on the treatment of this disease in hospital conditions. This also helps prevent disability, restore working capacity and improve the quality of life;

the second scientific novelty: a connection was revealed between the G197A polymorphism of the IL17A gene and hemodynamic changes, which allows us to assert the important role of this genetic marker in the development of endothelial dysfunction in patients with AIT. These proposals are included in the guidelines "Molecular genetic methods for studying the development of autoimmune thyroiditis", approved by the Coordination Expert Council of the Tashkent Medical Academy on November 23, 2023 under number 11-23 / 187-t-son. This proposal was put into practice by orders No. 121 dated 13.02.2024 to the 50th family polyclinic of the Yunusabad district of Tashkent city and No. 34 dated 14.02.2024 to the 59th family polyclinic of the Yakkasaray district of Tashkent city (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated August 26, 2024 No. 5). Social effectiveness: negative genotypic variants of the IL17A gene are significantly common among patients with autoimmune thyroiditis. Analysis of the frequency of occurrence of the G197A polymorphism of the IL17A gene showed that the appearance of the mutant genotype A / A is not associated with the AIT phase. Identification of negative genotypes of this locus allows using this method as an early prognostic sign of AIT. Economic efficiency: 78.6% of budget funds spent on the treatment of this disease in hospital settings are saved due to early detection of autoimmune thyroiditis and prevention of its complications on the cardiovascular system, which helps prevent disability, restore working capacity and improve quality of life;

the third scientific novelty: a significant change in the level of von Willebrand factor, an indicator of endothelial dysfunction, in patients with autoimmune thyroiditis was confirmed - a decrease in overt hypothyroidism and an increase in thyrotoxicosis. In this regard, the need to control the level of thyroid hormones in these patients, depending on the clinical stage of the disease, is substantiated. These proposals are included in the guidelines "Molecular genetic methods for studying the development of autoimmune thyroiditis", approved by the Coordinating Expert Council of the Tashkent Medical Academy on November 23, 2023 under number 11-23 / 187-t-son. This proposal was put into practice by orders No. 121 dated 13.02.2024 to the 50th family polyclinic of the Yunusabad district of Tashkent city and No. 34 dated 14.02.2024 to the 59th family polyclinic of the Yakkasaray district of Tashkent city (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated August 26, 2024 No. 5). Social effectiveness: negative genotypic variants of the IL17A gene are significantly common among patients with autoimmune thyroiditis. Analysis of the frequency of occurrence of the G197A polymorphism of the IL17A gene showed that the appearance of the mutant genotype A / A is not associated with the AIT phase. Identification of negative genotypes of this locus allows using this method as an early prognostic sign of AIT.

Economic efficiency: 78.6% of budget funds spent on the treatment of this disease in hospital settings are saved due to early detection of autoimmune thyroiditis and prevention of its complications on the cardiovascular system, which helps prevent disability, restore working capacity and improve quality of life;

the fourth scientific novelty: for the first time, principles of early diagnosis and management of patients with hemodynamic changes have been developed taking into account the relationship between hormonal and genetic parameters in patients with autoimmune thyroiditis. These proposals are included in the methodological recommendations "Molecular genetic methods for studying the development of autoimmune thyroiditis", approved by the Coordination Expert Council of the Tashkent Medical Academy on November 23, 2023 under number 11-23 / 187-t-son. This proposal was put into practice by orders No. 121 dated 13.02.2024 to the 50th family polyclinic of the Yunusabad district of Tashkent city and No. 34 dated 14.02.2024 to the 59th family polyclinic of the Yakkasaray district of Tashkent city (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated August 26, 2024 No. 5). Social effectiveness: negative genotypic variants of the IL17A gene are significantly common among patients with autoimmune thyroiditis. Analysis of the frequency of occurrence of the G197A polymorphism of the IL17A gene showed that the appearance of the mutant genotype A / A is not associated with the AIT phase. Identification of negative genotypes of this locus allows using this method as an early prognostic sign of AIT. Economic efficiency: 78.6% of budget funds spent on the treatment of this disease in hospital settings are saved due to early detection of autoimmune thyroiditis and prevention of its complications on the cardiovascular system, which helps prevent disability, restore working capacity and improve quality of life.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation was 108 pages.

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

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Нажмутдинова Д.К., Насырова А.К. Аутоиммунный тиреоидит и сердечнососудистый риск // «Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья». – Ташкент, 2022. – №3-4. – С.16-18. (14.00.00; № 14)
2. Нажмутдинова Д.К., Насырова А.К., Расулов А.Д. Молекулярно-генетические механизмы развития аутоиммунного тиреоидита // «Вестник Ташкентской медицинской академии». – Ташкент, 2023. – №2. – С.146-148. (14.00.00; № 13)
3. Najmutdinova D.K., Nasirova A.K., Rasulov A.D. The relationship between autoimmune thyroiditis and von Willebrand factor and its role in the development of endothelial dysfunction // «Uzbek medical journal» – 2024. – №5(3). – P.60-66. (14.00.00; )
4. Нажмутдинова Д.К., Насырова А.К. Influence of thyroid function on lipid profile in autoimmune thyroiditis: clinical and experimental insights // «American journal of medicine and medical sciences» – USA, 2024. – №14(5). – P.1200-1204. (14.00.00; № 2)

**II бўлим (II часть; Part II)**

5. Нажмутдинова Д.К., Насырова А.К. Изменение показателей липидного спектра при аутоиммунном тиреоидите // «Endokrinologiyaning dolzarb muammolari» Xalqaro ilmiy-amaliy anjuman materiallari to‘plami. – Ташкент, 2023. – С.100
6. Нажмутдинова Д.К., Насырова А.К. Роль полиморфизма rs743572 гена CYP17A1 в формировании и клиническом течении АИТ // «Санкт-Петербургские научные чтения-2022» Сборник тезисов. – Санкт Петербург, 2022. – С.404-405.
7. Нажмутдинова Д.К., Насырова А.К. Analysis of cardiovascular hemodynamic changes in autoimmune thyroiditis using ultrasonic echocardiography // «International conference on advance research in Humanities, applied sciences and education» – New York, USA, 2024. – P.38-39.
8. Nasirova A.K., Najmutdinova D.K. The role of the GS743572 polymorphism of the CYP17A1 gene in the formation and clinical course of atherosclerosis // «ТТА Zamonaviy klinik laborator tashxisi dolzarb muammolari». – Ташкент, 2022. – С.30-32.
9. Насырова А.К. Молекулярно-генетические механизмы развития аутоиммунного тиреоидита // «II Международный конгресс эндокринологов Узбекистана». – Бухара 11-12 октября 2022.

10. Насырова А.К. Изменение показателей липидного спектра при аутоиммунном тиреоидите // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы эндокринологии». – Ташкент, 14 июня 2023.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 17 октября 2024 года  
Объем – 3,3 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 4252 - 2024. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru