

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ИСКАНДАРОВА ФАРИДА ИСМОИЛОВНА**

**РЕВМАТОИД АРТРИТЛИ БЕМОРЛАРДА ЯЛЛИҒЛАНИШ ОЛДИ  
ЦИТОКИНЛАР ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ПРОГНОСТИК  
АҲАМИЯТИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**Самарқанд–2024**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of the Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)**

**Искандарова Фарида Исмоиловна**

Ревматоид артритли беморларда яллиғланиш

олди цитокинлар гени полиморфизмининг

прогностик аҳамияти..... 3

**Искандарова Фарида Исмоиловна**

Прогностическая значимость полиморфизма

генов провоспалительных цитокинов

у больных ревматоидным артритом..... 21

**Iskandarova Farida Ismoilovna**

Prognostic significance of proinflammatory

cytokine genes polymorphism in

patients with rheumatoid arthritis..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works..... 43

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ИСКАНДАРОВА ФАРИДА ИСМОИЛОВНА**

**РЕВМАТОИД АРТРИТЛИ БЕМОРЛАРДА ЯЎЛИҒЛАНИШ ОЎДИ  
ЦИТОКИНЛАР ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ПРОГНОСТИК  
АҲАМИЯТИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**Самарқанд–2024**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.3.PhD/Tib3020 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.sammu.uz](http://www.sammu.uz)) ва «ZiyoNET» Ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Шодикүлова Гуландом Зикрияевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Абдуллаев Акбар Хатамович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Набиева Дилдора Абдумаликовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Бухоро Давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат тиббиёт университети ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024-йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил:140100,Самарқанд шаҳри, М.Улуғбек кўчаси, 70А-уй, СамДТУ 2-сон клиникаси (Кўп тармоқли ихтисослашган болалар хирургия маркази), Тел./факс: +99866-233-58-92, +99866-233-79-03; e-mail: [shodikulovagulandom@mail.ru](mailto:shodikulovagulandom@mail.ru)).

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ \_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 140100, Самарқанд ш., Амир Темур кўчаси 18. Тел./факс: +99866-233-30-34.

Диссертация автореферати 2024-йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

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

**А.М. Шамсиев**

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

**Д.Т. Раббимова**

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

**Ж.О. Атакулов**

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

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугунги кунда, дунёда кенг тарқалганлиги ва генотипик кўринишларининг хилма-хиллиги билан ажралиб турадиган тизимли аутоиммун касалликлар орасида ревматоид артрит (РА) муаммоси долзарб бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, «...ревматоид артрит катта ёшдаги аҳоли ўртасида 0,8-2% да (аёллар орасида 5% гача), буғим касалликлари кесимида 10% гача учраб, касалланишнинг янги ҳолатларини йиллик миқдори 0,02% ни ташкил қилади...»<sup>1</sup>. Шу сабабли, буғим синдроми мавжуд беморларда аутоиммун касалликлари жумладан РА ни ривожланишини эрта ташхислаш хусусиятларини генетик тадқиқотлар асосида ўрганиш, асоратларни олдини олиш ва камайтириш учун тиббий ёрдамнинг турли босқичларида беморларни олиб бориш ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш, тиббиётда ҳал қилиниши зарур бўлган муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳонда ревматоид артритнинг патогенетик ривожланиш механизмларида цитокинлар ролини ўрганиш, касалликни эрта ва дифференциал ташхислаш, даволаш ва олдини олиш усулларини такомиллаштиришга қаратилган бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, РА ҳамда нодифференциаллашган артритларда (НДА) IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) ва TLR2 Arg753Gln (rs5743708) каби цитокин генларининг аллел ва генотипик шакллари тақсимланишини таҳлил қилиш, касалликнинг кечиш оғирлигини шакллантиришда иммуногенетик омилларнинг аҳамиятини баҳолаш, ирсий мойиллигига қараб мақбул даволаш усулларини танлаш ушбу патологияларни башорат қилиш ва эрта ташхислашга қаратилган илмий тадқиқотлар замонавий тиббиётнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш бўйича халқаро стандартлар талабларига мувофиқ иммунологик ва молекуляр генетик диагностика орқали РА ривожланиши ва унинг асоратларини олдини олиш ва камайтириш, этиологияси номаълум бўлган турли тизимли касалликлар тарқалишининг олдини олишга қаратилган комплекс чора-тадбирлар амалга оширилмоқда ва муайян натижалага эришилмоқда. Бу борада ".. аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қуйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, диспансеризация самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни

---

<sup>1</sup>GBD 2019: Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.

профилактика қилиш..."<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, РА ва НДА ривожланишида иммунологик фаоллик (РО, ЦПКА, IL-6, TNF- $\alpha$ ) кўрсаткичларини баҳолаш, касалликларни эрта ва дифференциал ташхислаш учун IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) ва TLR2 Arg753Gln (rs5743708) генларнинг учраш частотасини ва тарқалиш вариантларини таҳлил қилиш, РА ҳамда НДА нинг ривожланишига мойил ва ҳимоя қилувчи факторларни аниқлаш орқали аҳоли орасида турли хил ревматологик касалликларни тарқалишини ўз вақтида ташхислаш ва даволаш, ногиронлик кўрсаткичсини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

Ушбу диссертация тадқиқоти маълум даражада Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ-60-сонли «Янги Ўзбекистонни 2022-2026-йилларда ривожлантириш стратегияси тўғрисида»ги, Ўзбекистон Республикасининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199-сонли «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Хозирги кунда РА ни эрта ташхислаш катта клиник аҳамиятга эга бўлиб, НДАни РАга ўтишини ўз вақтида аниқлаш ва замонавий базис дори воситаларни буюриш касалликнинг умумий прогнозини яхшилашга ёрдам беради (Jilani A.A., Mackworth-Young C.G. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Int. J. Rheumatol. 2019). Маълумки, РА ривожланишида, биринчи навбатда, индивидуал хусусиятлар ва организмнинг мойиллиги, иккинчидан, РА патогенезида турли хил аутоантитаначалар (РО, ЦПКА), цитокинлар ва синовиал ҳужайраларнинг кўпайишини кўзгатадиган ҳужайраларнинг мураккаб тармоғи, суяклар ва тоғайлар зарарланишида муҳим аҳамиятга эга. Сўнги тадқиқотлар шуни кўрсатдики, Th17 оиласига мансуб IL-17, IL-23 каби бошқа цитокинлар ҳам касаллик патогенезида алоҳида ўрин эгаллайди (Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. 2021). Бўғим касалликларининг умумий тизимида 30% ҳолларда касалликларнинг эрта босқичларида патологик жараён НДА кўринишида намоён бўлади, бу касалликни ўз

---

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг фармони, 28.01.2022 йилдаги ПФ-60-сонли «Янги Ўзбекистонни 2022-2026 йилларда ривожлантириш стратегияси тўғрисида»

вақтида ташхислашни сезиларли даражада мураккаблаштиради (Chilton F., 2021).

Замонавий адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, статистик маълумотларга кўра, РА ташхиси касалликнинг 1-йилида беморларнинг 57,9 % да ташхисланади, қолган хавф гуруҳдаги (НДА) беморлар керакли терапияни олмайдилар. Бир йил ўтгач, ушбу гуруҳдаги беморларнинг 33% га РА ташхиси қўйилади, яъни уларга ўтказиладиган даво чора тадбирлари деярли яна бир йилга кечикади (Волкова М. В. ва бошқ., 2020). Бугунги кунда РА ва НДА ривожланиш иммуногенетик белгиларининг патогенетик аҳамиятини ўрганишга қаратилган бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шу муносабат билан, ушбу патология кузатилган беморларда IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) ва TLR2 Arg753Gln (rs5743708) генлари полиморфизми, аллел ва генотипларининг тарқалишини таҳлил қилиниши иммуногенетик омилларнинг касаллик кечишига, касалликнинг клиник ва биокимёвий намоеън бўлишига, генларнинг активлик ҳолатига кўра киёсий таҳлил қилиниши касалликни эрта ташхислашда муҳим нуқта ҳисобланади (Насонов Е.Л. ва бошқ., 2022). Ревматоид артритда иммунитет реакциясини тартибга солишда иштирок этувчи цитокин генларининг ўзаро таъсирини тасдиқловчи ишончли тадқиқот натижалари мавжуд (Петров В.С., 2019).

Сўнгги йилларда Ўзбекистонда чоп этилган адабиётларда РА бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар ўтказилганлиги ҳақида айтилади. Улар асосан, касалликнинг айрим жиҳатларини кўрсатади. Буларга қуйидагилар киради: РА кечишида гаптоглобиннинг генетик фенотипларининг роли ва даволаш самарадорлиги (Шодиқулова Г.З., 2021); ташқи иқлим ва экологик омиллар таъсирида РАнинг ўзига хос кечиши (Ахмедов Х.С., 2017); РАни даволашда гастро-нефропатия ривожланишининг патогенетик муаммолари (Усманова Ш.Э., 2018); MDR1 ген полиморфизмининг ўзига хос клиник роли ва касалликни даволаш самарадорлиги (Абдурахманова Н.М., 2019); ревматоид артрит билан касалланган беморларда иммуногенетик маркерларни ҳисобга олган ҳолда ташхислаш ва даволашни муқобиллаштириш (Эшмурзаева А.А., 2022.) шулар жумласидандир. Бироқ, юқоридаги адабиётларни таҳлил қилиш шуни кўрсатадики IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) ва TLR2 Arg753Gln (rs5743708) цитокинларининг полиморф генларининг аллел ҳамда генотипик шакллари ташишга қараб ўрганилмаган.

Ушбу муаммоларни ҳал қилиш, соғлиқни сақлаш соҳасининг асосий вазифаларидан бири бўлган, терапевтик амалиётда РА билан оғриган беморларни эрта ташхислаш ва даволаш тактикасини такомиллаштириш, НДА ни РА га ўтишини ўз вақтида аниқлаш, ушбу гуруҳ беморларда иммунологик ва генетик омилларини ўрганиш орқали РАда учрайдиган асоратларни олдини олиш учун муҳимдир. Юқорида айтилганларга асосланиб, РАни эрта ташхислаш, клиник, лаборатор ва иммуногенетик

кўринишларининг хусусиятларини ўрганиш, даволаш самарадорлигини оширишга қаратилган илмий тадқиқотларни бажариш имконини беради.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Самарқанд давлат тиббиёт университетининг № 01980006703-сонли «Замонавий диагностика, даволаш ва профилактика усуллари ишлаб чиқиш» (2020-2023) илмий-тадқиқот режасига мувофиқ амалга оширилди.

**Тадқиқотнинг мақсади** ревматоид артрит ва нодифференциаллашган артрит билан касалланган беморларда яллиғланиш олди цитокинлар гени полиморфизминини ўрганиш натижасида касалликни эрта ташхислаш ва кечишини прогнозлаш мезонларини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари:**

РА ва НДА билан оғриган беморларда клиник (DAS28, ВАШ), лаборатор ва инструментал кўрсаткичларини таҳлил қилиш;

РА ва НДА билан оғриган беморларда яллиғланиш олди цитокинлар даражасини ўрганиш (TNF- $\alpha$  ва IL-6) ва уларнинг касаллик фаоллигидаги ўрнини аниқлаш;

РА ва НДА билан оғриган беморларда IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) ва TLR2 Arg753Gln (rs5743708) генлари полиморфизмининг прогностик аҳамиятини ўрганиш;

клиник, лаборатор ва генетик хусусиятларни таҳлил қилиш асосида НДА билан касалланган беморларда РА ривожланиши ва кечишини прогнозлаш алгоритминини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида СамДТУ кўп тармоқли клиникаси ревматология бўлимида РА ва НДА ташхиси билан даволанган 103 нафар беморлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети**ни умумий клиник, лаборатор, биокимёвий тадқиқот усуллари ҳамда молекуляр-генетик таҳлиллар учун зарур бўлган беморларнинг веноз қони ва унинг зардоби ташкил этган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумий клиник, лаборатор, иммунологик (РО, ЦПҚА, IL-6, TNF- $\alpha$ ), молекуляр генетик (IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23G/A (rs11209026) ва TLR2 Arg753Gln (rs5743708)), функционал, инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

ревматоид артритда НДА билан оғриган беморларга нисбатан DAS28, ВАШ ( $P < 0,001$ ) бўйича юқори фаоллик, РО, СРО, ЦПҚА ( $P < 0,001$ ) миқдорини ошиши аниқланган ва бу мезонлар РА касаллигини оғирроқ кечишини исботлаган;

РА ва НДА билан оғриган беморларда TNF- $\alpha$ , IL-6 ва касалликнинг давомийлиги, ВАШ, DAS28, ЭЧТ, РО, СРО, фибриноген, ЦПҚА ўртасида юқори тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланган ( $r = 0,761-0,977$ ) ва булар

касаллик фаоллигини баҳолаш учун прогностик маркер сифатида қўлланилиши асосланган;

илк бор ревматоид артрит билан оғриган беморларда TLR2 Arg753Gln (rs5743708) генининг Arg/Gln генотиби, IL17F His161Arg (rs763780) генининг гомозиготали мутант His/His генотиби, ҳамда IL23G/A (rs11209026) гетерозиготали G/A генотиби ташувчиларида РА ривожланиш хавфи юқори эканлиги исботланган;

нодифференциаллашган артрит билан касалланганларда IL17A G-197A (rs2275913) генининг A аллели учраш частотаси юқорилиги аниқланган ва ушбу гуруҳ беморлари учун диагностик мезон сифатида қўлланилиши асосланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

нодифференциаллашган артрит билан оғриган беморларда ревматоид артрит ривожланиш хавфи, унинг клиник-лаборатор хусусиятлари аниқланган ва эрта ташхислаш мезонлари ишлаб чиқилган;

ревматоид артрит билан оғриган беморларда клиникадан олдинги ўзгаришларни ҳисоблаш учун компьютер дастури ишлаб чиқилган ва амалиётга тадбиқ этилган;

ревматоид артрит ва нодифференциаллашган артритда IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23G/A (rs11209026) ва TLR2 Arg753Gln (rs5743708) генлари полиморфизмининг текширув натижаларига қўра, ушбу касалликлар ривожланишига мойил ва химоя қилувчи генетик омиллар харитаси тузилган;

ревматоид артрит ва нодифференциаллашган артритда ACR/EULAR мезонларига мувофиқ дастлабки баллар йиғиндиси паст ёки ўртача бўлса ҳам, касалликни эрта ташхислаш учун иммунологик (РО, ЦПҚА, IL-6, TNF- $\alpha$ ) текширувлар ўтказилиши тавсия этилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашувлар ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар сони танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-лаборатор, инструментал, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усуллари асосида нодифференциаллашган артрит кузатилган беморларда ревматоид артрит ривожланишини эрта ташхислаш ва прогнозлашга қаратилган чора тадбирларнинг ўзига хослиги ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқотнинг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ревматоид артрит ва нодифференциаллашган артрит патогенезида кўпроқ аҳамиятга эга бўлган цитокинлар (IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) ва TLR2 Arg753Gln (rs5743708)) гени полиморфизмини

Ўрганиш орқали касаллик ривожланишига мойиллик ҳамда химоя қилувчи генетик омилларни аниқлаш, ҳамда касалликларни иммунологик фаоллиги (РО, ЦПҚА, IL-6, TNF- $\alpha$ ) орасида боғлиқликни ўз вақтида баҳолаш натижасида асоратларини олдини олиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ревматоид артрит ва нодифференциаллашган артритнинг клиник ва лаборатор-инструментал ҳолатини баҳолаш, НДА билан оғриган беморларда РА ривожланишини башорат қилиш ҳамда ирсий мойилликни ўрганиш натижасида касалликни эрта ташхислаш, унинг оқибатини яхшилаш ва ногиронлик даражасини пасайтириш билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши.** Илмий тадқиқот натижалари Самарқанд вилояти шаҳар тиббиёт бирлашмасида 14.05.2024 йил 1241-7-107-ТВ/2024-сонли буйруқ ҳамда Жиззах вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказида 2024 йил 5 сентябрдаги 78-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган.

РА ва НДА билан оғриган беморларда клиник ўзига хос хусусиятлар аниқланган ва эрта ташхислаш мезонлари ишлаб чиқилган. Ушбу беморларда касалликни эрта ташхислашни такомиллаштириш, профилактик чора-тадбирларни оптималлаштириш орқали уларнинг ҳаёт сифати яхшиланган, касаллик асоратлари учраш частотаси камайтирилган ва тиббий ёрдам сифатини оширишга эришилган.

НДА билан оғриган беморларда РА ривожланишини башоратлаш сифатини яхшиланган учун IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) ва TLR2 Arg753Gln (rs5743708) генлари полиморфизмининг таҳлил қилиш орқали беморларининг генетик мойиллигини ўрганиш ва клиник-лаборатор кўрсаткичлар орасида боғлиқликни белгилаш натижасида касаллик ривожланиши ва кечиши даражасини ўз вақтида аниқлаш ва асоратларини олдини олишга, ҳамда ногиронлик даражасини пасайтиришга имкон берган.

Касалликни эрта ташхислаш натижасида асоратлар сони камайтирилган ва стационарда даволаш ётоқ куни 2 кунга қисқарганлиги ва даволашга кетадиган умумий сарф харажатни камайтириш 1 нафар бемор учун 2 кун ҳисобида 454 000 сўм давлат бюджети маблағларини иқтисод қилиш имконини берган.

РА нинг НДА босқичларида ташхислаш учун иммунологик (РО, ЦПҚА, IL-6, TNF- $\alpha$ ), генетик текширишлар ўтказилиши, касалликни кечишини олдиндан башорат қилишга эришиш, асоратларнинг учраш частотасини камайтириши билан изоҳланади. Бу ўз навбатида беморларни амбулатор мурожаатлари сонини камайтиришига, оилавий поликлиникага 1 кунлик қатнов учун 40 000 сўм сарфланса, 10 нафар РА беморларга қатнов учун оилавий поликлиникада хизмат кўрсатиш умумий 400 000 сўм бюджет маблағларини иқтисод қилишга эришилган.

«Ревматоид артритли беморларда яллиғланиш олди цитокинлар гени полиморфизмининг прогностик аҳамияти» мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича маълумотлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йил 25 сентябрдаги 06/59-сонли хулосасида ёритилган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари 5 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш нашр этилган, шу жумладан 6 та мақола, улардан 4 та республика ва 2 та халқаро журналларда, барчаси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда эълон қилинган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўрта асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, унинг мақсад ва вазифалари баён этилган, объекти ва предмети тавсифланган, диссертация ишини Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этилиши, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи бобида **“РА ҳақида замонавий тасаввурлар. Нодифференциациялашган артрит тушунчалари”** ҳақида касаллик тарқалиши, ривожланишининг этиологик омиллари ва касаллик шаклланишининг патогенетик механизмлари тўғрисида замонавий ғоялар келтирилган. Бундан ташқари, РА ва НДА нинг ривожланиши ва кечишида цитокин генлари ва “Toll”га ўхшаш рецепторларнинг роли батафсил келтирилган. Шу билан бирга, РА ривожланишида генетик омилларнинг иштироки ва ҳиссасини баҳолаш бўйича мавжуд тадқиқотлар натижалари аниқ характерга эга эмаслиги кўрсатилган. Шу муносабат билан клиник, лаборатор ва иммуногенетик омилларнинг иштирокини ҳар томонлама баҳолашнинг муҳимлиги ва зарурлиги, НДА босқичида РА ривожланишининг генетик башоратчиларини ўрганиш аниқлиги маълум булди. Ушбу мураккаб муаммони илмий ҳал қилишга индивидуал ёндашув ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг иккинчи бобида яъни **“Материаллар ва тадқиқот усуллари. Ревматоид артрит билан касалланган беморларнинг хусусиятлари”**да беморларда клиник материалнинг умумий хусусиятлари, лаборатор, иммунологик, молекуляр-генетик ва инструментал тадқиқот усуллари ҳақида маълумот киритилган. Тадқиқотимизда 103 нафар бемор иштирок этган. Барча текширилган беморлар қуйидаги гуруҳларга ажратилди: I гуруҳ 53 бемордан иборат бўлиб,  $48,45 \pm 10,46$  ёш—10 (18,9%) эркак ва 43 (81,1%) аёлларни ташкил этди; ушбу гуруҳ беморлари ACR/EULAR (2010) мезонларига мувофиқ ревматоид артрит ташхиси қўйилган. Касалликнинг давомийлиги ушбу гуруҳда ўртача  $71,22 \pm 28,37$  ойни ташкил этган. II гуруҳга, текширув вақтида бўғимларда яллиғланиш белгилари мавжуд, ammo РА ташхиси қўйишда ACR/EULAR (2010) мезонларига мувофиқ равишда етарлича белгилари бўлмаган НДА ташхисли беморлар киритилди. Ушбу гуруҳ мос равишда 50 нафар бемордан иборат бўлиб, 2 (4,0%) эркак ва 48 (96,0%) аёл, уларнинг ўртачаёши  $44,2 \pm 12,25$ ни ташкил этди. Касалликнинг давомийлиги эса ўртача  $3,9 \pm 2,06$  ойни ташкил этди; назорат гуруҳи РА ва ДА билан оғриган беморлар билан жинси ва ёши бўйича таққосланадиган деярли соғлом шахслардан ( $n=20$ ) иборат бўлган (жадвал 1).

## Тадқиқотга киритилган беморларнинг умумий хусусиятлари.

Кўрсаткичлар		I гуруҳ – РА, (n=53)	I гуруҳ – НДА, ( n=50)	Назорат гуруҳи, (n=20 соғлом)
Бемор ёши		48,45±10,46	44,2±12,25	41,85±10,11
Жинси	эркак	10 (18,9%)	2 (4,0%)	2 (10%)
	аёл	43 (81,1%)	48 (96%)	18 (90%)
Касаллик давомийлиги (ой)		71,22±28,37	3,9±2,06	–

Тадқиқотда клиник, инструментал, лаборатор, иммунологик, молекуляр генетик ва статистик усулдан фойдаланилган. Клиник тадқиқотлар шикоятлар тафсилотлари, анамнестик маълумотлар ва умумий тиббий кўриклардан иборат бўлди. Инструментал тадқиқотлар рўйхатига бўғимлар рентгенографияси киритилган. Лаборатор тадқиқотлари эса, умумий кон таҳлили (Hg ва ЭЧТ концентрацияси), ревматологик тестлар (РО, СРО, АСЛО, фибриноген), иммунологик параметрлар (ЦПКА, IL-6, TNF- $\alpha$ ) кўрсаткичларини баҳолашдан ташкил топган.

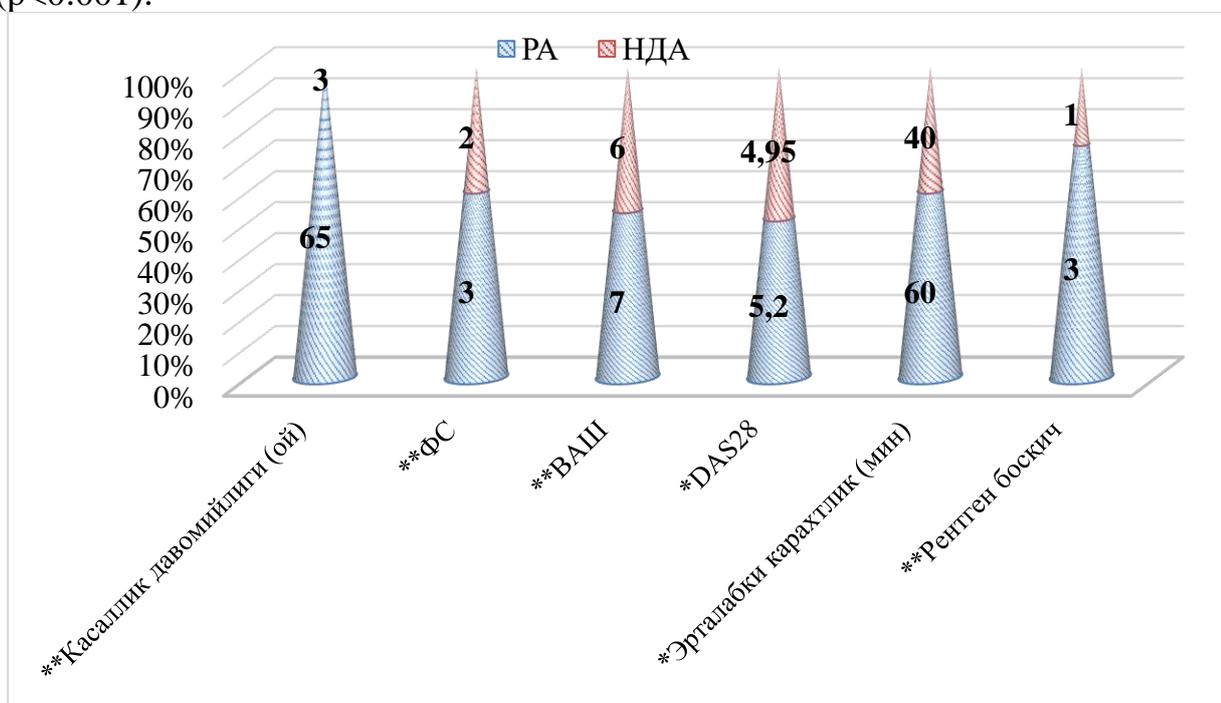
Молекуляр генетик тадқиқотлар Республика ихтисослаштирилган гематология ва трансфузиология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон Республикаси, Тошкент) тиббий генетика лабораториясида ўтказилди ва стандарт ПЗРдан фойдаланган ҳолда цитокин генлари (IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) ва TLR2 Arg753Gln (rs5743708)) вариантларини аниқлаш ва кейинчалик рестрикцион фрагмент узунликлари полиморфизми таҳлили (РОУП) ПЗРда (бирламчи денатурация (1 цикл) 1 дақиқа давомидаги 94<sup>0</sup>С ҳароратда; 10 сония давомидаги денатурацияни ўз ичига оладиган 35 цикл агарли гелида электрофорез усулида амплификацияланган фрагментларнинг миқдорини ва спецификлигини текшириш; кейин киритилмаган нуклеотидлардан тозалаш ва генетик анализатор 3130 (Applied Biosystems, АҚШ)да капилляр электрофорез ўтказилди. Генларнинг нуклеотид кетма-кетлиги «Олиго v. 6. 31» (Molecular Biology Insights Inc., АҚШ) ўтказилди ва НПФ «Литех» (Россия)да таҳлил қилинди. Олинган натижаларни математик таҳлил қилиш «OpenEpi 2009, Version 2.3» дастурлари ёрдамида амалга оширилди.

Ўрганилаётган гуруҳлар орасидаги генотиплар частотасидаги фарқларни баҳолаш учун аниқ Фишер мезони қўлланилди. Текширув гуруҳлардаги генотипик тақсимотларнинг мослиги Харди-Вайнберг мувозанатига мувофиқ

« $\chi^2$ » тести ёрдамида аниқланди. Шу билан бирга, гуруҳлар ўртасидаги аҳамиятли фарқлар  $p < 0,05$  кийматида муҳим ҳисобланган.

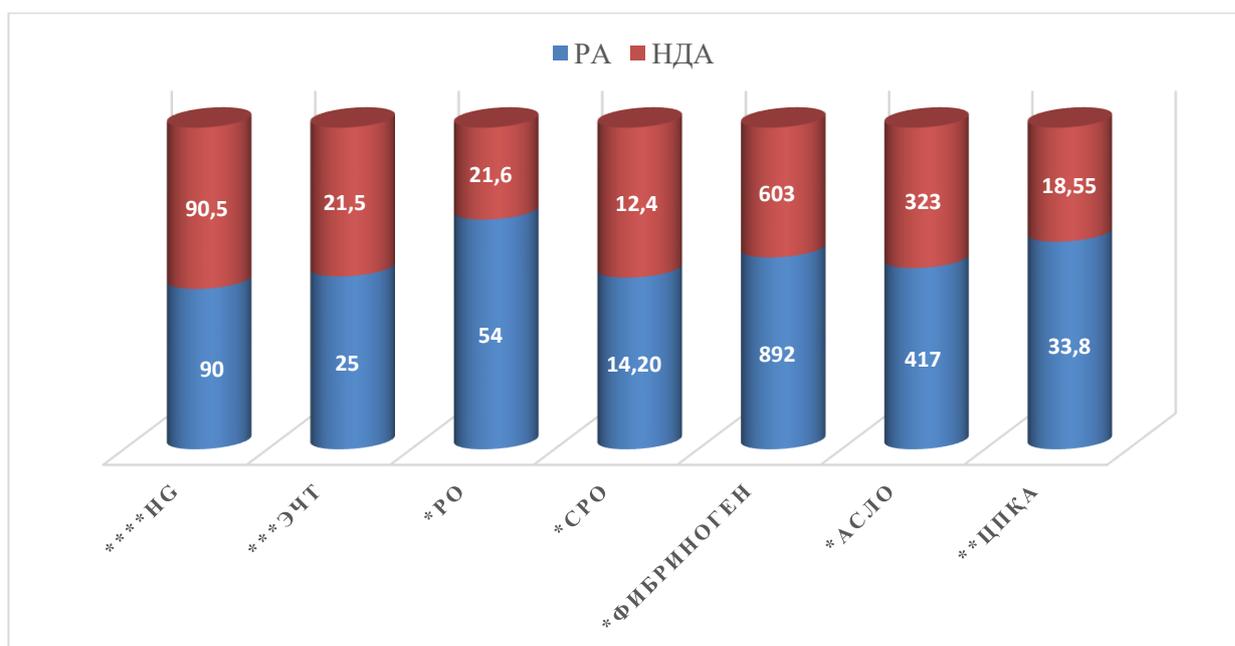
Диссертациянинг «Ревматоид артрит ва нодифференциаллашган артритнинг фенотипик кўринишларининг хусусиятлари» номли учинчи бобида беморларнинг лаборатор, инструментал ва иммунологик текширув натижалари баён этилган. РА ва НДАнинг энг муҳим ва ўзига хос белгиларининг қиёсий тавсифи 1-жадвалда келтирилган. Жадвалда кўрсатилгандек, касалликнинг давомийлиги, ФС ва ВАШ бўйича оғрик интенсивлиги НДА кузатилган беморларга нисбатан РА билан оғриган беморларда юқори кўрсаткичларда намоён бўлган ( $p < 0.001$ ). DAS28 индексига кўра касаллик фаоллиги, эрталабки қарахтлик давомийлиги ҳам I гуруҳ беморларида II гуруҳга нисбатан юқори бўлган, аммо фарқ унчалик аҳамиятли эмас ( $p < 0,01$ ).

Инструментал диагностик мезонлар ҳам I гуруҳ беморларида бўғимлар нисбатан оғирроқ ва салбий зарарланганлигини кўшимча равишда тасдиқлади ( $p < 0.001$ ).



**1-расм.** Асосий клиник ва инструментал кўрсаткичларнинг солиштирув гуруҳларда қиёсий таҳлили

Ревматоид артрит ва нодифференциаллашган артритнинг асосий лаборатор параметрларининг қиёсий тавсифи 2-расмда келтирилган. Текширув вақтида асосий гуруҳ беморларида Hg ва ЭЧТ даражасида сезиларли фарқлар бўлмаган ( $p > 0,5$ ;  $p > 0,1$ ). РО ва ЦПҚА даражаси ўрганилганда, унинг титри РА билан оғриган беморларда НДА беморларига нисбатан юқорилик аниқланди ( $p < 0,001$ ). СРО ва фибриноген даражаси ҳам I гуруҳ беморлари орасида анча юқори курсаткични ташкил қилди ( $p < 0.001$ ). АСЛО миқдори эса аксинча, II гуруҳ беморлари орасида юқори эди ( $p < 0.001$ ).



**2-расм.** Солиштирув гуруҳларида асосий лаборатор кўрсаткичларнинг қийёсий таҳлили

Касаллик кечиши жараёнида цитокинларнинг ҳолатини аниқлаш учун асосий яллиғланиш олди IL-6 ва TNF-α цитокинларининг ўзаро корреляцион боғлиқлиги таҳлил қилинди. Биз РА ва НДА билан оғриган беморларда ўтказилган ўзаро боғлиқлик тадқиқотлари асосида якуний корреляция жадвалини (2,3-жадвал) туздик.

Жадвалдаги маълумотларга асосан, РА билан касалланган беморлар орасида TNF-α, IL-6 цитокинлари ҳамда касаллик давомийлиги, ВАШ, DAS28, Hg, ЭЧТ, СРО, Фибриноген, АСЛО, ЦПҚА кўрсаткичлари ўртасида тўғридан-тўғри корреляцион қарамлилик кучи юқорилиги, шу билан бир қаторда, TNF-α, IL-6 ва РО ўртасида эса корреляциянинг кучи жуда юқори эканлиги аниқланди.

**2-жадвал.**

**РА билан оғриган беморларда ўрганилган кўрсаткичларнинг корреляцион матрицаси(r).**

Кўрсаткич	TNF-α	ИЛ-6
	I гуруҳ (n=53)	
Касаллик давомийлиги (ой)	0,867*	0,863*
ФК	0,608*	0,613*
ВАШ	0,761*	0,763*
DAS28	0,772*	0,779*
Эрталабки котишиш	0,447	0,449
Рентгенологик босқич	0,610*	0,621*
Hg	0,770*	0,743*
ЭЧТ	0,818*	0,805*
РО	0,912*	0,904*
СРО	0,846*	0,843*
Фибриноген	0,820*	0,843*
АСЛО	0,821*	0,852*

ЦПҚА	0,863*	0,885*
------	--------	--------

**Изоҳ:** гуруҳлар кўрсаткичларидаги фарқларнинг ишончилиги -\* -  $p < 0,001$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p > 0,1$ , \*\*\*\* -  $p > 0,5$ .

Шунингдек, НДА билан оғриган беморлар гуруҳида TNF- $\alpha$  ва касаллик давомийлиги, ВАШ, DAS28, Hg, ЭЧТ, СРО, фибриноген, АСЛО, ЦПҚА ўртасида тўғридан-тўғри корреляциянинг юқори кучи қайд этилди; TNF- $\alpha$  ва РО ўртасидаги тўғридан-тўғри корреляциянинг жуда юқори кучи эса TNF- $\alpha$  нинг НДАнинг кечиши ва активлик даражасининг диагностик маркёри деб ҳисоблашда аҳамиятлилиги аниқланди.

Олинган натижаларга асосланиб, кўрсаткичларнинг чегара қийматларини олиш учун ROC таҳлили (Receiver operating characteristic curve) орқали тадқиқот ўтказилди. TNF- $\alpha$ , IL-6 цитокинларининг аниқлашнинг сезувчанлик ва ўзига хослиги ўртасидаги муносабатни визуал равишда ифодалаш учун РА ва НДА билан оғриган беморларда ROC эгри чизиғи қурилди.

### 3-жадвал.

#### НДА билан оғриган беморларда ўрганилган кўрсаткичларнинг корреляцион матрицаси(r).

Кўрсаткич	TNF- $\alpha$	IL-6
	I гуруҳ (n=50)	
Касаллик давомийлиги (ой)	0,962*	0,940*
ФК	0,823*	0,722*
ВАШ	0,943*	0,847*
DAS28	0,882*	0,756*
Эрталабки карахтлик	0,839*	0,656*
Рентгенологик босқич	0,871*	0,778*
Hg	0,930*	0,982*
ЭЧТ	0,977*	0,953*
РО	0,896*	0,967*
СРО	0,907*	0,886*
Фибриноген	0,979*	0,844*
АСЛО	0,721*	0,879*
ЦПҚА	0,970*	0,910*

**Изоҳ:** гуруҳлар кўрсаткичларидаги фарқларнинг ишончилиги -\* -  $p < 0,001$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p > 0,1$ , \*\*\*\* -  $p > 0,5$ .

РА ва НДА диагностикасида цитокин кўрсаткичларининг диагностик аҳамиятини аниқлаш учун ўтказилган ROC-эгрилигини таҳлил қилишшуни кўрсатдикки (4-жадвал), РА да юқори сезувчанлик ва нисбатан юқори ўзига хослик TNF- $\alpha \geq 33,9$  пг/мл, IL-6  $\geq 12,8$  пг/мл миқдорида аҳамиятга эга бўлди.

4-жадвал.

**Цитокин профили ва гуморал иммунитет параметрларининг якуний ROC таҳлили жадвали**

№	Кўрсаткич	Диагностик аҳамияти	AUC	Сезувчанлик (%)	Ўзига хослик (%)
1	TNF- $\alpha$ (пг/мл)	$\geq 33,9$	0,733	71,7	61,4
2	IL-6 (пг/мл)	$\geq 12,8$	0,814	75,5	70,0

Шундай қилиб, юқоридаги барча параметрларда AUC майдонининг белгиланган юқори қиймати РА диагностикасида ушбу цитокин параметрларини аниқлашнинг юқори диагностик аҳамиятини исботлайди.

5-жадвал.

**Солиштирма гуруҳ беморлари орасида TNF- $\alpha$ , IL-6 диагностик диапазонларининг қиёсий хусусиятлари**

Кўрсаткич	1 гр (n=53)		2 гр (n=50)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
TNF- $\alpha$ $\geq 33,9$ (пг/мл)	38	71,7	26	52,0	4,24	0,039	2,34	1,03	5,29
IL-6 $\geq 12,8$ (пг/мл)	40	75,5	21	42,0	11,94	0,001	4,25	1,83	9,85

*Изоҳ:*  $\chi^2$ , P – Пирсон мезонига мувофиқ таққослаш гуруҳларидаги кўрсаткичлар фарқларнинг шончилиги

РА, НДАни ташҳислашда цитокин кўрсаткичларининг диагностик аҳамияти аниқлангандан сўнг, I-II гуруҳ беморларида TNF- $\alpha$ , IL-6 кўрсаткичларини қиёсий ўрганиш ўтказилди (5-жадвал).

РА билан оғриган беморларда TNF- $\alpha$   $\geq 33,9$  ( $\chi^2=4,24$ ; P=0,039; OR=2,34; CI 95%: 1,03-5,29) ва IL-6  $\geq 12,8$  ( $\chi^2=11,94$ ; P=0,001; OR=4,25; CI 95%: 1,83-9,85) цитокинлари учраш частотаси сезиларли даражада юқори бўлган ва бу ўз навбатида РА ва НДА беморлари орасида юқори диагностик аниқлик ва ўзига хосликни исботлайди.

Тўртинчи бобда "Ревматоид артрит ва нодифференциациялашган артритнинг генетик белгиларини тавсифлаш" TLR2 Arg753Gln (rs5743708), IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780) ва IL23 G/A (rs11209026) генларининг полиморфизми тасвирланган (жадвал 6).

Жадвал 6

**TLR2 Arg753Gln (rs5743708), IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780) ва IL23 G/A (rs11209026) генлар полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг таққослаш гуруҳларида тарқалишининг қиёсий хусусиятлари**

TLR2 Arg753Gln (rs5743708)									
Кўрсаткич	1 гр (n=53)		2 гр (n=50)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
Arg	76	71,7	70	70,0	0,07	0,789	1,09	0,60	1,98

<b>Gln</b>	30	28,3	30	30,0	0,07	0,789	0,92	0,50	1,68
<b>Arg/Arg</b>	25	47,2	28	56,0	0,80	0,370	0,70	0,32	1,52
<b>Arg/Gln</b>	26	49,0	14	28,0	4,80	0,028	2,48	1,09	5,62
<b>Gln/Gln</b>	2	3,8	8	16,0	4,39	0,036	0,21	0,04	1,02
<b>IL17A G-197A (rs2275913)</b>									
<b>G</b>	78	73,6	67	67,0	1,07	0,301	1,37	0,75	2,50
<b>A</b>	28	26,4	33	33,0	1,07	0,301	0,73	0,40	1,33
<b>G/G</b>	30	56,6	24	48,0	0,76	0,382	1,41	0,65	3,07
<b>G/A</b>	18	34,0	19	38,0	0,18	0,669	0,84	0,37	1,88
<b>A/A</b>	5	9,4	7	14,0	0,52	0,470	0,64	0,19	2,17
<b>IL17F His161Arg (rs763780)</b>									
<b>His</b>	91	85,8	62	62,0	15,32	<0,001	3,72	1,89	7,33
<b>Arg</b>	15	14,2	38	38,0	15,32	<0,001	0,27	0,14	0,53
<b>His/His</b>	40	75,5	20	40,0	13,31	<0,001	4,62	1,99	10,73
<b>His/Arg</b>	11	20,8	12	24,0	0,16	0,693	0,83	0,33	2,10
<b>Arg/Arg</b>	2	3,7	18	36,0	17,08	<0,001	0,07	0,02	0,32
<b>IL23 G/A (rs11209026)</b>									
<b>G</b>	72	67,9	52	52,0	5,45	0,020	1,95	1,11	3,44
<b>A</b>	34	32,1	48	48,0	5,45	0,020	0,51	0,29	0,90
<b>G/G</b>	25	47,2	18	36,0	1,32	0,251	1,59	0,72	3,50
<b>G/A</b>	22	41,5	16	32,0	1,00	0,317	1,51	0,67	3,38
<b>A/A</b>	6	11,3	16	32,0	6,55	0,010	0,27	0,10	0,77

**Изоҳ:**  $\chi^2$ ,  $P$  – Пирсон мезонига мувофиқ таққослаш гуруҳларидаги кўрсаткичлар фарқларнинг ишончлилиги

РА ва НДА билан оғриган беморларда TLR2 Arg753Gln (rs5743708) полиморфизмини солиштирганда, текширилган беморларда Arg ( $p=0,789$ ; OR=1,09;), Gln ( $p=0,789$ ; OR =0,92) аллеллари частотасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар йўқлигини кўрсатди. Бироқ, аллелларнинг тақсимланишидаги ўхшашликка қарамай, генотиплар тарқалиш частотасида сезиларли фарқлар мавжуд эди, шундай қилиб РА билан оғриган беморларда гетерозигот Arg/Gln полиморфизми 2-гуруҳга нисбатан ( $p=0,028$ ; OR =2,48) кўпроқ кузатилди, Gln/Gln гомозигот генотиби эса ( $p=0.036$ ; OR =0.21) камроқ кузатилди.

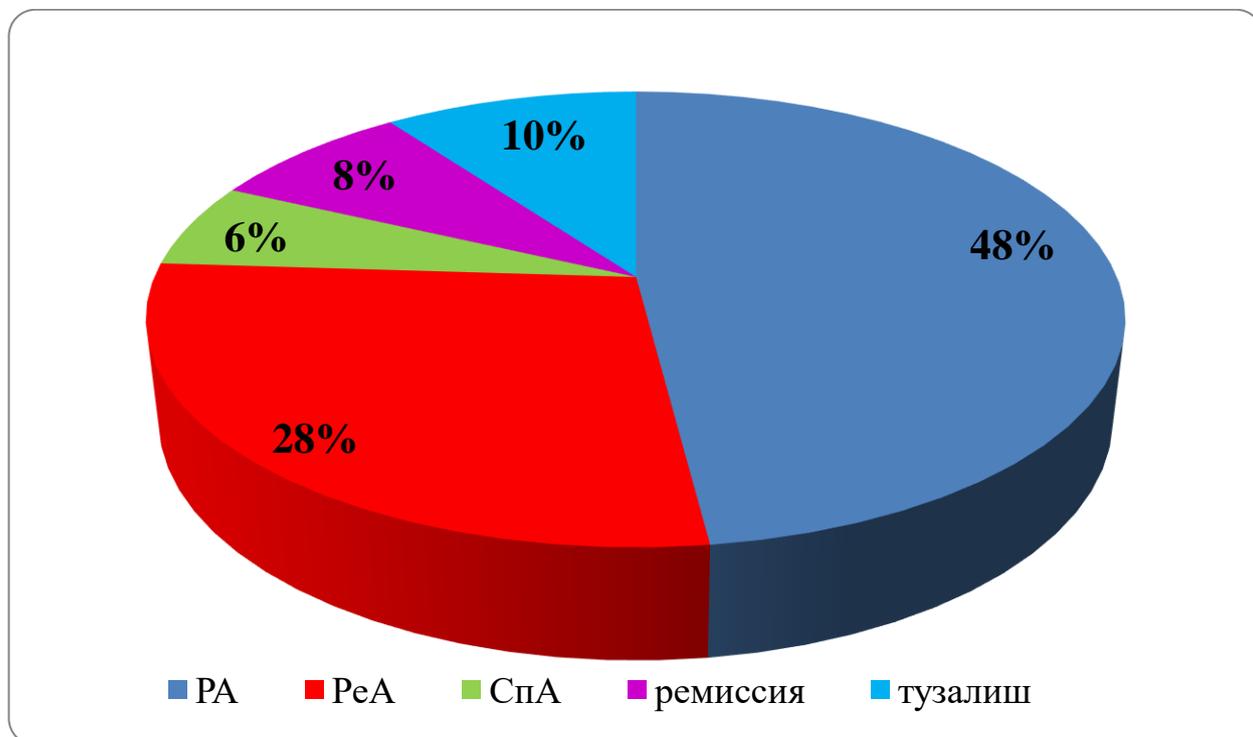
РА ва НДА билан оғриган беморларда IL17A G-197A (rs2275913) гени полиморфизмини ўрганиш шуни кўрсатдики, текширилган беморларда G ( $P=0,301$ ; OR=1,37) ва A ( $P=0,301$ ;OR=0,73) аллелларининг частотасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар йўқ. Аллелларнинг тарқалишидаги ўхшашлик генотип тарқалиш частотасига ҳам таъсир кўрсатди, шундай қилиб РА билан оғриган беморларда G/G полиморфизмининг гомозигот тури кўпроқ аниқланди, лекин 2-гуруҳга нисбатан статистик фарқлар йўқ эди ( $P=0,382$ ; OR=1,41), шунга ўхшаш вазият G/A ( $P=0,669$ ; OR=0,84;) ва A/A ( $P=0,470$ ; OR=0,64) генотиплари қиёсий таҳлилида қайд этилди.

РА ва НДА билан оғриган беморларда IL17F His161Arg (rs763780) гени полиморфизмининг қиёсий хусусиятлари текширилган беморларда аллеллар частотасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар кузатилган, шундай қилиб I гуруҳ беморларида II гуруҳга нисбатан His аллели сезиларли даражада кенг

( $P < 0,001$ ;  $OR = 3,72$ ) ва Arg аллели сезиларли даражада кам тарқалган ( $P < 0,001$ ;  $OR = 0,27$ ). Ўхшаш фарқлар генотиплар тарқалиш частотасида ҳам кузатилган, шундай қилиб РА билан оғриган беморларда His/His гомозигот тури II гуруҳга нисбатан кўпроқ кузатилган ( $P < 0,001$ ;  $OR = 4,62$ ), Arg/Arg гомозигот генотиби эса НДА билан оғриган беморларда кўпроқ кузатилган ( $P < 0,001$ ;  $OR = 0,07$ ).

РА ва НДА билан оғриган беморларда IL23 G/A (rs11209026) гени полиморфизмини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, текширилган беморларда аллеллар частотасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар бор эди, шундай қилиб I гуруҳ беморларида II гуруҳга нисбатан G аллели сезиларли даражада кенг ( $P = 0,020$ ;  $OR = 1,95$ ) ва A аллели сезиларли даражада кам тарқалган ( $P = 0,020$ ;  $OR = 0,51$ ). Шунга ўхшаш фарқлар генотип тарқалиш частотасида ҳам кузатилган, шундай қилиб I – гуруҳ беморларда G/G гомозигот генотиби ( $P = 0,251$ ;  $OR = 1,59$ ) ва гетерозигот G/A ( $P = 0,317$ ;  $OR = 1,5$ ) генотиби II гуруҳга нисбатан кўпроқ учраши кузатилган, лекин статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар кузатилмаган. Шу билан бирга, НДА билан оғриган беморларда A/A гомозигот генотиби тарқалиши кўпроқ кузатилган ( $P = 0,010$ ;  $OR = 0,27$ ).

Шунингдек, биз НДА касаллигининг бошқа касалликка трансформациясини ACR/EULAR (2010) мезонлари асосида касаллик бошланганидан 12 ой ўтгач амалга оширдик. Олинган натижаларга кўра энг куп фоизда НДАнинг РАга (48%) трансформацияси кузатилди. Реактив артрит (РеА) – 28%, спондилоартрит (СПА) – 6%, 8% – холатда касаллик ремиссияси ва 10% холатда тузалиш холати кузатилди (Расм 3).



*3-расм. Нодифференциалланган артритнинг 12 ойдан сўнг трансформацияси натижалари.*

НДАни РАга трансформациясида ушбу беморларда TLR2 генининг гетерозигот генотиби Arg/Gln, IL17A генининг A аллели, IL17F генининг

His/His генотиби, IL23R генининг G аллели Г генотиби энг кенг тарқалганлиги аниқланди. Бу эса ўз навбатида РА касаллигининг ривожланувчи омили сифатида қаралади.

I ва II гуруҳ беморлар орасида ўтказилган кенг қамровли тадқиқотлар натижасида, етарли даражада маълумотлилик даражасига эга бўлган омиллар асосида РА ва НДАни дифференциаллаш шкаласи ишлаб чиқилди (7-жадвал).

Тадқиқот ўтказилган беморлар гуруҳларида диагностик мезон бўлиб,  $\chi^2 > 3,86$ ,  $OR > 1,5$ , ДИ пастки чегараси  $95\% > 1,01$  ва  $P < 0,05$  кўрсаткичида ишончли аҳамиятга эга бўлган 12 та омил танланди. Танланган омил қуйидаги қийматларга қараб тартибланди:  $OR$  1,5 дан 3,0 оралиғида бўлса 1 баллга тенг,  $OR$  3,01 дан 5,0 гача - 2 баллга,  $OR$  5,01 дан 10 гача - 3 баллга,  $OR > 10$  бўлса - 4 баллга тенг, максимал балл қиймати эса 31 баллга етиши мумкинлиги аниқланди.

**Жадвал 7**

**НДА ва РА дифференциаллаш шкаласи**

№	Киригиш мезонлари	OR	Баллар
1.	ФС III босқич	136,50	4
2.	Полиартрит	8,17	3
3.	Касалликнинг III рентгенологик босқичи	95,28	4
4.	Ревматоид тугунчалар	12,01	4
5.	Полинейропатия	5,62	3
6.	Тери васкулити	4,10	2
7.	TNF- $\alpha$ $\geq 33,9$ (пг/мл)	2,34	1
8.	IL-6 $\geq 12,8$ (пг/мл)	4,25	2
9.	TLR2 гени Arg/Gln генотиби	2,48	1
10.	IL17F гени His аллели	3,72	2
11.	IL17F гени His/His генотиби	4,62	2
12.	IL 23R гени G аллели	1,95	1
Балларнинг максимал қиймати:		31	

Шкаладан фойдаланиш учун тақдим этилган 12 мезонининг ҳар бири баҳоланади, сўнгра олинган баллар умумлаштирилади ва натижалар беморларни кузатиш бўйича хулоса ва тавсияларга мувофиқ талқин қилинади (8-жадвал). Шкаладан фойдаланиш РА ни эрта ташхислаш, НДАнинг РАга трансформациясининг сонини камайтириш имконини беради, бу эса ўз навбатида ижобий томонга, яъни ҳаёт сифатининг яхшиланишига, ногиронлик даражасининг пасайишига олиб келади.

## НДА ва РА дифференциаллаш шкаласи интерпретацияси

Баллар миқдори	Хулоса
0-5 балл	Нодифференциаллашган артритнинг ревматоид артритга трансформацияси паст хавфи
6-10 балл	Нодифференциаллашган артритнинг ревматоид артритга трансформацияси ўртача хавфи
11-15 балл	Нодифференциаллашган артритнинг ревматоид артритга трансформацияси юқори хавфи
> 15 балл	Нодифференциаллашган артритнинг ревматоид артритга трансформацияси жуда юқори хавфи

## ХУЛОСАЛАР

Ўтказилган тадқиқотлар асосида тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун: **"Ревматоид артритли беморларда яллиғланиш олди цитокинлар гени полиморфизмининг прогностик аҳамияти"** номли диссертацияда қуйидаги хулосалар ишлаб чиқилган:

1. Тадқиқотда аниқландики, РАда НДАга қараганда DAS28 индекси, ВАШ шкаласи ( $P < 0,001$ ), РО, СРО, фибриноген, ЦПҚА ( $P < 0,001$ ;  $P < 0,01$ ) бўйича касалликнинг юқори фаоллиги намоён бўлди ва бу ўз навбатида касалликнинг РАда оғирроқ кечишини исботлайди.

2. Ревматоид артритни ташхислашда юқори сезувчанлик ( $Se=71,7-75,5\%$ ) ва ўзига хослик ( $Sp=61,4-70,0\%$ ) билан TNF- $\alpha$  ( $\geq 33,9$ пг/мл) ва IL-6 ( $\geq 12,8$ пг/мл) даражалари аниқланди. РА ва НДА билан оғриган беморларда TNF- $\alpha$ , IL-6 цитокинлари ва DAS28, ВАШ, ЭЧТ, РО, СРО, фибриноген, ЦПҚА орасида тўғридан-тўғри юқори корреляция аниқланди ( $r=0,761-0,977$ ;  $P < 0,05$ ).

3. Ўтказилган молекуляр генетик текширув натижасида TLR2 Arg753Gln (rs5743708) гени Arg/Gln гетерозигот генотиби ( $OR=2,48$ ); IL17F His161Arg (rs763780) гени His аллели ( $OR=3,72$ ) ва His/His гомозигот генотиби ( $OR=4,62$ ); IL23 G/A (rs11209026) гени G аллели ( $OR=1,95$ ) ревматоид артрит ривожланишига кўпроқ мойил бўлган омил сифатида белгиланди.

4. Ревматоид артрит ва нодифференциаллашган артрит ривожланмаслиги учун ҳимоя қилувчи омил сифатида TLR2 Arg753Gln (rs5743708) гени Arg/Arg ва Gln/Gln гомозигот генотиби; IL17A G-197A (rs2275913) гени G аллели ва G/G гомозигот генотиби; IL17F His161Arg (rs763780) гени Arg аллели, Arg/Arg гомозигот генотиби ва His/Arg гетерозигот генотиби; IL 23 G/A (rs11209026) гени A аллели, A/A гомозигот генотиби аниқланди.

5. Клиник, иммунологик ва генетик текширувларга асосланиб, касалликларни эрта ташхислаш ва ривожланишининг олдини олишга имкон берадиган РА ва НДА дифференциаллаш шкаласи ишлаб чиқилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01 ПРИ САМАРКАНДСКОМ  
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

---

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**ИСКАНДАРОВА ФАРИДА ИСМОИЛОВНА**

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ  
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ  
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

**14.00.05 – Внутренние болезни**

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

**Самарканд-2024**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций за № В2022.3.PhD/Tib3020.**

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице научного совета ([www.sammu.uz](http://www.sammu.uz)) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Шодиккулова Гуландом Зикрияевна</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Абдуллаев Акбар Хатамович</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Набиева Дилдора Абдумаликовна</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Бухарский Государственный медицинский институт</b>

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 при Самаркандском государственном медицинском университете. (Адрес: 140100, г. Самарканд, улица М.Улугбека, дом 70 А, СамГМУ клиника №2 (Многопрофильный специализированный центр детской хирургии) Тел./факс: (+99866) 233-58-92,+99866-233-79-03; e-mail: shodikulovagulandom@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского Государственного медицинского университета (зарегистрирована за № \_\_\_\_\_). Адрес: 140100, г. Самарканд, улица Амира Темура, дом 18 Тел./факс: (+99866) 233-30-34.

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

(протокол рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024года).

**А.М. Шамсиев**

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

**Д.Т. Раббимова**

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

**Ж.О. Атакулов**

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

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** На сегодняшний день среди актуальных проблем ревматических заболеваний, отличающийся широким распространением и разнообразием генотипических проявлений проблема ревматоидного артрита (РА) занимает ведущее место. По данным Всемирной организации здравоохранения «...ревматоидный артрит встречается у 0,8-2% взрослого населения (среди женщин до 5%), распространенность в сегменте заболеваний суставов доходит до 10%; ежегодное число новых случаев заболевания составляет 0,02%...»<sup>3</sup>. Поэтому ранняя диагностика аутоиммунных заболеваний в частности развитие РА у больных с суставным синдромом на основании генетических исследований, введение больных на различных этапах медицинской помощи с целью профилактики и уменьшения осложнений, разработка методов лечения, относятся к числу задач, требующих решения в медицине.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на изучение роли цитокинов в патогенетических механизмах развития РА, ранней и дифференциальной диагностики заболевания, усовершенствование методов лечения и профилактики заболевания. В связи с этим, у больных РА и НДА является актуальным анализ распределения аллелей и генотипов генов цитокинов, таких как IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) и TLR2 Arg753Gln (rs5743708), оценка значения иммуногенетических факторов в формировании тяжести течения заболевания, подбор оптимальных методов лечения с учетом генетической предрасположенности, приобретает особое значение для проведения научных исследований, направленных на прогнозирование и диагностики заболевания на ранних этапах его формирования.

В нашей стране в соответствии с требованиями международных стандартов развития медицинской сферы посредством иммунологической и молекулярно-генетической диагностики проводятся комплексные мероприятия, направленные на профилактику и снижение риска развития РА и его осложнений, распространения различных системных заболеваний неизвестной этиологии, и достигаются определенные результаты. В связи с этим «..повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, создание эффективных моделей диспансеризации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, а также поддержка здорового образа

---

<sup>3</sup> [GBD 2019: Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.](#)

жизни.."4 внесены такие виды задач. Исходя этих задач для определения распространенности различных ревматологических заболеваний среди населения, выявляемое в результате своевременной диагностики и лечения, выявления предрасполагающих и протективных факторов развития РА и НДА, была проведена оценка показателей иммунологической активности (РФ, АЦЦП, IL-6, TNF- $\alpha$ ), путем анализа частоты встречаемости и вариантов распространения генов IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) и TLR2 Arg753Gln (rs5743708) позволяет снизить уровень инвалидности и улучшить качество жизни.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указами Президента Республики Узбекистан за № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлением №ПП-5199 от 29 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан.** Данное исследование выполнено в соответствии с VI «Медицина и фармакология» приоритетным направлением развития науки и технологий Республики.

**Степень изученности проблемы.** На сегодняшний день ранняя диагностика РА имеет большое клиническое значение, своевременном выявлении перехода НДА в РА и современное назначение базисных препаратов способствуют улучшению общего прогноза заболевания (Jilani A.A., Maskworth-Young C.G. 2019). Известно, что в развитии РА, во-первых, учитываются индивидуальные особенности и предрасположенность организма, а во-вторых, в патогенезе РА участвуют различные аутоантитела (РА, АЦЦП), цитокины и сложная сеть клеток, стимулирующих пролиферацию синовиальных клеток приводящие к повреждению костей и сухожилий. Недавние исследования показали, что участие цитокинов семейства Th17, такие как IL-17, IL-23 также играют немаловажную роль в патогенезе данных заболеваний (Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. 2021). В общей системе 30% случаев суставных заболеваний на ранних стадиях проявляется в виде патологии НДА, что существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания. (Chilton F., 2021).

---

<sup>4</sup> Указ Президента Республики Узбекистан за № УП 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

Анализ современной литературы показал, что по статистике РА диагностируется у 57,9% больных на 1-м году заболевания, остальные больные в группах риска (НДА) не получают необходимую терапию. Через год у 33% больных этой группы будет диагностирован РА, а это значит, что лечебные мероприятия запоздают еще почти на один год (Волкова М.В. и др., 2020). В связи с этим у больных с данной патологией сравнительный анализ полиморфизма, аллелей и генотипов генов IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) и TLR2 Arg753Gln (rs5743708) выявил влияние иммуногенетических факторов на течение заболевания, клинические и биохимические проявления и состоянию активности генов, что является важным моментом ранней диагностики заболевания (Насонов Е.Л. и др., 2022). Имеются достоверные результаты исследований, подтверждающие взаимодействие генов цитокинов, участвующих в регуляции иммунного ответа при ревматоидном артрите (Петров В.С., 2019).

В литературе, опубликованной в Узбекистане за последние годы, сообщается о проведении ряда научных исследований по РА. В основном они показывают некоторые аспекты течения болезни. К ним относятся: роль генетических фенотипов гаптоглобина в течении РА и эффективность лечения (Шодикулова Г.З., 2010); специфическое течение РА под влиянием внешних климатических и экологических факторов (Ахмедов Х.С., 2017); роль полиморфизма гена MDR1 в конкретном клиническом течении и эффективности лечения ревматоидного артрита (Абдурахманова Н.М., 2019); оптимизация диагностики и лечения больных РА с учётом иммуногенетических маркёров (Эшмурзаева А.А.). Однако анализ вышеуказанной литературы позволяет предположить, что роль полиморфных генов цитокинов IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) и TLR2 Arg753Gln (rs5743708) и аллелей данных генов остается недостаточно изученной.

Решение этих проблем является одной из основных задач сферы здравоохранения, совершенствования ранней диагностики и тактики лечения больных РА в терапевтической практике, своевременного выявления перехода НДА в РА, предотвращения осложнений при РА путем изучения иммунологических и генетических факторов в этих группах пациентов имеют важное значение. На основании вышеизложенного ранняя диагностика РА, изучение особенностей клинических, лабораторных и иммуногенетических проявлений позволяет проводить научные исследования, направленные на повышение эффективности лечения.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского

университета №01980006703 «Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики» (2020-2023 гг.).

**Цель исследования:** усовершенствовать критерии ранней диагностики и прогноза заболевания в результате изучения полиморфизма генов провоспалительных цитокинов у больных ревматоидным и недифференцированным артритом.

**Задачи исследования:**

провести анализ клинических (DAS28, ВАШ), лабораторных (СОЭ, СРБ, РФ, АЦЦП) и инструментальных (рентгенография) показателей у пациентов с РА и НДА;

изучить уровень провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$  и IL-6) и проанализировать их значение при мониторинге активности заболевания;

изучить прогностическую значимость генотипов полиморфизма генов цитокинов IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) и TLR2 Arg753Gln (rs5743708) у больных РА и НДА;

на основе анализа клинико-лабораторных и генетических признаков разработать алгоритм прогноза развития и течения РА и НДА.

**Объектом исследования явились** 103 больных с диагнозом РА и НДА, находившихся на стационарном лечении в отделении ревматологии многопрофильной клиники СамГМУ.

**Предмет исследования** являются венозная кровь и ее сыворотка для общеклинических, лабораторных, биохимических методов исследования, а также проведения молекулярно-генетического анализа.

**Методы исследования.** В исследовании использовали общеклинические, лабораторные, иммунологические (РФ, АЦЦП, TNF- $\alpha$ , IL-6), молекулярно-генетические (IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) и TLR2 Arg753Gln (rs5743708)), функциональные, инструментальные и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

выявлена относительно высокая активность по DAS28, ВАШ ( $P < 0,001$ ), увеличение уровня РФ, СРБ, АЦЦП ( $P < 0,001$ ) среди больных с ревматоидным артритом по сравнению с группой пациентов НДА и эти критерии служат доказательством более тяжелого течения РА;

установлена высокая прямая корреляционная связь между цитокинами TNF- $\alpha$ , IL-6, длительностью заболевания и DAS28, ВАШ, СОЭ, РФ, СРБ, фибриногеном, АЦЦП ( $r = 0,761-0,977$ ) у больных РА и НДА, обосновано применение данных показателей в качестве прогностического маркера для оценки активности заболеваний;

впервые доказан высокий риск развития РА среди носителей генотипа Arg/Gln гена TLR2 Arg753Gln (rs5743708), гомозиготного мутантного

генотипа His/His гена IL17F His161Arg (rs763780) и гетерозиготного генотипа G/A по IL23 G/A (rs11209026);

выявлена высокая частота встречаемости аллели А гена IL17A G-197A (rs2275913) среди больных недифференцированным артритом и обосновано его применение в качестве диагностического критерия для этой группы больных.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем: разработаны критерии ранней диагностики и определены клинико-лабораторные особенности, риск развития РА в группе больных с недифференцированным артритом;

разработана и внедрена компьютерная программа для вычисления доклинических изменений среди больных недифференцированным и ревматоидным артритом;

составлена карта предрасполагающих и протективных генетических факторов по результатам исследования полиморфизмов генов IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) и TLR2 Arg753Gln (rs5743708) при недифференцированном и ревматоидном артрите;

рекомендовано проведение иммунологических исследований (РФ, АЦЦП, IL-6, TNF- $\alpha$ ) несмотря на исходно низкий или средний суммарный риск по критериям ACR/EULAR.

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

**Научная и практическая значимость.** Научная значимость результатов исследования заключается в изучении полиморфизмов генов цитокинов (IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) и TLR2 Arg753Gln (rs5743708)), которые имеют большое значение в патогенезе РА и НДА и объясняется тем, что имеют предрасположенность к развитию заболевания и защитных генетических факторов, а также своевременной оценки взаимосвязи иммунологической активности (РФ, АЦЦП, IL-6, TNF- $\alpha$ ) даёт возможность профилактике осложнений данных заболеваний.

Практическая значимость результатов исследования объясняется оценкой клинического, лабораторно-инструментального состояния ревматоидного и недифференцированного артрита, прогнозированием развития РА у больных НДА, изучением генетической

предрасположенности к ранней диагностике ревматоидного артрита, улучшая ее исход и снижая уровень инвалидности.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты научного исследования внедрены в практическую деятельность городского медицинского объединения Самаркандской области по приказу №1241-7-107-ТВ/2024 от 14.05.2024 года и многопрофильной клиники Жиззакской области по приказу № 78 от 05.09. 2024 года.

У пациентов с ревматоидным и недифференцированным артритом выявлены клинические особенности и разработаны критерии ранней диагностики. Благодаря совершенствованию ранней диагностики данной патологии у этих пациентов, оптимизации профилактических мероприятий, улучшено качество их жизни, уменьшена частота заболеваемости и достигнуто повышение качества медицинской помощи.

У пациентов НДА улучшилось качество прогнозирования развития РА путем определения полиморфизма генов IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) и TLR2 Arg753Gln (rs5743708) для ранней диагностики РА на этапе НДА изучена генетическая предрасположенность и установленные взаимосвязи между клинико-лабораторными показателями, позволили своевременно выявить развитие заболевания, предотвратить осложнения, а также снизить уровень инвалидности.

В результате ранней диагностики заболевания удалось снизить количество осложнений и сократить сроки стационарного лечения до 2 дней, что позволило сэкономить 342800 сум средств государственного бюджета.

Для раннего выявления РА на этапе НДА необходимо проведение иммунологических (РФ, АЦЦП, IL-6, TNF- $\alpha$ ) методов диагностики, проведение генетических исследований, которые способствуют прогнозированию заболевания, снижению частоты осложнений. Это позволило снизить количество амбулаторных обращений пациентов, при расходе 40 000 сумов на 1 пациента в семейной поликлинике, на обслуживание 10 пациентов РА в семейной поликлинике в общей сложности удалось сэкономить 400 000 сумов бюджетных средств.

Информация о внедрении научных инноваций в другие учреждения здравоохранения по теме «Прогностическая значимость полиморфизма генов провоспалительных цитокинов у больных ревматоидным артритом» была освещена в заключении научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 25 сентября 2024 года под №06/59.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования обсуждались на 5 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 6 журнальных статей, из них 4 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4-х глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, характеризуется объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, их достоверность, научная и практическая значимость и внедрение в практику, апробация и опубликованность результатов работы, объеме и структуре диссертации.

**В первой главе** диссертации «Современное представление о РА. Понятия о недифференцированном артрите» приведены современные представления о распространенности, этиологических факторов развития РА, патогенетических механизмах формирования заболевания. Более того, подробно представлен вклад генов цитокинов и толл подобных рецепторов в развитии и течении РА и НДА. Между тем, показано, что результаты имеющихся исследований по оценке степени участия и вклада генетических факторов в генез РА имеют неоднозначный характер. В этой связи, важность и необходимость комплексной оценки участия клинико-лабораторных и иммунно-генетических факторов, поиск генетических предикторов развития РА на этапе НДА очевидна. Разработан индивидуальный подход к научному решению этой сложной проблемы.

**Во второй главе** диссертации «Материалы и методы исследования. Общая характеристика обследованных больных» описана клиническая характеристика больных, составивших материал исследования, подробно приведены сведения о клинико-инструментальных, лабораторных и иммунно-генетических методах, использованных в настоящей работе. В исследование были включены 103 пациента. Все обследуемые пациенты были определены в следующие группы: I группу составили 53 пациента в возрасте  $48,45 \pm 10,46$  лет — 10 (18,9%) мужчин и 43 (81,1%) женщины, с диагнозом ревматоидный артрит, установленного в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010 г. Длительность заболевания в среднем составлял  $71,22 \pm 28,37$  месяцев. Во II группу включали пациентов с НДА, если на момент обследования выявлялось признаки воспалительного поражения суставов, но не было достаточного числа критериев для диагноза РА по критериям ACR/EULAR 2010. Данную группу составили соответственно 50 пациентов — 2 (4,0%) мужчин, 48 (96,0%) женщины, средний возраст которых был  $44,2 \pm 12,25$  года. Длительность заболевания в среднем составляла  $3,9 \pm 2,06$  месяцев; группу контроля составили практически здоровые лица ( $n=20$ ), сопоставимые по полу и возрасту с больными РА и НДА (Таблица 1).

Таблица 1.

## Общая характеристика больных, включенных в исследование.

Показатели		I группа РА, <i>n</i> =53	II группа НДА, <i>n</i> =50	Здоровые доноры, <i>n</i> = 20
Возраст, лет		48,45±10,46	44,2±12,25	41,85±10,11
Пол	муж	10 (18,9%)	2 (4,0%)	2 (10%)
	жен	43 (81,1%)	48 (96%)	18 (90%)
Длительность заболевания, месяцы		71,22±28,37	3,9±2,06	—

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

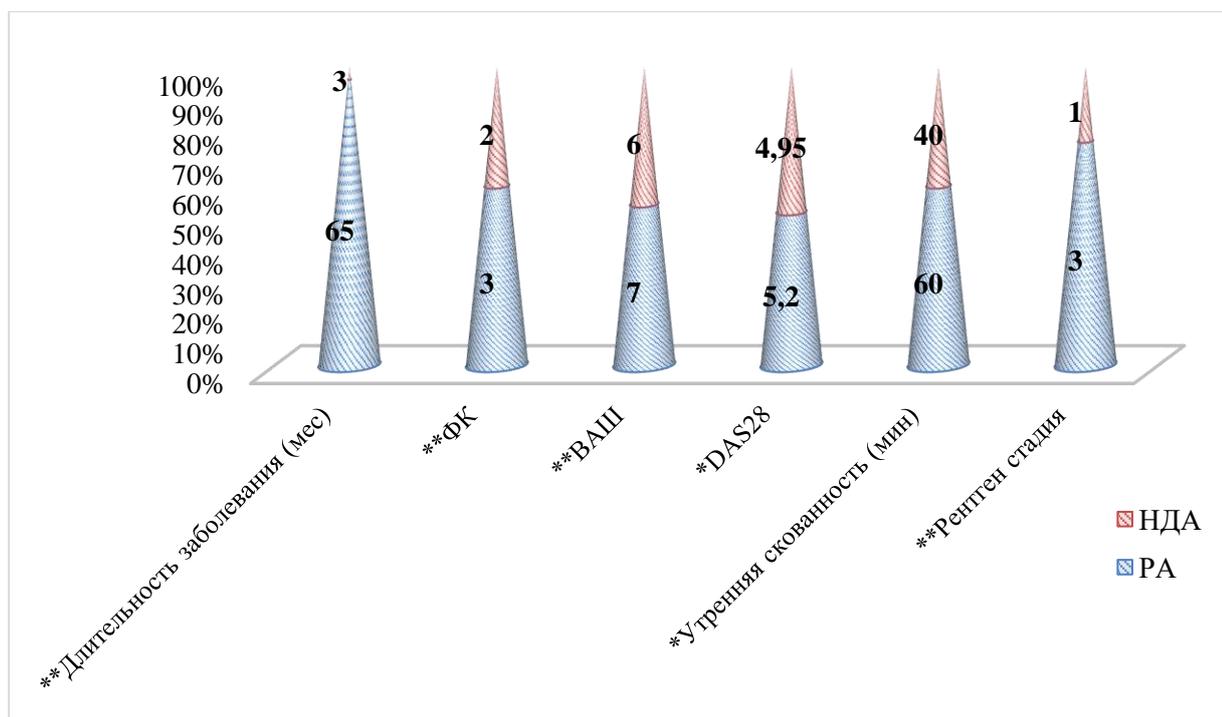
Клинические исследования заключались в детализации жалоб, анамнестических данных и общем врачебном осмотре. В перечень инструментальных исследований входило проведение рентгенографии суставов. Лабораторные исследования заключались в оценке показателей общего анализа крови (концентрации Hg и СОЭ), ревмопробы (РФ, СРБ, АСЛО, фибриноген) иммунологических показателей (АЦЦП, TNF- $\alpha$  и ИЛ-6).

Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории медицинской генетики РСНПМЦ Гематологии (Республика Узбекистан, Ташкент) и заключались в проведении детекции вариантов генов цитокинов IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) и TLR2 Arg753Gln (rs5743708) с применением стандартной ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПДРФ) продуктов ПЦР (предварительная денатурация (1 цикл) с длительностью 1 мин с температурным режимом 94<sup>0</sup>С; 35 циклов амплификации, что включало в себя денатурацию на протяжении 10 сек. С режимом температуры 93<sup>0</sup>С; отжиг праймеров в течение 10 сек при температуре 64<sup>0</sup>С; элонгацию в течение 20 сек при температуре 72<sup>0</sup>С (20 сек) и заключительный синтез в течение 1 мин при температуре 72<sup>0</sup>С; хранение (10 мин); проверка специфичности и количества амплифицированных фрагментов методом электрофореза в агарозном геле; после очищали от не включенных нуклеотидов и подвергали капиллярному электрофорезу в генетическом анализаторе 3130 (Applied Biosystems, США). Нуклеотидная последовательность генов определена с применением программы «Олиго v. 6. 31» (Molecular Biology Insights Inc., США) и синтезированы в НПФ «Литех»

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

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

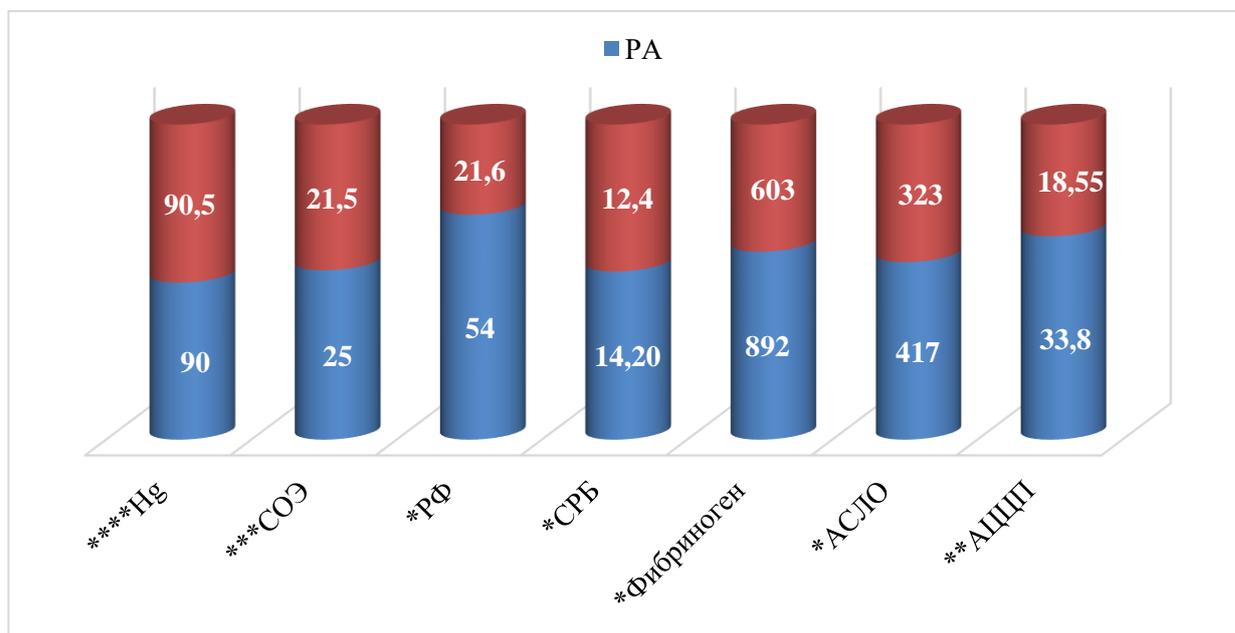
В третьей главе диссертации «Характеристика фенотипических проявлений ревматоидного артрита и недифференцированного артрита» представлены результаты изучения клинико-инструментальных и лабораторных проявлений у больных РА и НДА. Сравнительная характеристика наиболее важных и специфичных признаков ревматоидного артрита и недифференцированного артрита приведена в рис. 1. Как видно из таблицы, длительность заболевания, ФК, интенсивность боли по ВАШ была выше у пациентов с РА в сравнении с НДА ( $P < 0,001$ ). Активность заболеваний согласно DAS28, продолжительность утренней скованности также была выше у пациентов I группы в сравнении со II группой ( $P < 0,01$ ), однако разница была не столь существенной. Инструментальные диагностические критерии дополнительно подтвердили сравнительно более тяжелое и негативное поражение суставов у пациентов I группы ( $P < 0,001$ ).



**Рисунок 1.** Сравнительный анализ основных клинических и инструментальных показателей у пациентов I-II групп

Сравнительная характеристика основных лабораторных показателей ревматоидного артрита и недифференцированного артрита приведена в рис. 2. На момент обследования не наблюдалось значимых различий в уровне Hg и СОЭ у пациентов основных групп ( $P > 0,5$ ;  $P > 0,1$ ). Исследование уровня РФ показало, что его уровень был более чем в 2 раза выше у пациентов с РА в

сравнении с НДА ( $P < 0,001$ ). Уровень СРБ, фибриногена был также значимо выше у пациентов I группы в сравнении со II группой ( $P < 0,001$ ). Содержание АЦЦП показало более высокие значения у пациентов с РА в сравнении с НДА ( $P < 0,01$ ), а содержание АСЛО был высоким у пациентов II группы ( $P < 0,001$ ).



**Рисунок 2.** Сравнительный анализ основных лабораторных показателей у пациентов I-II групп

Для определения роли цитокинового статуса в течении заболеваний, было проведено анализ корреляционных взаимодействий основных провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-6. Нами была составлена итоговая корреляционная таблица (Таблица 2,3) на основе проведенных корреляционных исследований у пациентов с РА и НДА.

Как видно из данных таблицы отмечается высокая сила прямой корреляционной зависимости у больных РА между показателями TNF- $\alpha$ , IL-6 и длительности заболевания, ВАШ, DAS28, Hg, СОЭ, СРБ, фибриногеном, АСЛО, АЦЦП, очень высокая сила прямой корреляционной связи между TNF- $\alpha$ , IL-6 и РФ.

**Таблица 2.**  
**Корреляционная матрица изученных показателей у пациентов с РА (r).**

Показатели	TNF- $\alpha$	IL-6
	I группа (n=53)	
Длительность заболевания (мес)	0,867*	0,863*
ФК	0,608*	0,613*
ВАШ	0,761*	0,763*
DAS28	0,772*	0,779*
Утренняя скованность	0,447	0,449
Рентгенологическая стадия	0,610*	0,621*
Hg	0,770*	0,743*
СОЭ	0,818*	0,805*

РФ	0,912*	0,904*
СРБ	0,846*	0,843*
Фибриноген	0,820*	0,843*
АСЛО	0,821*	0,852*
АЦЦП	0,863*	0,885*

**Примечание:** различия относительно данных между группами - \* -  $p < 0,001$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p > 0,1$ , \*\*\*\* -  $p > 0,5$ .

Также в группе больных НДА была отмечена высокая сила прямой корреляционной зависимости между показателями TNF- $\alpha$  и длительности заболевания, ВАШ, DAS28, Hg, СОЭ, СРБ, фибриногеном, АСЛО, АЦЦП; очень высокая сила прямой корреляционной связи между TNF- $\alpha$  и РФ, что позволяет отнести определение уровня TNF- $\alpha$  к диагностическому маркеру тяжести и активности НДА.

Опираясь на полученные результаты, с целью получения пограничных и пороговых значений показателей, было проведено исследование путем проведения ROC-анализа (Receiver operating characteristic curve). Для наглядного выражения соотношения между чувствительностью и специфичностью определения TNF- $\alpha$ , IL-6 было проведено построение ROC-кривой у пациентов с РА и НДА.

**Таблица 3.**

**Корреляционная матрица изученных показателей у пациентов с НДА (r).**

Показатели	TNF- $\alpha$	IL-6
	II группа (n=50)	
Длительность заболевания (мес)	0,962*	0,940*
ФК	0,823*	0,722*
ВАШ	0,943*	0,847*
DAS28	0,882*	0,756*
Утренняя скованность	0,839*	0,656*
Рентгенологическая стадия	0,871*	0,778*
Hg	0,930*	0,982*
СОЭ	0,977*	0,953*
РФ	0,896*	0,967*
СРБ	0,907*	0,886*
Фибриноген	0,979*	0,844*
АСЛО	0,721*	0,879*
АЦЦП	0,970*	0,910*

**Примечание:** различия относительно данных между группами - \* -  $p < 0,001$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p > 0,1$ , \*\*\*\* -  $p > 0,5$ .

Анализ ROC-кривых, проведенный с целью определения диагностической значимости определения показателей цитокинового профиля в диагностике РА, НДА показал (таблица 4), что высокой чувствительностью и относительно высокой специфичностью в диагностике РА обладали определение уровня TNF- $\alpha \geq 33,9$  пг/мл, IL-6  $\geq 12,8$  пг/мл.

Таблица 4.

**Итоговая таблица ROC-анализа параметров гуморального иммунитета и цитокинового профиля при РА**

№	Показатели	Диагностическое значение	AUC	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
1	TNF- $\alpha$ (пг/мл)	$\geq 33,9$	0,733	71,7	61,4
2	IL-6(пг/мл)	$\geq 12,8$	0,814	75,5	70,0

Таким образом, установленное высокое значение площади AUC во всех вышеприведенных параметрах, доказывает высокую диагностическую значимость определения данных параметров цитокинового профиля в диагностике РА.

После определения диагностической значимости определения показателей цитокинового профиля в диагностике РА, НДА, было проведено сравнительное исследование показателей TNF- $\alpha$ , IL-6 у пациентов I-II групп (таблица 5).

У пациентов с РА наблюдалась значимо большая частота встречаемости TNF- $\alpha \geq 33,9$  ( $\chi^2=4,24$ ; P=0,039; OR=2,34; CI 95%: 1,03-5,29) и IL-6 $\geq 12,8$  ( $\chi^2=11,94$ ; P=0,001; OR=4,25; CI 95%: 1,83-9,85), что доказывает высокую диагностическую точность и специфичность данных показателей при РА и НДА.

Таблица 5.

**Сравнительная характеристика диагностических диапазонов TNF- $\alpha$ , IL-6 у пациентов I-II групп**

Показатель	1 гр (n=53)		2 гр (n=50)		$\chi^2$	P	OR	CI 95% min	CI 95% max
	абс.	%	абс.	%					
TNF- $\alpha \geq 33,9$ (пг/мл)	38	71,7	26	52,0	4,24	0,039	2,34	1,03	5,29
IL-6 $\geq 12,8$ (пг/мл)	40	75,5	21	42,0	11,94	0,001	4,25	1,83	9,85

**Примечание:**  $\chi^2$ , P – достоверность различий показателей сравниваемых групп согласно критерию Пирсона

В четвертой главе «Характеристика генетических маркёров ревматоидного артрита и недифференцированного артрита» описываются полиморфизм генов TLR2 Arg753Gln (rs5743708), IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780) и IL23 G/A (rs11209026), (таблица 6).

При сравнительной характеристике полиморфизма гена TLR2 Arg753Gln (rs5743708) у пациентов с РА и НДА, показала, что у обследованных не наблюдалось статистически значимых различий в частоте аллелей Arg (P=0,789; OR=1,09;), Gln (P=0,789; OR=0,92). Однако, несмотря на схожесть в распределении аллелей, наблюдались значимые различия в частоте распределения генотипов, так у пациентов с РА значимо чаще обнаруживался гетерозиготный тип полиморфизма Arg/Gln в сравнении с обследованными из 2 группы (P=0,028; OR=2,48), при этом у пациентов с РА значимо реже встречался генотип Gln/Gln (P=0,036; OR=0,21).

Исследование полиморфизма IL17A G-197A (rs2275913) у пациентов с РА и НДА, показало, что у обследованных не наблюдалось статистически значимых различий в частоте аллелей G (P=0,301; OR=1,37), A (P=0,301; OR=0,73). Схожесть в распределении аллелей, также повлияла и на частоту распределения генотипов, так у пациентов с РА чаще обнаруживался гомозиготный тип полиморфизма G/G, при этом не было статистически выявленных различий в сравнении с обследованными из 2 группы (P=0,382; OR=1,41), аналогичная ситуация отмечалась и при сравнительном анализе генотипов G/A (P=0,669; OR=0,84;) и A/A (P=0,470; OR=0,64).

Сравнительная характеристика полиморфизма IL17F His161Arg (rs763780) у пациентов с РА и НДА, показала, что у обследованных наблюдались статистически значимые различия в частоте аллелей, так аллель His встречалась значимо чаще (P<0,001; OR=3,72), а аллель Arg значимо реже (P<0,001;OR=0,27) у больных РА в сравнении с больными НДА. Схожие различия, наблюдались и в частоте распределения генотипов, так у пациентов I группы значимо чаще обнаруживался гомозиготный тип полиморфизма His/His в сравнении с обследованными из II группы (P<0,001; OR=4,62), при этом у пациентов II группы значимо чаще встречался генотип Arg/Arg (P<0,001; OR=0,07).

**Таблица 6**

**Сравнительная характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфизма генов TLR2 Arg753Gln (rs5743708), IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780) и IL23 G/A (rs11209026)**

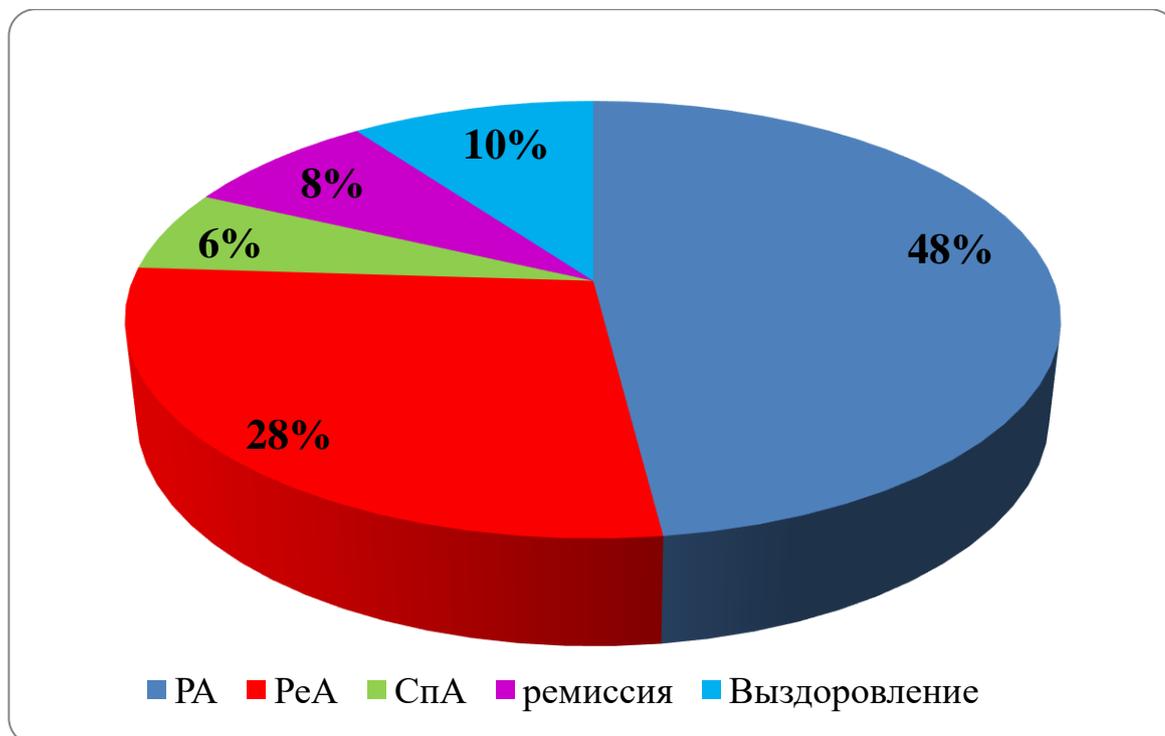
<b>TLR2 Arg753Gln (rs5743708)</b>									
Показатель	1 гр (n=53)		2 гр (n=50)		$\chi^2$	P	OR	CI 95%min	CI 95%max
	абс.	%	абс.	%					
<b>Arg</b>	76	71,7	70	70,0	0,07	0,789	1,09	0,60	1,98
<b>Gln</b>	30	28,3	30	30,0	0,07	0,789	0,92	0,50	1,68
<b>Arg/Arg</b>	25	47,2	28	56,0	0,80	0,370	0,70	0,32	1,52
<b>Arg/Gln</b>	26	49,0	14	28,0	4,80	0,028	2,48	1,09	5,62
<b>Gln/Gln</b>	2	3,8	8	16,0	4,39	0,036	0,21	0,04	1,02
<b>IL17A G-197A (rs2275913)</b>									
<b>G</b>	78	73,6	67	67,0	1,07	0,301	1,37	0,75	2,50
<b>A</b>	28	26,4	33	33,0	1,07	0,301	0,73	0,40	1,33
<b>G/G</b>	30	56,6	24	48,0	0,76	0,382	1,41	0,65	3,07
<b>G/A</b>	18	34,0	19	38,0	0,18	0,669	0,84	0,37	1,88
<b>A/A</b>	5	9,4	7	14,0	0,52	0,470	0,64	0,19	2,17
<b>IL17F His161Arg (rs763780)</b>									
<b>His</b>	91	85,8	62	62,0	15,32	<0,001	3,72	1,89	7,33
<b>Arg</b>	15	14,2	38	38,0	15,32	<0,001	0,27	0,14	0,53
<b>His/His</b>	40	75,5	20	40,0	13,31	<0,001	4,62	1,99	10,73
<b>His/Arg</b>	11	20,8	12	24,0	0,16	0,693	0,83	0,33	2,10
<b>Arg/Arg</b>	2	3,7	18	36,0	17,08	<0,001	0,07	0,02	0,32
<b>IL 23 G/A (rs11209026)</b>									
<b>G</b>	72	67,9	52	52,0	5,45	0,020	1,95	1,11	3,44

<b>A</b>	34	32,1	48	48,0	5,45	0,020	0,51	0,29	0,90
<b>G/G</b>	25	47,2	18	36,0	1,32	0,251	1,59	0,72	3,50
<b>G/A</b>	22	41,5	16	32,0	1,00	0,317	1,51	0,67	3,38
<b>A/A</b>	6	11,3	16	32,0	6,55	0,010	0,27	0,10	0,77

**Примечание:**  $\chi^2$ ,  $P$  – достоверность различий показателей сравниваемых групп согласно критерию Пирсона

Анализ полиморфизма гена IL23 G/A (rs11209026) у пациентов с РА и НДА, показал, что у обследованных наблюдались статистически значимые различия в частоте аллелей, так аллель G встречалась значимо чаще ( $P=0,020$ ;  $OR=1,95$ ), а аллель А значимо реже ( $P=0,020$ ;  $OR=0,51$ ) у больных РА в сравнении с больными НДА. Схожие различия, наблюдались и в частоте распределения генотипов, так у пациентов с РА чаще обнаруживался гомозиготный тип полиморфизма G/G ( $P=0,251$ ;  $OR=1,59$ ) и гетерозиготный G/A ( $P=0,317$ ;  $OR=1,5$ ) в сравнении с обследованными из 2 группы, однако статистически значимых различий обнаружено не было. При этом у пациентов с НДА значимо чаще встречался генотип A/A ( $P=0,010$ ;  $OR=0,27$ ).

Полученные нами результаты показывают, что трансформация НДА была в РА наблюдалась в 48% случаев, в реактивный артрит (РеА) – 28%, спондилоартрит (СпА) – 6%, ремиссия наблюдалась у 8% больных НДА и в 10% случаев наблюдалась выздоровление (рис.3).



**Рисунок 3.** Исход больных с НДА через 12 месяцев динамического наблюдения на основании критерий ACR/EULAR (2010)

При трансформации НДА в РА была выявлена, что у данных больных с наибольшей частотой встречались гетерозиготный генотип Arg/Gln гена

TLR2, аллель А гена IL17A, аллель His и генотип His/His гена IL17F, аллель G гена IL 23R. Это, в свою очередь, рассматривается как предрасполагающий фактор к развитию РА.

В результате проведенных комплексных исследований у пациентов I-II групп, была разработана шкала дифференцирования РА и НДА (таблица 7), составленная на основе факторов, обладающих достаточной степенью информативности.

Критериями включения являлись проведенные ранее исследования у обследованных групп больных, условиями выборки являлась достоверная значимость показателя по  $\chi^2 > 3,86$ ,  $OR > 1,5$ , нижняя граница ДИ 95%  $> 1,01$  и  $P < 0,05$ , на основании которых выбрано 12 факторов. Выбранный фактор в зависимости от значений ранжировался: при OR в интервале от 1,5 до 3,0- был равен 1 балл, OR в диапазоне от 3,01 до 5,0 - 2 балла, OR в диапазоне от 5,01 до 10 - 3 балла,  $OR > 10$  – 4 балла, максимальная сумма может достичь 31 балла.

**Таблица 7**

**Шкала дифференцирования НДА и РА**

№	Наличие критерий	OR	Баллы
13.	ФК 3ст.	136,50	4
14.	Полиартрит	8,17	3
15.	3 рентгенологическая стадия заболевания	95,28	4
16.	Ревматоидные узелки	12,01	4
17.	Полинейропатия	5,62	3
18.	Кожный васкулит	4,10	2
19.	TNF- $\alpha \geq 33,9$ (пг/мл)	2,34	1
20.	IL-6 $\geq 12,8$ (пг/мл)	4,25	2
21.	Генотип Arg753Gln TLR2	2,48	1
22.	Аллель His IL17F	3,72	2
23.	Генотип His/His IL17F	4,62	2
24.	Аллель G IL 23	1,95	1
Максимальная сумма баллов:		31	

Для использования шкалы, оценивают каждый из представленных 12 критериев шкалы, затем суммируются полученные баллы и результат интерпретируется согласно заключению и рекомендации по введению больных (Таблица 8). Использование шкалы позволит проводить раннюю диагностику РА, уменьшит число трансформаций НДА в РА, что в итоге приведет к улучшению качества жизни, снижению уровня инвалидизации.

**Таблица 8**

**Интерпретация шкалы дифференцирования НДА и РА**

Сумма баллов	Заключение
0-5 баллов	Низкий риск трансформации недифференцированного артрита в ревматоидный артрит
6-10 баллов	Средний риск трансформации недифференцированного артрита в ревматоидный артрит

11-15 баллов	Высокий риск трансформации недифференцированного артрита в ревматоидный артрит
> 15 баллов	Очень высокий риск трансформации недифференцированного артрита в ревматоидный артрит

## ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: **«Прогностическая значимость полиморфизма генов провоспалительных цитокинов у больных ревматоидным артритом»** сформулированы следующие выводы:

1. В исследовании установлено, что при РА, в отличие от НДА отмечается высокая активность, согласно шкалам DAS28, ВАШ ( $P < 0,001$ ), повышение уровня РФ, СРБ, фибриногена, АЦЦП ( $P < 0,001$ ;  $P < 0,01$ ), что доказывает более тяжелое течение РА.

2. Определен диапазон уровня TNF- $\alpha$  ( $\geq 33,9$  пг/мл) и IL-6 ( $\geq 12,8$  пг/мл), обладающий высокой чувствительностью ( $Se = 71,7-75,5\%$ ) и специфичностью ( $Sp = 61,4-70,0\%$ ) в диагностике ревматоидного артрита. У пациентов с РА и НДА выявлена высокая прямая корреляционная зависимость ( $r = 0,761-0,977$ ;  $P < 0,05$ ) между показателями TNF- $\alpha$ , IL-6 и длительностью заболевания, ВАШ, DAS28, СОЭ, РФ, СРБ, фибриногеном, АЦЦП, что позволяет использовать их в мониторинге активности заболевания.

3. Проведенное молекулярно-генетическое обследование позволило установить наиболее предрасполагающие факторы к развитию ревматоидного артрита: генотип Arg/Gln полиморфизма Arg753Gln гена TLR2 ( $OR = 2,48$ ); аллель His ( $OR = 3,72$ ) и генотип His/His ( $OR = 4,62$ ) полиморфизма His/Arg гена IL17F; аллель G ( $OR = 1,95$ ) полиморфизма G/A гена IL 23.

4. Выявлены протективные к развитию ревматоидного артрита и недифференцированного артрита факторы: генотипы Arg/Arg и Gln/Gln полиморфизма Arg753Gln в гене TLR2; аллель G и генотип G/G полиморфизма G-197A в гене IL17A; аллель Arg, генотипы Arg/Arg и His/Arg полиморфизма His/Arg в гене IL17F; аллель A, генотип A/A в гене IL23.

5. На основании клинических, иммунологических и генетических разработана шкала дифференцирования РА и НДА, позволяющая осуществлять раннюю диагностику и профилактику развития заболеваний.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING ACADEMIC DEGREES  
DSc.04/30.12.2019.Tib/102/01 AT THE SAMARKAND STATE MEDICAL  
UNIVERSITY**

---

**SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**ISKANDAROVA FARIDA ISMOILOVNA**

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINE  
GENES POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID  
ARTHRITIS**

**14.00.05 – Internal diseases**

**DISSERTATION ABSTRACT  
OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) IN MEDICAL SCIENCES**

**Samarkand – 2024**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with № B2022.3.PhD/Tib3020.**

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical University.

The dissertation abstract is available in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Academic Council ([www.sammu.uz](http://www.sammu.uz)) and on the information and educational portal "ZiyoNET" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific supervisor:** **Gulandom Zikriyaevna Shodikulova**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:** **Abdullaev Akbar Khatamovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Nabiyeva Dildora Abdumalikovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization:** **Bukhara State medical Institute**

The defense of the dissertation will be held on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024, at \_\_\_\_ o'clock at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01 at Samarkand State Medical University (Address: 70A M.Ulugbek str, 140100, Samarkand. Clinic No. 2 of Samarkand State Medical University (Multidisciplinary Specialised Centre of Pediatric Surgery) Tel./fax: +99866-233-58-92, +99866-233-79-03; e-mail: [shodikulovagulandom@mail.ru](mailto:shodikulovagulandom@mail.ru)).

The dissertation is available in the Information Resource Centre of Samarkand State Medical University (registered under No. \_\_\_\_). Address: 18 Amir Temur str, 140100, Samarkand. Tel./fax: +99866-233-30-34.

The abstract of the dissertation was distributed on “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2024.  
(register of distribution protocol No. \_\_\_\_ on “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2024).

**A.M. Shamsiev**

Chairman of the Scientific Council for awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.T. Rabbimova**

Scientific Secretary of the Scientific Council for awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**J.O. Atakulov**

Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the study** was to improve the criteria for early diagnosis and prognosis of the disease as a result of studying the polymorphism of proinflammatory cytokine genes in patients with rheumatoid arthritis.

**The object of the study** was 103 patients diagnosed with rheumatoid arthritis and undifferentiated arthritis who were hospitalized in the rheumatology department of the multidisciplinary clinic of SamSMU.

**The scientific novelty of the research** consists of the followings:

in rheumatoid arthritis, compared with patients with NDA, higher activity was revealed for DAS28, VAS ( $P < 0.001$ ), an increase in RF, CRP, ACCP ( $P < 0.001$ ), and these criteria prove a more severe course of RA disease;

in patients with RA and NDA, a high correlation was found between TNF- $\alpha$ , IL-6 and the duration of the disease, VAS, DAS28, ESR, RF, CRP, fibrinogen, ACCP ( $r = 0.761-0.977$ ), which is prognostic for assessing the activity of the disease based on its use as a marker;

it was proved for the first time that patients with rheumatoid arthritis have a high risk of developing RA in patients with the Arg/Gln genotype of the TLR2 Arg753Gln gene (rs5743708), the homozygous mutant genotype His/His of the IL17F His161Arg gene (rs763780) and carriers of the heterozygous G/A genotype according to IL23 G/A (rs11209026);

the high frequency of the IL 17A G-197A (rs2275913) allele A was found in patients with undifferentiated arthritis, which is justified by its use as a diagnostic criterion for this group of patients.

**Implementation of the results of the study.** The results of the scientific research were introduced into the practical activities of the city medical association of the Samarkand region by order No. 1241-7-107-TB/2024 dated 05/14/2024 and the multidisciplinary clinic of Jizzakh city by order No. 78 dated 05/09/2024.

Clinical features have been identified in patients with rheumatoid and undifferentiated arthritis and criteria for early diagnosis have been developed. Due to the improvement of the early diagnosis of this pathology in these patients, optimization of preventive measures, their quality of life has been improved, the incidence rate has been reduced and the quality of medical care has been improved.

The quality of predicting the development of RA improved in NDA patients by determining the polymorphism of the genes IL17A G-197A (rs2275913), IL17F His161Arg (rs763780), IL23 G/A (rs11209026) and TLR2 Arg753Gln (rs5743708) for early diagnosis of RA at the NDA stage, genetic predisposition and established relationships between clinical and laboratory parameters were studied, which allowed timely identify the development of the disease, prevent complications, and reduce the level of disability.

As a result of early diagnosis of the disease, it was possible to reduce the number of complications and reduce the duration of inpatient treatment to 2 days, which saved 342800 soums of state budget funds.

For early detection of RA at the NDA stage, it is necessary to conduct immunological (RF, ACCP, IL-6, TNF- $\alpha$ ) diagnostic methods, conduct genetic

studies that contribute to the prognosis of the disease, reduce the frequency of complications. This made it possible to reduce the number of outpatient patient visits, while spending 40,000 soums per 1 patient in a family polyclinic, a total of 400,000 soums of budget funds were saved for servicing 10 RA patients in a family polyclinic.

Information of the introduction of scientific innovations in other healthcare institutions on the topic "The prognostic significance of polymorphism of proinflammatory cytokine genes in patients with rheumatoid arthritis" was highlighted in the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated September 25, 2024 No. 06/59.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of introduction, 4 chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the dissertation is 120 pages.

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

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Шодикулова Г.З., Бабамуродова З.Б., Искандарова Ф.И. Ревматоидный артрит и атеросклероз: достижения биологической терапии и интерпретация клинических исследований. // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2022. - №2. – С. 186-190
2. Babamuradova Z.B., Iskandarova F.I. Optimization of therapy of rheumatoid and juvenile idiopathic arthritis with genetically engineered biological drugs // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2023, 13(1): 10-12
3. Искандарова Ф.И. Оптимизация терапии ревматоидного артрита генно-инженерными биологическими препаратами. // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2023. - Специальный выпуск №1.1. - С.183-186.
4. Iskandarova F.I., Shodikulova G.Z., Babamuradova Z.B. Assessment of the Significance of Diagnostic Criteria in Rheumatoid Arthritis // NATURALISTA CAMPANO.-2024/- Volume 28, Issue 1. - P. 2995 – 3001 (Web of Science).
5. Шодикулова Г.З., Искандарова Ф.И. Нарушения баланса цитокинов в механизме развития недифференцированного артрита.// Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2024. - №5. – С. 161-164
6. Искандарова Ф.И. Значение ранних диагностических критериев при ревматоидном артрите и недифференцированном артрите // Gumanitar va tabiiy fanlar jurnali. – 2024. №9. – С. 188-193

**II бўлим (II часть; Part II)**

7. Искандарова Ф.И., Убайдуллаев С.З. Роль провоспалительных цитокинов при прогрессировании ревматоидного артрита // Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины. Материалы научно-практической конференции. /Самарканд 2022. С.121.
8. Iskandarova F.I. Features of the manifestation of articular syndrome in rheumatoid arthritis. // International conference on advance research in humanities, sciences and education. London, Conference. – 2023. p.150
9. Искандарова Ф.И., Искандарова В.Н. Клинические и диагностические особенности течения ревматоидного артрита. // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2023. - Специальный выпуск №1.1. - С.180.
10. Шодикулова Г.З., Искандарова Ф.И. Клинико-иммунологическая характеристика инновационной базисной терапии больных с ревматоидным артритом. // Журнал «Вестник науки и образования» 2023.№2(133)

11. Shodikulova G.Z., Iskandarova F.I., Peculiarities of diagnostics and treatment of rheumatoid arthritis at early stages of its development. // World bulletin of public health. -2024/- Volume 32. - P. 130 – 134

12. Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б., Искандарова Ф.И. Патогенетическая значимость нарушения баланса цитокинов в изучении особенностей развития и течения недифференцированного артрита на этапах развития ревматоидного артрита // Research journal of trauma and disability studies. -2024/ -Volume 3: Issue:2. P. 39-43

13. Iskandarova F.I. Revmatoid artrit va differensiasiyalashmagan artritda diagnostic mezonlarning ahamiyati. // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2024. - Специальный выпуск №1.1. - С.141-142.

14. Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б., Искандарова Ф.И. Роль цитокинового профиля в диагностике ревматоидного артрита на различных этапах его формирования. // Сборник материалов международной научно-практической конференции “Междисциплинарные проблемы современной ревматоидологии” - Tashkent. – 2024. – р. 52-53.

15. Искандарова Ф.И., Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б. Ревматоид артрит билан касалланган беморларни инновацион базис воситалар билан даволаш самарадорлигини бахоллаш дастури. Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно -вычислительных машин № DGU 24107.

16. Бабамурадова З.Б., Искандарова Ф.И. Ревматоид артритнинг асоратларини эрта таххислаш дастурий таъминоти. Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно - вычислительных машин № DGU 24239.

17. Шодикулова Г.З., Искандарова Ф.И. Персонализированный подход к ранней диагностике ревматоидного артрита путем исследований иммунологических маркёров. Методические рекомендации. Самарканд 2023. 32 стр.

Автореферат (Биология ва тиббиёт муаммолари) журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус, инглиз тилларида (резюме) даги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

**Отпечатано в типографии “SARVAR MEXROJ BARAKA” 140100.**

**г. Самарканд, ул. Мирзо Улугбек, 3.**

**Подписано в печать 15.04.2024-Формат 60x84<sup>1/16</sup>.**

**Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 3,02**

**Тираж: 60 экз. Заказ № SIG**

**Тел/фах: +998 94 822-22-87. e-mail: [sarvarmexrojbaraka@gmail.com](mailto:sarvarmexrojbaraka@gmail.com)**