

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

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

КИРЕЕВ ВАДИМ ВЛАДИМИРОВИЧ

АУТОИММУН КАСАЛЛИКЛАР БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА
ГЛЮКОКОРТИКОИД ВА ИММУНОСУПРЕССАНТ ҚАРШИЛИГИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МЕХАНИЗМЛАРИ ВА УНИ
БАРТАРАФ ЭТИШ УСУЛЛАРИ

14.00.36 –Аллергология ва иммунология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ - 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)
Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)

Киреев Вадим Владимирович

Аутоиммун касалликлар билан оғриган беморларда
глюкокортикоид ва иммуносупрессант қаршилигини
ривожлантириш механизмлари ва уни бартараф этиш усуллар..... 3

Киреев Вадим Владимирович

Механизмы развития глюкокортикоид- и иммунодепрессант-
резистентности у больных аутоиммунными заболеваниями
и методы её преодоления..... 29

Kireev Vadim Vladimirovich

Mechanisms of development of glucocorticoid and
immunosuppressant resistance in patients with autoimmune
diseases and methods of its overcoming..... 56

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 61

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

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

КИРЕЕВ ВАДИМ ВЛАДИМИРОВИЧ

АУТОИММУН КАСАЛЛИКЛАР БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА
ГЛЮКОКОРТИКОИД ВА ИММУНОСУПРЕССАНТ ҚАРШИЛИГИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МЕХАНИЗМЛАРИ ВА УНИ
БАРТАРАФ ЭТИШ УСУЛЛАРИ

14.00.36 –Аллергология ва иммунология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ - 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.DSc/Tib527 рақам билан рўйхатга олинган.

Фан доктори (DSc) Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:	Суяров Акрам Амиркулович тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	Уразметова Маиса Дмитриевна тиббиёт фанлари доктори, профессор Ризамухамедова Машкура Зактровна тиббиёт фанлари доктори, профессор Ташкентбаева Элеонора Нигмановна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Тошкент педиатрия тиббиет институти

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74. Тел./факс +99871-207-08-30, e-mail: immunologiya@qip.ru).

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

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова

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

Х.М.Хатамов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

А.А.Исмаилова

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

КИРИШ (фан доктори диссертацияси (DSc) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги йилларда аутоиммун ревматик касалликларини (АРК) глюкокортикоидли (ГК) ва иммунодепрессант (ИД) препаратлари билан даволашда ушбу препаратларга нисбатан қаршилиқни (резистентликни) ривожланиши долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. ЖССТ маълумотиغا кўра, «... ҳар йили умумий аҳолининг тахминан 1-3%и (АРК) тизимли глюкокортикоидларни ҳар хил аутоиммун касалликларида қабул қилса, шундан 1,8%и эса — узоқ вақт давомида фойдаланиши кўп ҳолларда уларга нисбатан резистентлик ривожланмоқда»¹. АРКда ГК ва ИДга нисбатан резистентликни учраш даражаси юқорилиги, патогенезининг мураккаблиги, ижтимоий-иқтисодий оқибатлари оғирлиги ўз навбатида, уни бартараф этиш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва амалий тиббиётга тадбиқ этишни тақоза этмоқда.

Жаҳон миқёсида аутоиммун касалликлари, жумладан ревматоидли артрит, ТҚЮ, ТСДни эрта ташхислаш, прогнозлаш ва олиб боришни оптималлаштириш ва даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада аутоиммун касалликлари билан касалланган беморларда иммун тизим фаолияти ўзгаришини аниқлаш, аутоиммун касалликлари ҳолатлари келиб чиқиши ва ривожланиш хавфи омилларини аниқлаш, глюкокортикоидли ва иммунодепрессант препаратлари билан даволашда ушбу препаратларга нисбатан резистентлик ривожланишини аниқлаш, аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам самарадорлиги ва сифатини ошириш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир қаторда аутоиммун касалликлари ҳолатларни эрта ташхислаш, олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш ҳамда керакли профилактик тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича амалга оширилаётган кенг кўламли чоралар орасида аутоиммун ревматик касалликларга эрта ташхис қўйиш, комплекс даволаш, улар асоратларини камайтириш ва олдини олишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса аутоиммун ревматик касалликлари билан оғриган беморларни глюкокортикоид ва иммунодепрессантрезистентликни ҳар томонлама аниқлаш ва даволашга янги ёндошувлар ишлаб чиқиш, касалланиш даражасини камайтириш алоҳида аҳамият касб қилмоқда.

¹ World Health Organization, 2021 <https://www.who.int/ru/news>.

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

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлоқ янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохатлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ва 2017 йил 20-июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикасида аҳолига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-техник ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. Бир қатор етакчи жаҳон марказлари ва олий ўқув юртлири глюкокортикоидлар ва иммунодепрессантларга резистентлик масалаларига бағишланган илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, Karolinska Institute (Швеция), King's College London (Англия), University of Hong Kong (Гонконг), University of Michigan (АҚШ), University of Gothenburg (Швеция), Harvard University (АҚШ), University of Zurich (Швейцария), University of Bern (Швейцария), Tokyo Medical and Dental University (Япония), University of Melbourne (Австралия), Peking University (Хитой), Academic Medical Center University of Amsterdam (Нидерланд), Maastricht University Medical Center (Голландия), State University of New York (АҚШ), West Wales General Hospital (Великобритания), the University of Auckland (Янги Зеландия), Medanta hospital (Индия), И.М. Сеченов номидаги Биринчи Москва давлат тиббиёт университети. (Россия), Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон) ва Иммунология ва инсон геномикаси институти (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Жаҳонда аутоиммун касалликларда глюкокортикоид ва иммуносупрессант қаршилигини ривожлантириш механизмлари ва уни бартараф этиш усуллари ишлаб чиқиш бўйича қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: атоиммун, ревматик ва гематологик касалликларга чалинган беморларнинг қонида глюкокортикоидлар ва иммунодепрессантларга сезувчанликни аниқлаш усуллари ишдаб чиқилган

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.ahtcm.admissions.cn., www.wchscu.cn., www.hpscreg.eu., www.actm.gr., www.foodandmoodcentre.com.au., www.deakin.edu.au., www.medicinehealth.leeds.ac.uk., www.leedsth.nhs.uk., www.ninr.nih.gov., www.icaahn.mssm.edu., www.vit.ac.in., www.gu.se., www.hsc.edu.kw., www.unife.it., www.omsk-osma.ru., www.gnck.ru., zkmu.kz., www.bsmi.uz ва бошқа манбалар.

(Institute for Cellular and Molecular Immunology, Humboldtallee, Germany; Max Planck Institute for Molecular Genetics, Ihnestraße, Germany); синовиал суюқликдаги сезувчанликни аниқлаш усуллари ишлаб чиқилган (University Medical Center Göttingen, Institute for Pathology, University Hospital of Messina, Italy); турли аутоиммун касалликлари бўлган беморларда глюкокортикоидларнинг иммунологик кўрсаткичларига таъсир даражаси ва боғлиқлиги аниқланган (National University of Singapore, Сингапур); Comprehensive Transplant Center, Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles АҚШ); глюкокортикоидларга нисбатан сезувчанликни тиклаш усули ишлаб чиқилган (Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Германия); биологик ген-мухандислик препаратлар таъсир механизми аниқланган (School of Medicine, Chung Shan Medical University, Taichung, Taiwan, Тайван; Harvard Medical School, Boston, АҚШ); аутоиммун касалликлар ривожланиш хавф омиллари, ташхислаш ва даволашга комплекс ёндашиш ишлаб чиқилган (Иммунология ва инсон геномикаси институти, Ўзбекистон).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида аутоиммун касалликларда глюкокортикоид ва иммуносупрессант қаршилигини ривожлантириш механизмлари ва уни бартараф этиш усуллари ишлаб чиқиш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: аутоиммун касалликларнинг ўзига хос клиник-иммунологик кечиш хусусиятларини аниқлаш, аутоиммун касалликларга ирсий мойиллиги мавжудлигини аниқлаш, касалликни ташхислашда биокимёвий ва иммунологик маркерларини аниқлаш; аутоиммун касалликларда қон ва синовиал суюқлигида иммун маркёрлар боғлиқлигини аниқлаш, аутоиммун касалликларда цитокинлар кўрсаткичлари ҳолатини баҳолаш; глюкокортикоидли ва иммунодепрессант препаратлари билан даволашда ушбу препаратларга нисбатан резистентлик ривожланишини аниқлаш, аутоиммун касалликларни эрта ташхислаш ва даволаш усуллари такомиллаштириш, касаллик дифференцирланган даволаш усуллари самарадорлигини баҳолаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги вақтга келиб, қон ва бошқа биологик суюқликларда айнан бир глюкокортикоидларга нисбатан сезувчанликни аниқлаш бўйича алоҳида тадқиқотлар олиб борилмоқда ва ҳозирда глюкокортикоидларга резистентлик частотаси ревматоид артритда 30% га, аутоиммун пурсилдоқда 44% гача, бронхиал астмада 30% гача бўлиши мумкинлиги аниқланган (Straub Н., 2014). Бугунги кунда, глюкокортикоидларга сезувчанликни аниқлаш бўйича етарлича маълумотга эга бўлмаган усуллар яратилган бўлиб, бу битта дори (фақат преднизолон) билан боғлиқ ва бир касалликда (нефротик синдромда) ёки шунингдек синовиал суюқликда (фақат дексаметазонга) қўлланилади. Математик таҳлил натижасида преднизолон, гидрокортисон ва метилпреднизолоннинг қондаги иммунологик кўрсаткичларига ҳамда ревматоид артритда преднизолон ва дексаметазоннинг синовиал суюқликнинг баъзи иммунологик кўрсаткичларига таъсири аниқланган (Somvanshi P. R., 2019).

Бронхиал астмада экспериментал субстанциянинг глюкокортикоидларга нисбатан резистентлик табиатига таъсири ўрганилган (Кадушкин А.Г, Таганович А.Д, 2022), ҳамда, аутоиммун ревматик касалликларни даволашда биологик ген-муҳандислик препаратларининг муҳим стероид-сақловчи таъсири аниқланган (Нао Х., 2019), бир қатор ҳолларда глюкокортикоидлар ва иммунодепрессантлар миқдорини сезиларли даражада камайтиришга ёки улардан бутунлай воз кечишга ва барқарор клиник ремиссияга эришишга имкон берган, бу эса туғиш ёшидаги ва насл бўлмаган беморларда тўлиқ муддатли ҳомиладорликни ривожлантириш имкониятига эга бўлиш учун муҳимдир. Шу муносабат билан, аутоиммун ревматик касалликлар билан оғриган беморларда ГК ва ИД га резистентлик частотасини аниқлаш, шунингдек, уларга нисбатан резистентликни бартараф этиш жуда долзарб ҳисобланади.

Ҳозирги вақтда глюкокортикоидларга нисбатан резистентлик механизмларини ва уларни бартараф қилиш усулларини ўрганиш давом этаётганига қарамай, аутоиммун касалликларда глюкокортикоидларнинг иммунологик кўрсаткичларига таъсири етарли ўрганилмаган, шу билан бир қаторда, турли хил дори воситалари билан глюкокортикоидлар ва иммунодепрессантларга нисбатан резистентликни бартараф этиш муаоммоси очик қолмоқда.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Иммунология ва инсон геномикаси институтининг илмий-тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ ПЗ-20170920260-сонли «Аутоиммун касалликлари (РА, ТҚЮ) ва бронхиал астмада иммуносупрессив терапияни такомиллаштириш» (2018-2020 йй) ва АМ-ПЗ-201906124-сонли «Иммун тизимига боғлиқ касалликларнинг базис давосини персоналлаштириш учун фармакологик жавоб ўзгарувчанлиги билан ассоциирланган янги биомаркерларни ишлаб чиқиш» (2020–2021 йй.) амалий лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади аутоиммун касалликлар билан оғриган беморларда глюкокортикоид ва иммуносупрессант қаршилигини ривожлантириш механизмлари ва уни бартараф этиш усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

аутоиммун ревматик касалликларида периферик қон ва синовиал суюқликда глюкокортикоидлар ва метотрексатга сезувчанликни аниқлаш усулларини ишлаб чиқиш;

аутоиммун ревматик касалликлари билан оғриган беморларнинг периферик қонида глюкокортикоидлар ва метотрексатга нисбатан сезувчанликни аниқлаш;

касалликнинг серологик вариантыга ва босқичига қараб, РАли беморларининг синовиал суюқлигида глюкокортикоидлар ва метотрексатга нисбатан сезувчанлик даражасини баҳолаш;

глюкокортикоидлар ва метотрексатга нисбатан сезувчанлик даражасига қараб, РА бўлган беморлар периферик қонидаги иммунологик кўрсаткичлар ҳолатини аниқлаш;

РА беморларнинг синовиал суюқлигида глюкокортикоидлар ва метотрексатга нисбатан сезувчанлик даражасига қараб, иммунологик кўрсаткичлар ўзгаришларини аниқлаш;

РАда бир хил сезувчанлик даражасига эга бўлган препаратга қараб периферик қон ва синовиал суюқликда иммунологик кўрсаткичлар ҳолатини баҳолаш;

РА билан оғриган беморларда препаратларга нисбатан сезувчанлик даражасига қараб периферик қон ва синовиал суюқликдаги иммунологик кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш;

Ритуксимаб препаратини қабул қилган РА билан оғриган беморларда иммунологик кўрсаткичларининг глюкокортикоидлар ва метотрексатга нисбатан сезувчанлик даражасига таъсирини баҳолаш;

ГКС ва ИДга нисбатан сезувчанликни ошириш усули сифатида ГКСга сезувчанликни ҳисобга олган ҳолда РА билан оғриган беморларда дифференциал пульс терапиясини (ПТ) олиб бориш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида аутоиммун касалликлар (ревматоидли артрит, ТҚЮ, ТСД) ташхиси билан 250 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар ва соғлом шахслар вена қони, қон зардоби ва синовиал суюқлиги иммунологик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, иммунологик, иммунофармакологик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ўта юқори сезувчанлик бўйича беморлар орасида РАда дексаметазон, ТҚЮда бетаметазон, дексаметазон, преднизолон ва триамцинолон, ТСДда эса бетаметазон эгаллаганлиги, ўта паст сезувчанликка эга беморлар орасида, РАда метилпреднизолон, ТҚЮда метотрексат, ТСДда метилпреднизолон эгаллаши асосланган;

илк бор аёллар орасида ўта юқори сезувчанлик бўйича биринчи ўринни бетаметазон, охириги ўринни эса метилпреднизолон, ўта паст сезувчанлик бўйича метилпреднизолон етакчи ўринни, бетаметазон, дексаметазон ва триамцинолон эса охириги ўринни эгаллаши аниқланган;

илк бор РА да ГК ва МТга нисбатан ўта юқори ва ўта паст сезувчанликни жинслар фарқи бўйича таҳлил қилинганда эркаклар орасида ўта юқори сезувчанлик даражаси бўйича биринчи ўринда дексаметазон ва триамцинолонда, охириги ўринда эса гидрокортисон ва метотрексатда кузатилган, ўта паст сезувчанлик бўйича метилпреднизолон етакчи ўринни, энг охириги ўринни эса дексаметазон эгаллаши исботланган;

илк бор РА билан серонегатив вариантли беморларда, ўта юқори сезувчанлик биринчи ўринда бетаметазонга, энг охириги ўринда эса метилпреднизолонга тўғри келса, ўта паст сезувчанликда эса етакчи ўринни метилпреднизолон ва охириги ўринни дексаметазон эгаллаши, серопозитив

вариантда ўта юқори сезувчанлик дексаметазон ва триамцинолон, охириги ўринни эса метилпреднизолон эгалласа, ўта паст сезувчанликда эса биринчи ўринни метилпреднизолон эгаллаган, энг охириги ўринда эса дексаметазон ва триамцинолон жойлашгани аниқланган;

илк бор эрта босқичда РА бўлган беморларда ГК ва МТга ўта юқори сезувчанликка эга беморлар орасида энг кўп учрайдиган препаратлар триамцинолон ва бетаметазон бўлса, кечки босқичда эса энг кўп учрайдиган препарат дексаметазон, ундан кейин бетаметазон, энг охириги ўринда эса триамцинолон, ўта паст сезувчанликка эга беморлар орасида, эрта босқичда биринчи ўринни метотрексат, кеч босқичда эса метилпреднизолон эгаллаши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

аутоиммун ревматик касалликлари бўлган беморлар қони ва синовиал суюқлигида глюкокортикоидлар ва метотрексатга сезувчанликни аниқлаш усули ишлаб чиқилган;

РА, ТҚЮ ва ТСДда глюкокортикоидлар ва метотрексатга сезувчанлик даражаси гендер фарқларига, серологик турларига ва касалликнинг босқичига қараб аниқланган;

РА билан оғриган беморларни ритуксимаб билан даволашда глюкокортикоидларга сезувчанликни тиклаш имконияти асосланган;

оғир кечадиган аутоиммун ревматик касалликларни даволашда самарадор бўлган лоракортли пульс-терапия усули ишлаб чиқилган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти аутоиммун касалликларда глюкокортикоид ва иммуносупрессант қаршилигини ривожлантириш механизмлари ва уни бартараф этиш усуллари ишлаб чиқиш РА, ТҚЮ ва ТСД билан оғриган беморларда периферик қондаги ва синовиал суюқликдаги иммунологик ўзаришларни препарат турига ва сезувчанлик даражасига қараб гендерли фарқлар аниқланганлиги, касалликнинг серологик турлари ва босқичларига хос глюкокортикоид ва метотрексат-резистентликнинг иммун механизмлари аниқланганлиги, РАли беморларнинг ритуксимаб билан даволаш пайтида периферик қондаги иммунологик кўрсаткичлари динамикаси ва унинг глюкокортикоидларга нисбатан сезувчанликни тиклаш қобилияти аниқланганлиги касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти АРҚда глюкокортикоид-метотрексат-резистентлик даражасини кўрсатадиган ва адекват даволаш имконини берадиган, периферик қон ва синовиал суюқликда глюкокортикоидлар ва метотрексатга нисбатан сезувчанликни қисқа вақт ичида, бир тўла аниқлаш усули ишлаб чиқилганлиги, шунингдек ритуксимаб билан терапия ўтказиш глюкокортикоидларга нисбатан сезувчанликни оширганлиги ва даволаш натижаларини яхшилаганлиги ҳамда индивидуал сезувчанликни ҳисобга олган ҳолда лоракорт билан самарадор ва хавфсиз бўлган пульс-терапиясини олиб борилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Аутоиммун касалликлар билан оғриган беморларда глюкокортикоид ва иммуносупрессант қаршилигини ривожлантириш механизмлари ва уни бартараф этиш усуллари ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилиги: илк бор ўта юқори сезувчанлик бўйича беморлар орасида РАда дексаметазон, ТҚЮда бетаметазон, дексаметазон, преднизолон ва триамцинолон, ТСДда эса бетаметазон эгаллаганлиги, ўта паст сезувчанликка эга беморлар орасида, РАда метилпреднизолон, ТҚЮда метотрексат, ТСДда метилпреднизолон эгаллаши асосланганлиги бўйича «Аутоиммун касалликларни даволашда лоракорт билан пульстерапия» ва «Аутоиммун касалликларни даволашда Ритуксимаб» ва (Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 17.10.2022 йилдаги №8н-р/1134-сонли ва №8н-р/1148 сонли маълумотномаси билан тасдиқланган) услубий тавсияномалари ишлаб чиқилган. Мазкур таклиф Тошкент ш. 3-сон шаҳар клиник шифохонаси бўйича 04.10.2024 йилдаги 4-сонли ва Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази бўйича 25.09.2024 йилдаги. 54/к-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йилдаги 26 ноябрдаги 09/68-сонли хулосаси); *ижтимоий самарадорлиги:* илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши энг юқори сезувчанликни инобатга олган ҳолда глюкокортикоид препаратларни танлаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, ногиронлик даражасини пасайтиришга ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Тошкент шаҳар 3-сон шаҳар клиник шифохонаси ва Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази амалий фаолиятига жорий этилиши, яъни аутоиммун касалликларни даволашда лоракорт билан пульстерапия ва Ритуксимабни қўллаш усуллари ҳар бир беморнинг шифохонада қолиш муддатини ўртача 3 кунгача қисқартириб, ҳар бир беморга нисбатан сарфланган маблағнинг 360000 сўмгача тежаш имконияти яратилди; *хулоса:* аутоиммун касалликларни даволашда метилпреднизолон, бетаметазон, гидрокортизон, дексаметазон преднизолон ва метотрексатга сезувчанлик бир вақтнинг ўзида аниқланганлиги асосланган;

иккинчи илмий янгилиги: илк бор аёллар орасида ўта юқори сезувчанлик бўйича биринчи ўринни бетаметазон, охириги ўринни эса метилпреднизолон,

ўта паст сезувчанлик бўйича метилпреднизолон етакчи ўринни, бетаметазон, дексаметазон ва триамцинолон эса охирги ўринни эгаллаши аниқланганлиги бўйича «Аутоиммун касалликларни даволашда лоракорт билан пульстерапия» ва «Аутоиммун касалликларни даволашда Ритуксимаб» (Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 17.10.2022 йилдаги №8н-р/1134-сонли ва №8н-р/1148 сонли маълумотномаси билан тасдиқланган) услубий тавсияномалари ишлаб чиқилган. Мазкур таклиф Тошкент ш. 3-сон шаҳар клиник шифохонаси бўйича 04.10.2024 йилдаги 4-сонли ва Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази бўйича 25.09.2024 йилдаги. 54/к-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йилдаги 26 ноябрдаги 09/68-сонли хулосаси); *ижтимоий самарадорлиги:* илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши энг юқори сезувчанликни инобатга олган ҳолда глюкокортикоид препаратларни танлаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, ногиронлик даражасини пасайтиришга ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Тошкент ш. 3-сон шаҳар клиник шифохонаси ва Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази амалий фаолиятига жорий этилиши, яъни аутоиммун касалликларни даволашда лоракорт билан пульстерапия ва Ритуксимабни қўллаш усуллари хар бир беморнинг шифохонада қолиш муддатини ўртача 3 кунгача қисқартириб, хар бир беморга нисбатан сарфланган маблағнинг 360000 сўмгача тежаш имконияти яратилди; *хулоса:* аёллар орасида ўта юқори сезувчанлик бўйича биринчи ўринни бетаметазон, охирги ўринни эса метилпреднизолон, ўта паст сезувчанлик бўйича метилпреднизолон етакчи ўринни, бетаметазон, дексаметазон ва триамцинолон эса охирги ўринни эгаллаши асосланган;

учинчи илмий янгилиги илк бор РА да ГК ва МТга нисбатан ўта юқори ва ўта паст сезувчанликни жинслар фарқи бўйича таҳлил қилинганда эркаклар орасида ўта юқори сезувчанлик даражаси бўйича биринчи ўринда дексаметазон ва триамцинолонда, охирги ўринда эса гидрокортизон ва метотрексатда кузатилган, ўта паст сезувчанлик бўйича метилпреднизолон етакчи ўринни, энг охирги ўринни эса дексаметазон эгаллаши исботланганлиги бўйича «Аутоиммун касалликларни даволашда лоракорт билан пульстерапия» ва «Аутоиммун касалликларни даволашда Ритуксимаб» ва (Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 17.10.2022 йилдаги №8н-р/1134-сонли ва №8н-р/1148 сонли маълумотномаси билан тасдиқланган) услубий тавсияномалари ишлаб чиқилган. Мазкур таклиф Тошкент ш. 3-сон шаҳар клиник шифохонаси бўйича 04.10.2024 йилдаги 4-сонли ва Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази бўйича 25.09.2024 йилдаги. 54/к-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йилдаги 26 ноябрдаги 09/68-сонли хулосаси); *ижтимоий самарадорлиги:* илмий натижаларни клиник амалиётга жорий

этилиши энг юқори сезувчанликни инобатга олган ҳолда глюкокортикоид препаратларни танлаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, ногиронлик даражасини пасайтиришга ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Тошкент ш. 3-сон шаҳар клиник шифохонаси ва Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази амалий фаолиятига жорий этилиши, яъни аутоиммун касалликларни даволашда лоракорт билан пульстерапия ва Ритуксимабни қўллаш усуллари хар бир беморнинг шифохонада қолиш муддатини ўртача 3 кунгача қисқартириб, хар бир беморга нисбатан сарфланган маблағнинг 360000 сўмгача тежаш имконияти яратилди; *хулоса*: РА да ГК ва МТга нисбатан ўта юқори ва ўта паст сезувчанликни жинслар фарқи бўйича таҳлил қилинганда эркаклар орасида ўта юқори сезувчанлик даражаси бўйича биринчи ўринда дексаметазон ва триамцинолонда, охирги ўринда эса гидрокортизон ва метотрексатда кузатилган, ўта паст сезувчанлик бўйича метилпреднизолон етакчи ўринни, энг охирги ўринни эса дексаметазон эгаллаши асосланган;

тўртинчи илмий янгиллиги: илк бор РА билан серонегатив вариантли беморларда, ўта юқори сезувчанлик биринчи ўринда бетаметазонга, энг охирги ўринда эса метилпреднизолонга тўғри келса, ўта паст сезувчанликда эса етакчи ўринни метилпреднизолон ва охирги ўринни дексаметазон эгаллаши, серопозитив вариантда ўта юқори сезувчанлик дексаметазон ва триамцинолон, охирги ўринни эса метилпреднизолон эгалласа, ўта паст сезувчанликда эса биринчи ўринни метилпреднизолон эгаллаган, энг охирги ўринда эса дексаметазон ва триамцинолон жойлашгани аниқланганлиги бўйича «Аутоиммун касалликларни даволашда лоракорт билан пульстерапия» ва «Аутоиммун касалликларни даволашда Ритуксимаб» ва (Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 17.10.2022 йилдаги №8н-р/1134-сонли ва №8н-р/1148 сонли маълумотномаси билан тасдиқланган) услубий тавсияномалари ишлаб чиқилган. Мазкур таклиф Тошкент ш. 3-сон шаҳар клиник шифохонаси бўйича 04.10.2024 йилдаги 4-сонли ва Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази бўйича 25.09.2024 йилдаги. 54/к-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йилдаги 26 ноябрдаги 09/68-сонли хулосаси); *ижтимоий самарадорлиги*: илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши энг юқори сезувчанликни инобатга олган ҳолда глюкокортикоид препаратларни танлаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, ногиронлик даражасини пасайтиришга ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Тошкент ш. 3-сон шаҳар клиник шифохонаси ва Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази амалий фаолиятига жорий этилиши, яъни аутоиммун касалликларни даволашда лоракорт билан пульстерапия ва Ритуксимабни қўллаш усуллари хар бир беморнинг

шифохонада қолиш муддатини ўртача 3 кунгача қисқартириб, хар бир беморга нисбатан сарфланган маблағнинг 360000 сўмгача тежаш имконияти яратилди; *хулоса*: ревматоид артрит билан серонегатив ва серопозитив вариантли беморларда ўта юқори ва ўта паст сезувчанлик аниқланиб даволаш асосланган;

бешинчи илмий янгиллиги: илк бор эрта босқичда РА бўлган беморларда ГК ва МТга ўта юқори сезувчанликка эга беморлар орасида энг кўп учрайдиган препаратлар триамцинолон ва бетаметазон бўлса, кечки босқичда эса энг кўп учрайдиган препарат дексаметазон, ундан кейин бетаметазон, энг охири ўринда эса триамцинолон, ўта паст сезувчанликка эга беморлар орасида, эрта босқичда биринчи ўринни метотрексат, кеч босқичда эса метилпреднизолон эгаллаши аниқланганлиги бўйича «Аутоиммун касалликларни даволашда лоракорт билан пульстерапия» ва «Аутоиммун касалликларни даволашда Ритуксимаб» ва (Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 17.10.2022 йилдаги №8н-р/1134-сонли ва №8н-р/1148 сонли маълумотномаси билан тасдиқланган) услубий тавсияномалари ишлаб чиқилган. Мазкур таклиф Тошкент ш. 3-сон шаҳар клиник шифохонаси бўйича 04.10.2024 йилдаги 4-сонли ва Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази бўйича 25.09.2024 йилдаги. 54/к-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2024 йилдаги 26 ноябрдаги 09/68-сонли хулосаси); *ижтимоий самарадорлиги*: илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши энг юқори сезувчанликни инobatга олган ҳолда глюкокортикоид препаратларни танлаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, ногиронлик даражасини пасайтиришга ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Тошкент ш. 3-сон шаҳар клиник шифохонаси ва Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази амалий фаолиятига жорий этилиши, яъни аутоиммун касалликларни даволашда лоракорт билан пульстерапия ва Ритуксимабни қўллаш усуллари хар бир беморнинг шифохонада қолиш муддатини ўртача 3 кунгача қисқартириб, хар бир беморга нисбатан сарфланган маблағнинг 360000 сўмгача тежаш имконияти яратилди; *хулоса*: эрта босқичда РА бўлган беморларда ГК ва МТга ўта юқори сезувчанликка эга беморлар орасида энг кўп учрайдиган препаратлар триамцинолон ва бетаметазон бўлса, кечки босқичда эса энг кўп учрайдиган препарат дексаметазон, ундан кейин бетаметазон, энг охири ўринда эса триамцинолон, ўта паст сезувчанликка эга беморлар орасида, эрта босқичда биринчи ўринни метотрексат, кеч босқичда эса метилпреднизолон эгаллаши асосланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 11 та, жумладан 2 та халқаро ва 9 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 46 та илмий иш, шулардан шулардан 1 та фойдали моделга патент (FAP) ва Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация

комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 19 та мақола, жумладан, 17 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 226 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги асосланган, мақсад, вазифалар, тадқиқот объекти ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, илмий янгилиги ва амалий натижалар баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти, амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Аутоиммун ревматик касалликларини даволашда глюкокортикоид- ва иммунодепрессант резистентлик муаммолари, пульс-терапия ва ритуксимабнинг аҳамияти**» деб номланган биринчи бобида глюкокортикоид- ва метотрексатга резистентлик бўйича илмий адабиётларнинг таҳлили батафсил келтирилган, глюкокортикоидларга сезгирликни аниқлаш бўйича аввал мавжуд усуллар баҳоланган, пульс-терапия усуллари ва уларнинг самарадорлиги муҳокама қилинган, шунингдек, ревматоид артритни даволашда ритуксимабни қўллаш бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Текширилган беморларнинг клиник тавсифи ва фойдаланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида диссертация доирасида 250 нафар бемор текширилган, улардан 200 нафари РА, 25 нафари ТҚЮ ва 25 нафари ТСД билан касалланган беморлар, шунингдек, РА билан оғриган 68 нафар беморнинг ретроспектив анамнези ва 20 нафар амалий соғлом шахслар тўғрисидаги маълумотлар келтирилган. Периферик қонда ва СС да ГКС ва метотрексатга нисбатан сезувчанлик даражаси ўрганилган. ГКС ва метотрексатга сезувчанлик даражасини аниқлаш усули глюкокортикоид ва метотрексат препаратларининг периферик қон ва СС лимфоцитлари рецепторларига таъсирига асосланган. ГКСнинг лимфоцитлар рецепторлари билан боғланиш даражаси қанча юқори бўлса, сезувчанлик шунчалик юқори бўлади. Бунда сезувчанлик - ўта юқори, юқори, ўртача, паст ва ўта паст даражасида баҳоланган. Периферик қондаги CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD23+, CD45RA+, CD95+ лимфоцитларнинг миқдори моноклонал антитаналар усули билан, IgA, IgM, IgG иммуноглобулинлари эса иммунофермент таҳлил усули орқали аниқланган. Олинган натижалар Фишер-Стьюдентнинг вариацион статистика усули ва кичик гуруҳларда ишончликни ҳисоблаш учун Манн-Уитнининг U-критерияси ёрдамида статистик қайта ишланган.

Диссертациянинг «**Аутоиммун ревматик касалликлар билан оғриган беморларда глюкокортикоидлар ва метотрексатга сезувчанлик**

хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида РА, ТҚЮ ва ТСД бўлган беморларнинг периферик қонида, шунингдек, РА билан оғриган беморларда ССда 6 турдаги ГК ва МТга сезувчанлик хусусиятлари натижалари келтирилган. РА билан оғриган 200 та беморларда ГК ва МТга сезувчанлик даражаси ўрганилган. РА, ТҚЮ ва ТСД бўлган беморларда ГК ва МТга резистентлик хусусиятларини солиштириш натижалари шуни кўрсатдики, РА бўлган беморларда ўта юқори сезувчанлик бўйича дексаметазон, бетаметазон ва триамцинолон асосий ўринни эгаллаган (1-жадвал). ТҚЮда худди шу препаратлар ва қўшимча равишда преднизолон (2-жадвал), ТСДда эса асосий ўринни бетаметазон эгаллаган (3-жадвал).

1-жадвал.

РА билан оғриган беморларда сезувчанлик тақсимооти (n=200)

Препарат	бета- мета- зон	метил- предни- золон	декса- метазо- н	предни- золон	триа- мцин- олон	гидро- корти- зон	мето- трек- саг
ўта юқори сезувчанлик	n=97 (49%)	n=46 (23%)	n=98 (49%)	n=91 (46%)	n=96 (48%)	n=80 (40%)	n=70 (35%)
юқори сезувчанлик	n=42 (21%)	n=52 (26%)	n=32 (16%)	n=28 (14%)	n=34 (17%)	n=43 (22%)	n=38 (19%)
ўртача сезувчанлик	n=4 (2%)	n=12 (6%)	n=12 (6%)	n=9 (5%)	n=12 (6%)	n=16 (8%)	n=12 (6%)
паст сезувчанлик	n=30 (15%)	n=26 (13%)	n=33 (17%)	n=39 (19%)	n=32 (16%)	n=28 (14%)	n=30 (15%)
ўта паст сезувчанлик	n=27 (14%)	n=64 (32%)	n=25 (12%)	n=33 (16%)	n=26 (13%)	n=33 (16%)	n=50 (25%)

2-жадвал.

ТҚЮ билан оғриган беморларда ГК ва МТга бўлган сезувчанлик тақсимооти (n=25)

Препарат	бета- мета- зон	метил- предни- золон	декса- метазон	предни- золон	триа- мцин- олон	гидро- корти- зон	мето- трек- саг
ўта юқори сезувчанлик	n=12 (48%)	n=7 (28%)	n=12 (48%)	n=12 (48%)	n=12 (48%)	n=10 (40%)	n=4 (16%)
юқори сезувчанлик	n=7 (28%)	n=6 (24%)	n=4 (16%)	n=5 (20%)	n=6 (24%)	n=7 (28%)	n=6 (24%)
ўртача сезувчанлик	0	n=2 (8%)	n=1 (4%)	n=2 (8%)	n=2 (8%)	n=2 (8%)	n=1 (4%)
паст сезувчанлик	n=3 (12%)	n=4 (16%)	n=4 (16%)	n=3 (12%)	0	n=2 (8%)	n=7 (28%)
ўта паст сезувчанлик	n=3 (12%)	n=6 (24%)	n=4 (16%)	n=3 (12%)	n=5 (20%)	n=4 (16%)	n=7 (28%)

3-жадвал.

ТСД билан оғриган беморларда ГК МТга резистентлик хусусияти (n=25)

Препарат	бета- мета- зон	метил- предни- золон	декса- метазон	предни- золон	триа- мцин- олон	гидро- корти- зон	мето- трексат
ўта юқори сезувчанлик	13 (52%)	7 (28%)	7 (28%)	6 (24%)	10 (40%)	10 (40%)	7 (28%)
юқори сезувчанлик	4 (16%)	1 (4%)	8 (32%)	5 (20%)	5 (20%)	2 (8%)	6 (24%)
ўртача сезувчанлик	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	2 (8%)	2 (8%)	1 (4%)	0
паст сезувчанлик	4 (16%)	6 (24%)	5 (20%)	5 (20%)	2 (8%)	1 (4%)	4 (16%)
ўта паст сезувчанлик	2 (8%)	10 (40%)	4 (16%)	7 (28%)	6 (24%)	11 (44%)	8 (32%)

РАда юқори сезувчанликка эга хусусият бўйича асосий ўринни метилпреднизолон, ТҚЮда бетаметазон ва гидрокортизон, ТСДда эса дексаметазон эгаллаган. Паст сезувчанликка эга беморлар орасида, РАда асосий ўринни преднизолон, ТҚЮда метотрексат, ТСДда метилпреднизолон эгаллаган. РАда ўта паст сезувчанлик даражаси бўйича биринчи ўринни метилпреднизолон, ТҚЮда метотрексат, ТСДда гидрокортизон эгаллаган.

РА да ГК ва МТга нисбатан ўта юқори ва ўта паст сезувчанликни жинслар фарқи бўйича таҳлил қилинди. Бунда эркаклар орасида ўта юқори сезувчанлик даражаси биринчи ўринда дексаметазон ва триамцинолонда, охирги ўринда эса гидрокортизон ва метотрексатда кузатилган (4-жадвал).

4-жадвал.

РА билан оғриган эркак беморларда ГК ва МТга бўлган сезувчанлик хусусияти (n=26)

Препарат	бета- мета- зон	метил- предни- золон	декса- метазон	предни- золон	триа- мцин- олон	гидро- корти- зон	мето- трексат
ўта юқори сезувчанлик	13 (50%)	10 (38%)	15 (57%)	10 (38%)	15 (57%)	9 (34%)	7 (27%)
юқори сезувчанлик	10 (38%)	7 (27%)	5 (19%)	5 (19%)	3 (12%)	6 (23%)	4 (16%)
ўртача сезувчанлик	0	1 (4%)	1 (4%)	2 (8%)	1 (4%)	4 (16%)	5 (19%)
паст сезувчанлик	0	2 (8%)	4 (16%)	7 (27%)	5 (19%)	4 (16%)	5 (19%)
ўта паст сезувчанлик	3 (12%)	6 (23%)	1 (4%)	2 (8%)	2 (8%)	3 (11%)	5 (19%)

Ўта паст сезувчанлик бўйича метилпреднизолон етакчи ўринни, энг охирги ўринни эса дексаметазон эгаллаган.

Аёллар орасида ўта юқори сезувчанлик бўйича биринчи ўринни бетаметазон, охириги ўринни эса метилпреднизолон ташкил қилган (5-жадвал). Ўта паст сезувчанлик бўйича метилпреднизолон етакчи ўринни, бетаметазон, дексаметазон ва триамцинолон эса охириги ўринни эгаллаган.

5-жадвал.

РА билан оғриган аёл беморларда ГК ва МТга бўлган сезувчанлик хусусияти (n=174)

Препарат	бета- мета- зон	метил- предни- золон	декса- метазон	предни- золон	триа- мцин- олон	гидро- корти- зон	мето- трексат
ўта юқори сезувчанлик	84 (49%)	36 (21%)	83 (48%)	81 (47%)	81 (47%)	71 (41%)	63 (36%)
юқори сезувчанлик	32 (18%)	45 (26%)	27 (15%)	23 (13%)	31 (18%)	37 (21%)	34 (20%)
ўртача сезувчанлик	4 (2%)	11 (6%)	11 (6%)	7 (4%)	11 (6%)	12 (7%)	7 (4%)
паст сезувчанлик	30 (17%)	24 (14%)	29 (17%)	32 (18%)	27 (15%)	24 (14%)	25 (14%)
ўта паст сезувчанлик	24 (14%)	58 (33%)	24 (14%)	31 (18%)	24 (14%)	30 (17%)	45 (26%)

Шундай қилиб, бетаметазонга нисбатан ўта юқори сезувчанликка эга эркак беморлар аёлларга нисбатан 2,46 марта кўпроқ учраган. Метилпреднизолон бўйича ўта юқори сезувчанликка эга эркаклар аёлларга нисбатан 1,92 марта кўпроқ, аксинча, ўта паст сезувчанликка эга аёл беморлар эркакларга нисбатан 2,14 марта кўпроқ учраган.

Дексаметазон бўйича гендер фарқлари унчалик катта эмас, бироқ ўта юқори сезувчанликка эга эркак беморлар орасида 1,3 марта аёлларга нисбатан кўпроқ учраган. Преднизолонга ўта юқори сезувчанликка эга беморлар орасида аёлларда эркакларга нисбатан 1,24 марта кўпроқ учраган бўлса. Ўта паст сезувчанликка эга беморлар эса аёллар орасида эркакларга нисбатан 3,15 марта кўпроқ аниқланган. Триамцинолонга ўта юқори сезувчанликка эга беморлар эркаклар орасида 1,32 марта кўпроқ учраган. Бироқ, ўта паст сезувчанликка эга аёл беморларда эса эркакларга нисбатан 3,27 марта кўпроқ учраган. Гидрокортизон бўйича ўта юқори сезувчанликка эга беморлар аёллар орасида эркакларга нисбатан 1,41 марта ва ўта паст сезувчанликка эга беморларда эса 1,3 марта кўпроқ учраган. Метотрексат бўйича ўта юқори сезувчанлик аёлларда 1,64 марта, ўта паст сезувчанлик эса - 2,33 марта эркакларга нисбатан кўпроқ учраган.

РА билан оғриган беморларда серологик вариантларга қараб сезувчанлик хусусиятларининг фарқлари ўрганилди. Серонегатив вариантли беморларда, ўта юқори сезувчанлик биринчи ўринда бетаметазонга, энг охириги ўринда эса метилпреднизолонга тўғри келди (6-жадвал). Ўта паст сезувчанликда эса етакчи ўринни метилпреднизолон ва охириги ўринни дексаметазон эгаллади.

6-жадвал.**РА серонегатив варианты билан оғриган беморларда ГК ва МТга сезувчанлик хусусиятлари (n=57)**

Препарат	бета- мета- зон	метил- предни- золон	декса- метазо- н	предни- золон	триа- мцин- олон	гидро- корти- зон	мето- трек- сат
ўта юқори сезувчанлик	37 (65%)	14 (25%)	32 (56%)	29 (50%)	30 (53%)	25 (44%)	24 (42%)
юқори сезувчанлик	6 (10%)	16 (28%)	4 (7%)	6 (10%)	11 (19%)	11 (19%)	10 (18%)
ўртача сезувчанлик	0	3 (5%)	2 (4%)	2 (4%)	0	3 (5%)	1 (2%)
паст сезувчанлик	9 (16%)	7 (12%)	15 (26%)	10 (18%)	11 (19%)	9 (16%)	10 (18%)
ўта паст сезувчанлик	5 (9%)	17 (30%)	4 (7%)	10 (18%)	5 (9%)	9 (16%)	12 (20%)

Серопозитив вариантга эга беморлар орасида ўта юқори сезувчанлик етакчи ўринда дексаметазон ва триамцинолон, охириги ўринни эса метилпреднизолон эгаллади (7-жадвал). Ўта паст сезувчанликка эга беморлар орасида эса биринчи ўринни метилпреднизолон эгаллаган, энг охириги ўринда эса дексаметазон ва триамцинолон жойлашган.

7-жадвал.**Серопозитив РА билан оғриган беморларда ГК ва МТга сезувчанлик хусусиятлари (n=143)**

Препарат	бета- мета- зон	метил- предни- золон	декса- метазон	предни- золон	триа- мцин- олон	гидро- корти- зон	мето- трек- сат
ўта юқори сезувчанлик	60 (42%)	32 (22%)	66 (46%)	62 (43%)	66 (46%)	55 (38%)	46 (32%)
юқори сезувчанлик	36 (25%)	36 (25%)	28 (20%)	22 (15%)	25 (16%)	32 (22%)	28 (19%)
ўртача сезувчанлик	4 (3%)	9 (6%)	10 (7%)	7 (6%)	12 (8%)	13 (10%)	11 (8%)
паст сезувчанлик	21 (15%)	19 (13%)	18 (12%)	29 (20%)	21 (15%)	19 (13%)	20 (14%)
ўта паст сезувчанлик	22 (15%)	47 (34%)	21 (15%)	23 (16%)	21 (15%)	24 (17%)	38 (27%)

Серологик вариантлар бўйича қийматларнинг солиштирилиши шуни кўрсатдики, бетаметазонга нисбатан ўта юқори сезувчанлик серонегатив вариантда серопозитив вариантга нисбатан 1,55 марта, дексаметазон учун 1,22 марта, преднизолон учун 1,17 марта, триамцинолон учун 1,14 марта ва метотрексат учун 1,31 марта кўпроқ кузатилган. Ўта паст сезувчанликка эга

беморлар орасида эса бетаметазонга нисбатан 1,75 марта, дексаметазонга - 2,09 марта, триамцинолонга - 1,67 марта, метотрексатга эса 1,59 марта серонегатив вариантга қараганда серопозитив вариантда кўпроқ бўлган.

РА билан оғриган беморларда касаллик босқичига қараб сезувчанлик хусусиятларининг фарқлари ҳам ўрганилди. РАнинг эрта босқичида ўта юқори сезувчанлик биринчи ўринда триамцинолон охириги ўринда эса метилпреднизолон жойлашди (8-жадвал). Ўта паст сезувчанликда эса етакчи ўринни метилпреднизолон ва охириги ўринни триамцинолон эгаллади.

8-жадвал.

РАнинг эрта босқичида қонда ГК ва МТга сезувчанлик хусусиятлари (n=54)

Препарат	бета- мета- зон	метил- предни- золон	декса- метазон	предни- золон	триа- мцин- олон	гидро- корпи- зон	мето- трек- сат
ўта юқори сезувчанлик	32 (59%)	19 (35%)	27 (50%)	28 (52%)	34 (63%)	26 (48%)	23 (42%)
юқори сезувчанлик	10 (19%)	13 (24%)	6 (11%)	6 (11%)	9 (16%)	16 (30%)	8 (15%)
ўртача сезувчанлик	0	2 (4%)	2 (4%)	1 (2%)	2 (4%)	0	2 (4%)
паст сезувчанлик	4 (7%)	8 (15%)	12 (22%)	12 (22%)	7 (13%)	9 (16%)	7 (13%)
ўта паст сезувчанлик	8 (15%)	12 (22%)	7 (13%)	7 (13%)	2 (4%)	3 (6%)	14 (26%)

9-жадвал

РАнинг кечки босқичида қонда ГК ва МТга сезувчанлик хусусиятлари (n=146)

Препарат	бета- мета- зон	метил- предни- золон	декса- метазон	предни- золон	триа- мцин- олон	гидро- корпи- зон	мето- трексат
ўта юқори сезувчанлик	65 (44%)	27 (18%)	72 (49%)	63 (43%)	63 (44%)	51 (35%)	47 (33%)
юқори сезувчанлик	32 (22%)	40 (28%)	26 (18%)	23 (16%)	26 (17%)	28 (19%)	31 (21%)
ўртача сезувчанлик	4 (3%)	10 (7%)	10 (7%)	8 (6%)	10 (7%)	13 (9%)	10 (7%)
паст сезувчанлик	26 (18%)	18 (12%)	20 (14%)	27 (18%)	25 (16%)	20 (14%)	24 (16%)
ўта паст сезувчанлик	19 (13%)	51 (35%)	18 (12%)	25 (17%)	22 (16%)	34 (23%)	34 (23%)

РАнинг кечки босқичида ўта юқори сезувчанликка эга беморлар орасида етакчи ўринда дексаметазон, охириги ўринда метилпреднизолон жойлашган (9-

жадвал). Ўта паст сезувчанликка эга беморлар орасида эса асосий ўринни метилпреднизолон охириги ўринда эса, дексаметазон эгаллаган. РА бўлган беморларда ГК ва МТга сезувчанлик хусусиятлари касалликнинг босқичига боғлиқ ҳолда солиштирилиб, бир қатор фарқлар аниқланган. Агар эрта босқичда ўта юқори сезувчанликка эга беморлар орасида энг кўп учрайдиган препаратлар триамцинолон ва бетаметазон бўлса, кечки босқичда эса энг кўп учрайдиган препарат дексаметазон, ундан кейин бетаметазон, энг охириги ўринда эса триамцинолон жойлашган. Ўта паст сезувчанликка эга беморлар орасида, эрта босқичда биринчи ўринни метотрексат, кеч босқичда эса метилпреднизолон эгаллаган.

Шундай қилиб, ГК ва МТ сезувчанлик хусусиятларининг фарқи, нафақат касаллик турига, балки РАда, беморнинг жинсига, серологик вариантга ва босқичига ҳам боғлиқ бўлади. Шунинг учун, ушбу маълумотлар беморларга препаратлар тайинлашда инобатга олиниши лозим.

ГК ва МТга сезувчанлик хусусиятларини ССда ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, РАда ўта юқори сезувчанликка эга беморларда асосий ўринни триамцинолон ва гидрокортизон, ўта паст сезувчанликда эса метилпреднизолон эгаллаган (10-жадвал). Ўта паст сезувчанликка эга беморлар орасида эса биринчи ўринни метилпреднизолон, охириги ўринни эса гидрокортизон ва бетаметазон ташкил этган.

10-жадвал

РА билан оғриган беморларнинг ССда ГК ва МТга бўлган сезувчанлик хусусиятининг тақсимооти (n=31)

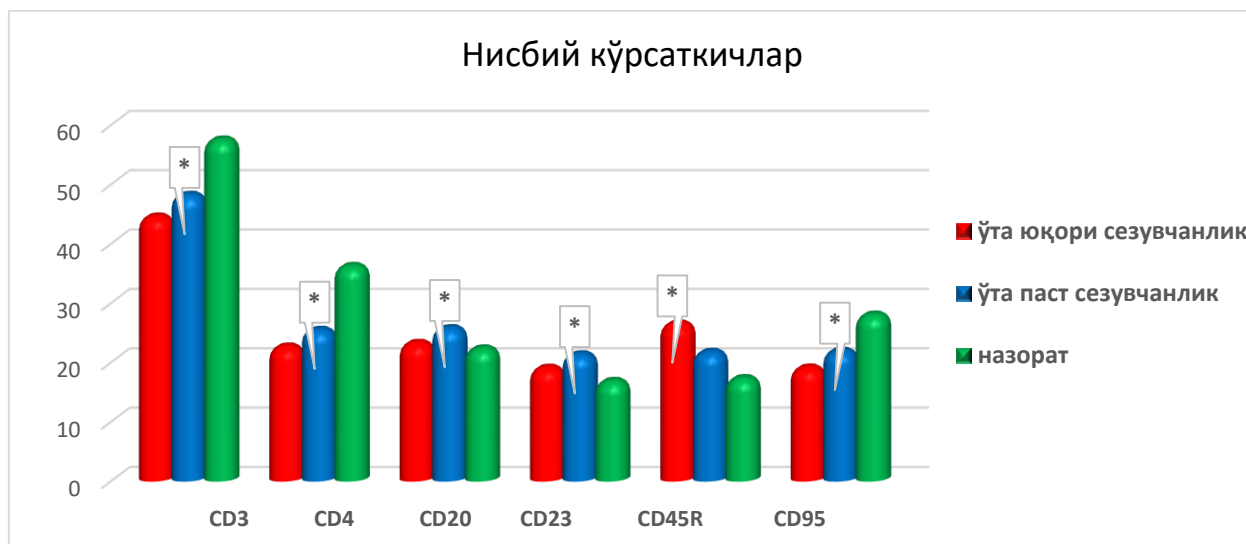
Препарат	бета- мета- зон	метил- предни- золон	декса- метазон	предни- золон	триа- мцин- олон	гидро- корти- зон	мето- трек- сат
ўта юқори сезувчанлик	18 (58%)	14 (45%)	11 (35%)	11 (35%)	23 (74%)	23 (74%)	12 (39%)
юқори сезувчанлик	6 (19%)	1 (3%)	3 (10%)	3 (10%)	4 (13%)	4 (13%)	3 (10%)
ўртача сезувчанлик	-	1 (3%)	1 (3%)	-	1 (3%)	-	-
паст сезувчанлик	3 (10%)	3 (10%)	6 (19%)	8 (26%)	3 (10%)	-	2 (6%)
ўта паст сезувчанлик	4 (13%)	12 (39%)	10 (33%)	9 (29%)	-	4 (13%)	14 (45%)

Шундай қилиб, бир беморнинг ўзида қон ва ССда ГК, МТга нисбатан сезувчанлик даражаси турли бўлиб, бу касаллик нозологиясига, РА серологик вариантга ва босқичига боғлиқ бўлиши мумкин.

Диссертациянинг «РА билан оғриган беморларда глюкокортикоид ва иммунодепрессантларга сезувчанлик хусусиятига боғлиқ иммунологик фарқлари» деб номланган тўртинчи бобида 198 та РА билан оғриган беморларда периферик қоннинг иммунологик кўрсаткичлари изчил

ўрганилиб, ГК ва МТга сезувчанлик даражасига боғлиқ ҳолда солиштирилган. РА билан оғриган беморларда дексаметазон, преднизолон, бетаметазон, триамцинолон ва метотрексатга нисбатан ўта юқори ва ўта паст сезувчанликка эга беморлар ўртасида иммунологик фарқлар аниқланмаган.

Гидрокортизонга нисбатан ўта юқори ва ўта паст сезувчанлик даражалари ўртасидаги иммунологик кўрсаткичларининг ишончли фарқи CD4%, CD45R% ва CD95% бўйича аниқланган (1-расм).



Изоҳ: * $<0,05$ – ўта юқори ва ўта паст сезувчанликка эга беморлар ўртасида ишончли фарқ.

1-расм. Гидрокортизонга ўта юқори ва ўта паст сезувчанликка эга беморларда иммунологик кўрсаткичлар фарқлари

Ўта паст сезувчанликка нисбатан ўта юқори сезувчанликда кўрсаткичларнинг ишончли ортиши кузатилган, мутаносиб равишда: CD4% – $22,63 \pm 0,60\%$ ва $25,44 \pm 1,30\%$ ($p < 0,05$), CD95% – $19,08 \pm 0,65\%$ ва $21,90 \pm 0,87\%$ ($p < 0,01$). Шунингдек, ўта паст сезувчанликка нисбатан ўта юқори сезувчанликда CD45RA% миқдори ишончли пасайиш кузатилган, мутаносиб равишда: $26,5 \pm 2,5\%$ ва $21,73 \pm 1,25\%$ ($p < 0,05$).

Мутлоқ кўрсаткичларини ўрганганимизда, гидрокортизонга ўта паст сезувчанликка нисбатан ўта юқори сезувчанликда фақат CD4+ миқдорининг $444,94 \pm 35,18$ мкл. дан $584,87 \pm 65,98$ мкл. гача ($p < 0,05$) ишончли ошиши аниқланган (2-расм).

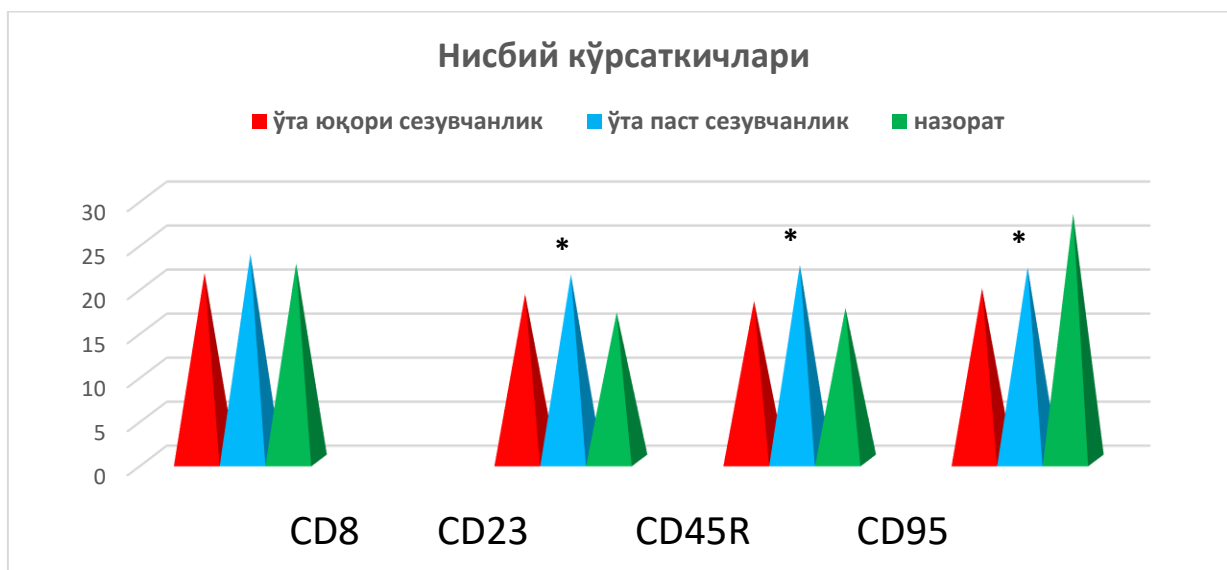
Метилпреднизолонга сезувчанлик даражасига боғлиқ иммунологик фарқларни ўргандик. Ўта юқори ва ўта паст сезувчанликка эга беморлар ўртасида CD23%, CD45% ва CD95% кўрсаткичлари бўйича ишончли фарқлар аниқланган (3-расм). Ўта паст сезувчанликка эга беморларда ўта юқори сезувчанликка эга беморларга нисбатан CD23% миқдори $18,9 \pm 0,68$ дан $21,12 \pm 0,87\%$ гача ($p < 0,05$), CD45% - $18,13 \pm 1,05\%$ дан $22,22 \pm 0,94\%$ гача ($p < 0,01$), CD95% - $19,56 \pm 0,78$ дан $21,91 \pm 0,88\%$ гача ($p < 0,05$) ишончли ошиши намоён бўлган. Сўнгра РА билан оғриган беморлар ССдаги ГК ва МТга нисбатан ўта юқори ва ўта паст сезувчанликлар орасидаги иммунологик

кўрсаткичлари боғлиқлари ўрганилди. Тадқиқотлар учун етарли бўлган 22 нафар бемордан СС олиш имкони бўлди.



Изоҳ: * $<0,05$ – ўта юқори ва ўта паст сезувчанликка эга беморлар ўртасида ишончли фарқ.

2-расм. Гидрокортизонга ўта юқори ва ўта паст сезувчанликка эга беморларда иммунологик кўрсаткичларнинг мутлақ қийматларидаги фарқлар



Изоҳ: * $<0,05$ – ўта юқори ва ўта паст сезувчанликка эга беморлар ўртасида ишончли фарқ.

3-расм. Метилпреднизолонга ўта юқори ва ўта паст сезувчанликка эга беморларда иммунологик кўрсаткичларнинг мутлақ қийматларидаги фарқлар

РА билан оғриган беморлар СС даги иммунологик кўрсаткичларини бетаметазонга нисбатан сезувчанлик хусусиятига боғлиқ ҳолда ўрганилди. Бунда ўта юқори ва ўта паст сезувчанликларга эга беморлар орасида CD25% ва CD95% кўрсаткичлари бўйича фарқлар аниқланди, мутаносиб равишда: $(17,33 \pm 1,21\%$ ва 24 ± 0 ; $p < 0,001$) ҳамда $(19 \pm 1,40\%$ ва 24 ± 0 ; $p < 0,001$). Метилпреднизолонга нисбатан ўта юқори ва ўта паст сезувчанликлар

ўртасида CD8% ва CD20% иммунологик кўрсаткичлари бўйича тавофутлар намоён бўлди, ($17,5 \pm 1,53\%$ ва $24,22 \pm 2,44\%$; $p < 0,05$, $21,75 \pm 1,22\%$ ва $28,22 \pm 2,62\%$; $p < 0,05$) мутаносиб равишда. Преднизолонга сезувчанлик даражасига кўра ўта юқори ва ўта паст сезувчанликка эга беморларда CD4% ($19,85 \pm 1,28\%$ ва $25,44 \pm 2,15\%$; $p < 0,05$), CD23% ($18,0 \pm 2,05$ ва $24,89 \pm 1,76\%$; $p < 0,05$) ва CD25% ($15,0 \pm 0,85$ ва $22,5 \pm 2,03\%$; $p < 0,05$) кўрсаткичлари бўйича ишончли фарқлар аниқланган. Гидрокортизонга сезувчанлик даражасига боғлиқ равишда ССда CD3% ($43,14 \pm 1,25\%$ ва $65,66 \pm 8,17\%$; $p < 0,05$), CD4% ($23,36 \pm 2,14\%$ ва $33,0 \pm 4,04\%$; $p < 0,05$), CD8% ($20,14 \pm 1,95\%$ ва $32,66 \pm 3,38\%$; $p < 0,05$), CD25% ($19,43 \pm 1,86\%$ ва $25,5 \pm 1,5\%$; $p < 0,05$) ўта юқори ва ўта паст сезувчанликка эга беморлар ўртасида фарқлар кузатилган. Триамцинолонга сезувчанлик даражасига кўра CD4% ($23,0 \pm 1,62\%$ ва $36,5 \pm 4,5\%$; $p < 0,05$), CD20% ($22,94 \pm 0,93\%$ ва $40,5 \pm 0,5\%$; $p < 0,001$) кўрсаткичлари бўйича ўта юқори ва ўта паст сезувчанликка эга беморлар ўртасида фарқ борлиги намоён бўлган. Метотрексатга ўта юқори ва ўта паст сезувчанлик даражасига боғлиқ равишда ССда CD3% ($42,0 \pm 2,42\%$ ва $51,7 \pm 3,60\%$; $p < 0,05$), CD4% ($19,83 \pm 1,22\%$ ва $26,6 \pm 2,14\%$; $p < 0,05$), CD8% ($16,66 \pm 1,08$ ва $22,1 \pm 1,79$; $p < 0,05$) кўрсаткичларида ишончли фарқлар аниқланган.

11-жадвал.

РА билан оғриган беморларда периферик қон ва ССдаги сезувчанлик хусусиятлари ўртасидаги боғлиқлик

Сезувчанлик хусусияти	бета-мета-зон	метил-предни-золон	декса-мета-зон	предни-золон	триа-мцин-олон	гидро-корти-зон	мето-трек-сат
ўта юқори сезувчанлик, қон/СС	-1,2	-1,96	+1,38	+1,28	-1,54	-1,85	-1,11
юқори сезувчанлик, қон/СС	+1,1	+8,07	+1,65	+1,45	+1,32	+1,66	+1,96
ўртача сезувчанлик, қон/СС	-	+1,86	+1,86	-	+1,86	-	-
паст сезувчанлик, қон/СС	+1,6	+1,34	-1,17	-1,32	+1,65	-	+2,32
ўта паст сезувчанлик, қон/СС	+1,0	-1,21	-2,58	-1,76	-	+1,28	-1,81

Изоҳ: «+» белгиси ССга нисбатан қонда учраш частотаси неча марта кўпроқ эканлигини, «-» белгиси эса қонга нисбатан ССда учраш частотаси неча марта кўпроқ эканлигини аниқлатади.

РА билан оғриган беморларда периферик қон ва ССда ГК ва МТга сезувчанлик даражасини аниқлаш натижалари ўзаро солиштирилди. Бу қонда ёки ССда ГК ва МТ га сезувчанлик даражасининг намоён бўлиш частотаси неча марта кўпроқ аниқланганлигини кўрсатади. Бундай тақсимланиш РА бўлган беморларга гидрокортизон, триамцинолон ва бетаметазон локал қўлланилганда тизимли қўлланилишига нисбатан юқори самара беришини билдиради (11-жадвал). Тизимли қўлланилишида эса энг самарали препарат

дексаметазон бўлган. Бу ҳолат, айниқса, қайталанувчи синовиит билан оғриган РА беморларида ГК тайинлашда ҳисобга олинишни тақоза этади.

Диссертациянинг «РАда бир хил сезувчанлик даражасига эга беморларда глюкокортикоид ва метотрексат турига қараб иммунологик кўрсаткичлардаги фарқлар» деб номланган бешинчи бобида РА билан оғриган беморларда глюкокортикоид ва метотрексатга нисбатан бир хил сезувчанлик даражасига боғлиқ равишда иммунологик кўрсаткичлари солиштирилиб ўрганилган.

Ўта юқори сезувчанликка эга беморларда иммунологик кўрсаткичларнинг солиштирилиши натижасида CD3% кўрсаткичи преднизолон гуруҳида ($54,0 \pm 2,40\%$) триамцинолон - ($45,45 \pm 1,87\%$; $p < 0,05$), бетаметазон ($46,80 \pm 1,57\%$; $p < 0,05$) ва дексаметазон - ($46,78 \pm 2,01\%$; $p < 0,05$) гуруҳларига нисбатан ишончли баландлиги аниқланган. CD4% ва CD20% кўрсаткичлари бўйича преднизолон ва триамцинолон ўртасида, мутаносиб равишда ($26,4 \pm 1,32\%$ ва $23,07 \pm 0,91\%$; $p < 0,05$) ва ($29,16 \pm 1,58\%$ ва $24,24 \pm 1,39\%$; $p < 0,05$) фарқ намоён бўлган. Ўта паст сезувчанликка эга беморларда CD3%, CD4% кўрсаткичлари бўйича гидрокортизон ва преднизолон ўртасида ишончли фарқлар аниқланган, мутаносиб равишда ($48,19 \pm 2,06\%$ ва $44,46 \pm 1,70\%$; $p < 0,05$), ($25,44 \pm 1,30\%$ ва $22,18 \pm 0,69\%$; $p < 0,05$).

Шундай қилиб, РАда бир хил сезувчанлик даражасига эга беморлар периферик қонида глюкокортикоидлар турига боғлиқ ҳолда иммунологик кўрсаткичларида фарқлар кузатилади.

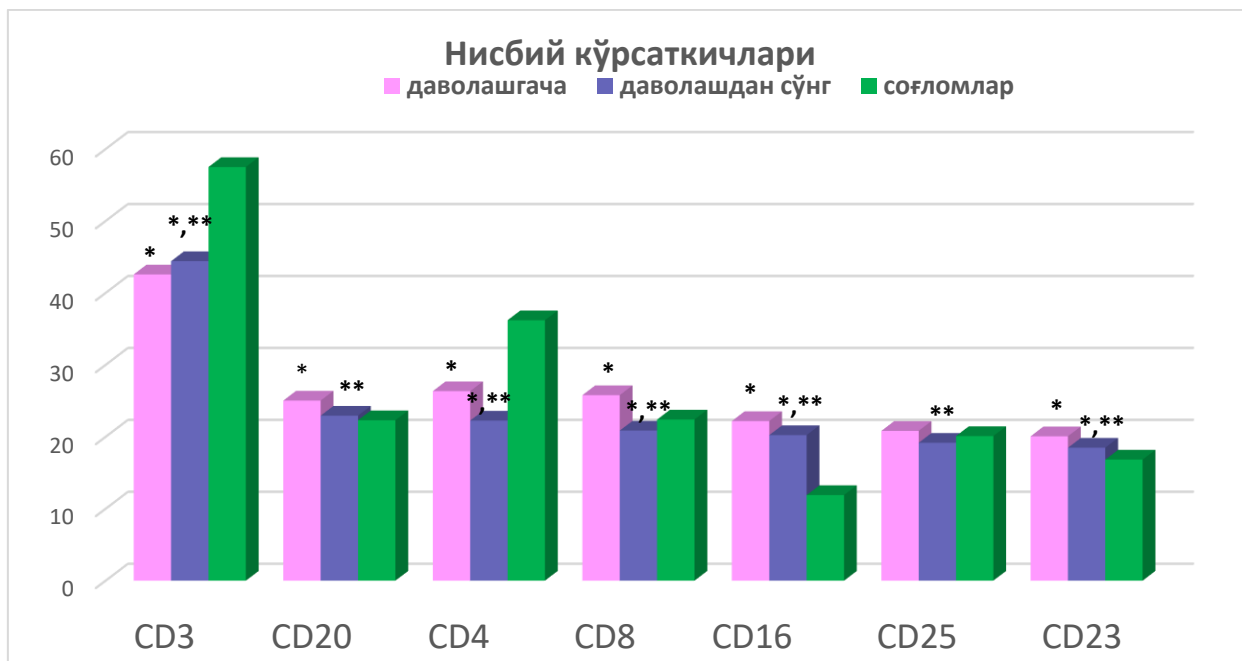
ГК ва МТга ўта юқори сезувчанликка эга беморларда ССда иммунологик кўрсаткичлар ўрганилганда, CD8% даражасида метотрексат ва дексаметазон ўртасида ($23,28 \pm 2,70\%$ ва $16,66 \pm 1,08\%$; $p < 0,05$) фарқлар аниқланган. Бу фарқлар, эҳтимол, ДВларининг кимёвий таркиби билан боғлиқдир. Шунингдек, CD25% кўрсаткичи бўйича преднизолон ва гидрокортизон ўртасида ($15,0 \pm 0,85\%$ ва $20,12 \pm 1,71\%$; $p < 0,05$) ишончли фарқлар намоён бўлган.

РАда қон ва СС ўртасидаги иммунологик ўзгаришларнинг турлича намоён бўлиши, ярим ўтказувчан мембрана вазифасини бажарувчи синовиал қобиқнинг хусусиятлари билан боғлиқ бўлади. Шунингдек, синовиал қаватдаги иммунокомпетент хужайраларнинг фолликуло-герминатив марказларининг мустақил равишда ўсиш хусусияти ва уларнинг периферик қон лимфоцитлар субпопуляциялари билан боғлиқ бўлмаслиги ҳам ушбу фарқларнинг сабабларидан бири бўлиши мумкин.

Диссертациянинг «РАда глюкокортикоид ва иммунодепрессант резистентликни бартарф этиш усуллари» деб номланган олтинчи бобида ритуксимабнинг ва лоракорт пульс-терапиясининг ГК ва МТга нисбатан сезувчанлик хусусиятига таъсири таърифланган.

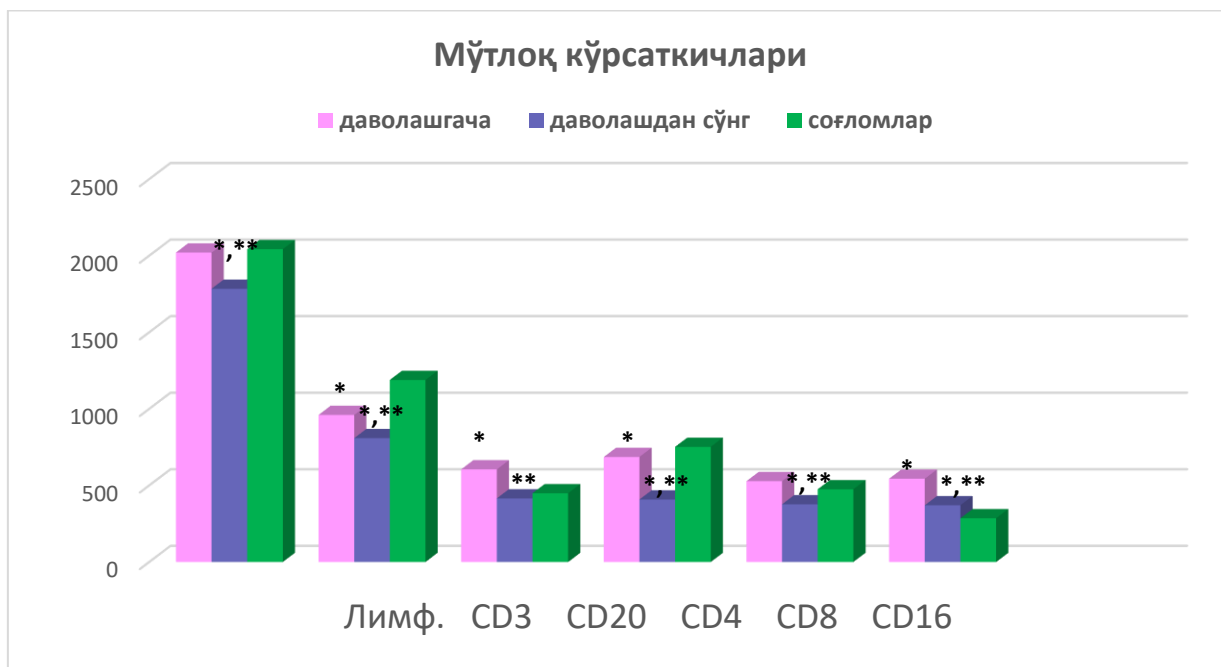
Ритуксимабнинг қўлланилиши иммунорегулятор таъсир кўрсатиб, баъзи иммунологик кўрсаткичларнинг пасайишига, бошқаларининг эса ошишига олиб келади (4, 5-расмлар). РА билан оғриган беморларда хужайралараро иммун жавоб кооперацияси ва лимфоцитлар юзасидаги рецепторларнинг ўзгариши кузатилади, бу эса ГК ва ИДга бўлган сезувчанликни яхшилашга

ёрдам беради. РА билан оғриган 30 нафар беморларга ритуксимаб юборилгандан сўнг 14-куни текширилган. Ушбу беморларда даволашгача ГК ва МТга нисбатан паст ёки ўта паст сезувчанлик мавжуд бўлган.



Изоҳ: * - соғломларникига нисбатан; ** - даволашдан олдин ва кейинги ишонччилик.

4-расм. РА билан оғриган беморларда ритуксимаб билан даволаш жараёнида иммунологик кўрсаткичлар динамикаси.



Изоҳ: * - соғломларникига нисбатан; ** - даволашдан олдин ва кейинги ишонччилик.

5-расм. РА билан оғриган беморларда ритуксимаб билан даволаш жараёнида иммунологик кўрсаткичлар динамикаси.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, ритуксимаб билан даволанган барча беморларда ГК ва МТга нисбатан сезувчанлик яхшиланган. ГК ва МТга нисбатан паст ёки ўта паст сезувчанликка эга беморларда юқори ёки ўта юқори

алгоритм хуруж даврини қисқартириш, ремиссия муддатини узайтириш, асоратлар ва ножўя таъсирлар ривожланиш хавфини пасайтириш ва натижада даволаш харажатларини камайтиришга замин яратади.

ХУЛОСА

1. АРК билан оғриган беморлар периферик қон ва синовиал суюқлигида ГК ва МТга нисбатан сезувчанликни бир вақтнинг ўзид аниқлаш бўйича самарали усул ишлаб чиқилган.

2. АРК билан оғриган беморлар қонида ГК ва МТга нисбатан сезувчанлик даражаси турлича бўлиб, бу касаллики турига, шунингдек, РАда жинсга, касаллик серологик варианты ва босқичига боғлиқ бўлади.

3. РА билан оғриган беморлар синовиал суюқлигида касаллик серологик варианты ва босқичига боғлиқ бўлган ҳолда ГК ва МТга нисбатан бир хил бўлмаган сезувчанлик даражаси намоён бўлади.

4. РА билан оғриган беморларнинг қонида ГК тури ва МТга нисбатан сезувчанлик даражасига боғлиқ ҳолда, барча ҳолларда ўта юқори (юқори) ва ўта паст (паст) сезувчанликка эга бўлганлар орасида CD3%, CD4%, CD8%, CD16%, CD20% кўрсаткичлари, шу билан бир қаторда, айрим ҳолларда CD23%, CD25%, CD45% ва CD95% кўрсаткичлари бўйича фарқлар аниқланган.

5. РА билан оғриган беморлар синовиал суюқлигида муайян ГК ва МТга нисбатан сезувчанлик даражасига боғлиқ ҳолда CD3%, CD4%, CD16%, CD20%, CD23%, CD25% ва CD95% кўрсаткичларида фарқлар намоён бўлади.

6. Бир хил сезувчанлик даражасига эга бўлган РАли беморлар қонида иммунологик кўрсаткичлар муайян ГК тури ва МТга боғлиқ ҳолда ўзгариб туради.

7. РА касаллигида қон ва синовиал суюқликдаги ГК ва МТга нисбатан сезувчанлик хусусияти бўйича учраш частотасини таққослаш шуни кўрсатадики, баъзи препаратларда тизимли, бошқаларида эса локал сезувчанлик устунлик қилади.

8. РАда ритуксимаб қоннинг айрим иммунологик кўрсаткичларини пасайтириб, бошқаларини оширади, шунингдек, ГКС ва МТга нисбатан сезувчанликни яхшилади ва тиклайди.

9. Лоракорт АРКни даволашда, айниқса ПТ кўринишида, қандли диабет ва семизлик каби ҳамроҳ касалликларда ҳамда бошқа ГКга резистентлик ҳолатида самарали ҳисобланади.

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

ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА

КИРЕЕВ ВАДИМ ВЛАДИМИРОВИЧ

**МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИД- И
ИММУНОДЕПРЕССАНТ-РЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ
АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И МЕТОДЫ ЕЁ
ПРЕОДОЛЕНИЯ**

14.00.36 –Аллергология и иммунология

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2021.1.DSc/Tib527

Диссертация доктора наук (DSc) выполнена в Институте иммунологии и геномики человека. Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immunology.uz) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Научный консультант:	Суяров Акрам Амиркулович доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Уразметова Маиса Дмитриевна доктор медицинских наук, профессор Ризамухамедова Машхура Закировна доктор медицинских наук, профессор Ташкенбаева Элеонора Нигмановна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Ташкентский педиатрический медицинский институт.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 г. в «_____» час. на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я. Гулямов, 74.Тел./факс: 99871-207-08-30, e-mail: immunologiya@qip.ru).

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

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2025 год.
(реестр протокола рассылки № _____ от _____ 2025 года).

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

Х.М. Хатамов
Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук (DSc)

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы одной из наиболее актуальных проблем стало развитие резистентности к глюкокортикоидным и иммунодепрессантным препаратам в лечении аутоиммунных заболеваний. По данным ВОЗ «...ежегодно около 1-3% общей численности населения получает системные глюкокортикоиды при различных аутоиммунных ревматических заболеваниях (АРЗ), а у 1,8% из них при длительном применении часто развивается резистентность к ним»⁴. Высокий уровень резистентности к ГК и ИД при АРЗ, сложность ее патогенеза, тяжесть социально-экономических последствий, в свою очередь, требуют разработки мер по ее преодолению и внедрению в практическую медицину.

Во всем мире особое внимание уделяется исследованиям, направленным на оптимизацию ранней диагностики, прогнозированию и лечению аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит, СКВ и ССД, а также на совершенствование мер лечения. В связи с этим, выявление изменений функции иммунной системы у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, и выявление факторов риска возникновения и развития аутоиммунных заболеваний, выявление развития резистентности к глюкокортикоидным и иммунодепрессантным препаратам в процессе лечения, повышение эффективности и качества оказываемой населению медицинской помощи остаются приоритетными направлениями научных исследований. Наряду с этим, ранняя диагностика аутоиммунных заболеваний, разработка алгоритма их лечения и определение необходимых профилактических мер являются одной из актуальных задач, стоящих перед специалистами в этой области.

В нашей стране, среди широкомасштабных мер по совершенствованию системы здравоохранения, особенное внимание уделяется ранней диагностике аутоиммунных ревматических заболеваний, их комплексному лечению, снижению осложнений и профилактике. В связи с этим, в соответствии и семью приоритетными направлениями Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы, поставлены задачи, направленные на повышение уровня медицинского обслуживания населения, такие как «...повышение качества квалифицированного обслуживания населения в сфере первичной медико-санитарной службе...»⁵. Исходя из этого, особое значение имеет поднятие качества медицинских услуг, оказываемых населению на новый уровень, создание здоровой окружающей среды, снижение уровня заболеваемости и разработка новых подходов к комплексному выявлению и лечению глюкокортикоид- и иммунодепрессантрезистентности у больных аутоиммунными ревматическими заболеваниями.

⁴ World Health Organization, 2021 <https://www.who.int/ru/news>.

⁵ УП-60 от 28 января 2022 года Президента Республики Узбекистан «О новой стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы»

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, определенных Указами Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», от 12 ноября 2020 года УП-6110 «О мерах по внедрению принципиальных новых механизмов в деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», от 12 ноября 2020 года ПП №4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в иных нормативно-правовых документах этой сферы.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁶. В ряде ведущих мировых центров и университетов ведутся научные исследования по проблемам резистентности к глюкокортикоидам и иммунодепрессантам и в частности, в Karolinska Institute (Швеция), King's College London (Англия), University of Hong Kong (Гонконг), University of Michigan (США), University of Gothenburg (Швеция), Harvard University (США), University of Zurich (Швейцария), University of Bern (Швейцария), Tokyo Medical and Dental University (Япония), University of Melbourne (Австралия), Peking University (Китай), Academic Medical Center University of Amsterdam (Нидерланды), Maastricht University Medical Center (Нидерланды), State University of New York (США), West Wales General Hospital (Великобритания), the University of Auckland (Новая Зеландия), Medanta hospital (Индия), Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. (Россия), Ташкентская медицинская академия (Узбекистан) и Институт иммунологии и геномики человека (Узбекистан).

В мире получен ряд научных результатов при изучении механизмов резистентности к глюкокортикоидам и иммунодепрессантам при аутоиммунных заболеваниях и разработке методов ее преодоления, в том числе: разработаны методы определения чувствительности к глюкокортикоидам и иммунодепрессантам в крови больных с аутоиммунными, ревматическими и гематологическими заболеваниями (Institute for Cellular and Molecular Immunology, Humboldtallee, Германия; Max

⁶ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: www.ahtcm.admissions.cn., www.wchscu.cn., www.hpscreg.eu., www.actm.gr., www.foodandmoodcentre.com.au., www.deakin.edu.au., www.medicinehealth.leeds.ac.uk., www.leedsth.nhs.uk., www.ninr.nih.gov., www.icahn.mssm.edu., www.vit.ac.in., www.gu.se., www.hsc.edu.kw., www.unife.it., www.omsk-osma.ru., www.gnck.ru., zkmu.kz., www.bsmi.uz и другие источники.

Planck Institute for Molecular Genetics, Innestraße, Германия); разработаны методы определения чувствительности в синовиальной жидкости (University Medical Center Göttingen, Institute for Pathology, University Hospital of Messina, Италия); определена степень влияния и зависимость глюкокортикоидов от иммунологических показателей у больных с различными аутоиммунными заболеваниями (National University of Singapore, Сингапур); Comprehensive Transplant Center, Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, США); разработан метод восстановления чувствительности к глюкокортикоидам (Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Германия); установлен механизм действия биологических генно-инженерных препаратов (School of Medicine, Chung Shan Medical University, Taichung, Taiwan, Тайвань; Harvard Medical School, Boston, США); разработан комплексный подход к факторам риска развития аутоиммунных заболеваний, диагностике и лечению (Институт иммунологии и геномики человека, Узбекистан).

В настоящее время в мире проводится ряд научных исследований, направленных на выявление механизмов развития резистентности к глюкокортикоидам и иммунодепрессантам при аутоиммунных заболеваниях и разработку методов ее преодоления, в том числе по следующим приоритетным направлениям: определение особенностей клинического и иммунологического течения аутоиммунных заболеваний, определение наличия генетической предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям, определение биохимических и иммунологических маркеров в диагностике заболеваний; определение соотношения иммунных маркеров в крови и синовиальной жидкости при аутоиммунных заболеваниях, оценка показателей цитокинов при аутоиммунных заболеваниях; выявление развития резистентности к глюкокортикоидным и иммунодепрессантным препаратам в процессе лечения, усовершенствование методов ранней диагностики и лечения аутоиммунных заболеваний, а также оценить эффективность дифференцированных методов лечения заболеваний.

Степень изученности проблемы. До настоящего времени проводятся отдельные работы, посвященные определению чувствительности к отдельным глюкокортикоидам в крови и других биологических жидкостях, а также к настоящему моменту обнаружено, что частота резистентности к глюкокортикоидам при ревматоидном артрите может достигать 30%, при аутоиммунной пузырчатке до 44%, при бронхиальной астме до 30% (Straub H., 2014). На сегодняшний день созданы малоинформативные методики, определения чувствительности к глюкокортикоидам и привязанные к одному препарату (преднизолон) и использованию при одном заболевании (нефротический синдром), а также в синовиальной жидкости (дексаметазон) (Makrigiannakis, 2014). Методами математического анализа обнаружено влияние преднизолона, гидрокортизона и метилпреднизолона на иммунологические показатели крови, а также выявлено определенное влияние преднизолона и дексаметазона на некоторые иммунологические показатели СЖ при РА (Somvanshi P. R. 2019).

Проведено изучение экспериментальной субстанции на характер резистентности к глюкокортикоидам при бронхиальной астме (Кадушкин А.Г, Таганович А.Д, 2022), а также обнаружено существенное стероидо-сберегающее действие биологических генно-инженерных препаратов в лечении АРЗ (Нао Х., 2019), позволяя в целом ряде случаев значительно снизить дозу глюкокортикоидов и иммунодепрессантов или же отказаться от них совсем, добившись стойкой клинической ремиссии, что немаловажно у пациентов фертильного возраста, не имеющих потомства, с целью возможности развития полноценной беременности. В связи с чем, выявление частоты резистентности к ГК и ИД у больных АРЗ, а также преодоление резистентности к ним представляется крайне актуальным.

Несмотря на продолжающееся изучение механизмов резистентности к глюкокортикоидам и методов их преодоления, влияние глюкокортикоидов на иммунологические показатели при аутоиммунных заболеваниях изучено недостаточно, в то же время проблема преодоления резистентности к глюкокортикоидам и иммунодепрессантам различными препаратами остается открытой.

Связь темы диссертации с исследовательскими планами научно-исследовательского учреждения, в котором выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках проекта научно-исследовательской работы Института иммунологии и геномики человека в рамках прикладного проекта ПЗ-20170920260 «Совершенствование иммуносупрессивной терапии при аутоиммунных заболеваниях (РА, СКВ) и бронхиальной астме» (2018-2020 гг) и АМ-ПЗ-201906124 «Разработка новых биомаркеров, ассоциированных с изменчивостью фармакологического ответа при иммуноопосредованных заболеваниях для персонализации их базисной терапии» (2020-2021).

Цель исследования: выявление механизмов развития глюкокортикоид- и иммунодепрессант-резистентности у больных аутоиммунными заболеваниями и разработка методов её преодоления.

Задачи исследования:

разработка методик определения чувствительности к глюкокортикоидам и метотрексату в периферической крови и СЖ при АРЗ.

выявить чувствительность к глюкокортикоидам и метотрексату больных АРЗ в периферической крови.

оценить степень чувствительности к глюкокортикоидам и метотрексату в СЖ больных РА в зависимости от серологического варианта и стадии заболевания.

определить состояния иммунологических показателей больных РА в периферической крови в зависимости от степени чувствительности к глюкокортикоидам и метотрексату.

выявить изменения иммунологических показателей больных РА в СЖ в зависимости от степени чувствительности к глюкокортикоидам и метотрексату.

оценить состояние иммунологических показателей в периферической крови и СЖ в зависимости от препарата при одинаковой степени чувствительности при РА.

определить взаимосвязь иммунологических показателей периферической крови и СЖ в зависимости от степени чувствительности больных РА.

оценить влияния иммунологических показателей на степень чувствительности к глюкокортикоидам и метотрексату у больных РА, на фоне ритуксимаба.

провести дифференцированную пульс-терапию (ПТ) больным РА с учетом чувствительности к ГКС как способ повышения чувствительности к ГКС и ИД.

Объект исследования: 250 больных с аутоиммунными ревматическими заболеваниями (ревматоидным артритом, СКВ, ССД).

Предмет исследования: для иммунологических исследований брали венозную кровь, сыворотку крови и синовиальную жидкость у больных и здоровых лиц.

Методы исследования: В исследовании использовались общеклинические, иммунологические, иммунофармакологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые обосновано, что среди пациентов с очень высокой чувствительностью при РА был использован дексаметазон, при СКВ – бетаметазон, дексаметазон, преднизолон и триамцинолон, при ССД – бетаметазон, а среди пациентов с очень низкой чувствительностью – метилпреднизолон при РА, метотрексат при СКВ, метилпреднизолон при ССД;

впервые установлено, что среди женщин первое место по уровню очень высокой чувствительности занял бетаметазон, а последнее — метилпреднизолон, по показателю очень низкой чувствительности первое место занял метилпреднизолон, а последнее — бетаметазон, дексаметазон и триамцинолон;

впервые доказано, что при анализе очень высокой и очень низкой чувствительности к ГК и МТ при РА по гендерному признаку доказано, что среди мужчин на первом месте по очень высокой чувствительности находятся дексаметазон и триамцинолон, на последнем – гидрокортизон и метотрексат, тогда как на первом месте по очень низкой чувствительности – метилпреднизолон, на последнем – дексаметазон;

впервые выявлено у пациентов с серонегативным РА очень высокая чувствительность на первом месте была к бетаметазону и на последнем месте к метилпреднизолону, тогда как очень низкая чувствительность ведущие место была у метилпреднизолону, а последнее место у дексаметазона, при серопозитивном варианте – очень высоко чувствительными оказались дексаметазон и триамцинолон, последнее место занял метилпреднизолон, а

при очень низкой чувствительности наиболее чувствительным оказался метилпреднизолон, последнее место заняли дексаметазон и триамцинолон;

впервые установлено у пациентов с РА на ранней стадии наиболее часто встречаются препаратами среди пациентов с очень высокой чувствительностью к ГК и МТ являются триамцинолон и бетаметазон, тогда как на поздней стадии наиболее часто встречается препаратом является дексаметазон, за которым следует бетаметазон и, наконец, триамцинолон, среди пациентов с очень низкой чувствительностью на ранней стадии первое место занимает метотрексат, а на поздней — метилпреднизолон.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

разработан метод определения чувствительности к глюкокортикоидам и метотрексату в крови и синовиальной жидкости у больных АРЗ;

определена степень чувствительности к глюкокортикоидам и метотрексату в зависимости от гендерных различий, серологического варианта и стадии заболевания при РА, СКВ и ССД;

обоснована возможность лечения ритуксимабом больных РА с восстановлением чувствительности к глюкокортикоидам;

разработана эффективная методика пульс-терапии лоракортом при тяжелом течении АРЗ.

Достоверность результатов исследования обоснована применёнными подходами и методами, соответствием теоретических данных полученным результатам, методологической правильностью проведённых исследований, достаточным количеством пациентов, а также обработкой данных с использованием общеклинических, иммунологических, иммунофармакологических и статистических методов исследование, в том числе выводы и полученные результаты подтверждены авторитетными структурами и сопоставлены с международными и отечественными данными.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в разработке механизмов резистентности к глюкокортикоидам и иммунодепрессантам при аутоиммунных заболеваниях и разработке методов ее преодоления. Выявление гендерных различий иммунологических изменений в периферической крови и синовиальной жидкости у больных РА, СКВ и ССД в зависимости от вида препарата и степени чувствительности, выявлены иммунные механизмы резистентности к глюкокортикоидам и метотрексату, характерные для серологических вариантов и стадий заболевания, выявлена динамика иммунологических показателей в периферической крови больных РА на фоне лечения ритуксимабом и его способность восстанавливать чувствительность к глюкокортикоидам, это обуславливается тем, что оно позволяет открыть новые аспекты патогенеза заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке метода одномоментного определения чувствительности к глюкокортикоидам и метотрексату в периферической крови и СЖ в короткие сроки, что позволяет выявлять степень глюкокортикоид- метотрексат резистентности пациентов и назначать адекватное лечение, а также проводить

терапию при туксимабом, тем самым повысить чувствительность к глюкокортикоидам и улучшить результаты лечения, назначения пульс-терапии лоракортом с учетом индивидуальной чувствительности в лечении АРЗ ввиду эффективного и безопасного применения.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов, механизмы развития глюкокортикоид- и иммунодепрессант-резистентности у больных аутоиммунными заболеваниями и разработки методы её преодоления:

первая научная новизна: впервые обосновано, что среди пациентов с очень высокой чувствительностью при РА был использован дексаметазон, при СКВ – бетаметазон, дексаметазон, преднизолон и триамцинолон, при ССД – бетаметазон, а среди пациентов с очень низкой чувствительностью – метилпреднизолон при РА, метотрексат при СКВ, метилпреднизолон при ССД, разработаны методические рекомендации «Пульс-терапия лоракортом в лечении аутоиммунных заболеваний» и «Ритуксимаб в лечении аутоиммунных заболеваний» (утверждено Министерством здравоохранения №8н-р/1134 от 17.10.2022 г. и №8н-р/1148 от 17.10.2022 г.). Данное предложение внедрено в практическую деятельность в Городской клинической больнице №3 г. Ташкента приказом №4 от 04.10. 2024 и Республиканском научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации приказом №54/к от 25.09.2024 г (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения №09/68 от 26.11.2024 г.); *социальная эффективность:* внедрение научных результатов в клиническую практику позволяет осуществлять подбор глюкокортикоидных препаратов с учетом наибольшей чувствительности, оптимизировать тактику лечения, снизить развитие осложнений, повысить качество медицинской помощи, снизить уровень инвалидизации и улучшить качество жизни; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность Городской клинической больницы №3 г. Ташкента и Республиканского научно-практического медицинскоог центра терапии и медицинской реабилитации, то есть, применение пульс-терапии лоракортом и ритуксимабом при лечении аутоиммунных заболеваний позволило сократить среднюю продолжительность пребывания в стационаре каждого пациента до 3 дней, что позволило сэкономить до 360 000 сумов затрат на одного пациента; *заключение:* обосновано одномоментного определения чувствительности к метилпреднизолону, бетаметазону, гидрокортизону, дексаметазону преднизолону, метотрексату при лечении аутоиммунных заболеваний;

вторая научная новизна: впервые установлено, что среди женщин первое место по уровню очень высокой чувствительности занял бетаметазон, а последнее — метилпреднизолон, по показателю очень низкой чувствительности первое место занял метилпреднизолон, а последнее — бетаметазон, дексаметазон и триамцинолон, разработаны методические рекомендации «Пульс-терапия лоракортом в лечении аутоиммунных заболеваний» и «Ритуксимаб в лечении аутоиммунных заболеваний»

(утверждено Министерством здравоохранения №8н-р/1134 от 17.10.2022 г. и №8н-р/1148 от 17.10.2022 г.). Данное предложение внедрено в практическую деятельность в Городской клинической больнице №3 г. Ташкента приказом №4 от 04.10. 2024 и Республиканском научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации приказом №54/к от 25.09.2024 г (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения №09/68 от 26.11.2024 г.); *социальная эффективность*: внедрение научных результатов в клиническую практику позволит осуществлять подбор глюкокортикоидных препаратов с учетом наибольшей чувствительности, оптимизировать тактику лечения, снизить развитие осложнений, повысить качество медицинской помощи, снизить уровень инвалидизации, улучшить качество жизни; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов в практическую деятельность Городской клинической больницы №3 г. Ташкента и Республиканского научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, то есть, применение пульс-терапии лоракортом и ритуксимаба при лечении аутоиммунных заболеваний позволило сократить среднюю продолжительность пребывания в стационаре каждого пациента до 3 дней, что позволило сэкономить до 360 000 сумов затрат на одного пациента; *заключение*: обосновано, что среди женщин бетаметазон занимает первое место по уровню очень высокой чувствительности, а метилпреднизолон — последнее; метилпреднизолон занимает первое место по уровню очень низкой чувствительности, а бетаметазон, дексаметазон и триамцинолон — последнее;

третья научная новизна: впервые доказано, что при анализе очень высокой и очень низкой чувствительности к ГК и МТ при РА по гендерному признаку доказано, что среди мужчин на первом месте по очень высокой чувствительности находятся дексаметазон и триамцинолон, на последнем – гидрокортизон и метотрексат, тогда как на первом месте по очень низкой чувствительности – метилпреднизолон, на последнем – дексаметазон, разработаны методические рекомендации «Пульс-терапия лоракортом в лечении аутоиммунных заболеваний» и «Ритуксимаб в лечении аутоиммунных заболеваний» (утверждено Министерством здравоохранения №8н-р/1134 от 17.10.2022 г. и №8н-р/1148 от 17.10.2022 г.). Данное предложение внедрено в практическую деятельность в Городской клинической больнице №3 г. Ташкента приказом №4 от 04.10. 2024 и Республиканском научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации приказом №54/к от 25.09.2024 г (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения №09/68 от 26.11.2024 г.); *социальная эффективность*: внедрение научных результатов в клиническую практику позволит осуществлять подбор глюкокортикоидных препаратов с учетом наибольшей чувствительности, оптимизировать тактику лечения, снизить развитие осложнений, повысить качество медицинской помощи, снизить уровень инвалидизации, улучшить качество жизни; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов практическую деятельность Городской клинической больницы №3 г.

Ташкента и Республиканского научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, то есть, применение пульс-терапии лоракортом и ритуксимабом при лечении аутоиммунных заболеваний позволило сократить среднюю продолжительность пребывания в стационаре каждого пациента до 3 дней, что позволило сэкономить до 360 000 сумов затрат на одного пациента; *заключение*: обосновано при анализе очень высоко и очень низкой чувствительности к ГК и МТ при РА по полу было выявлено, что среди мужчин на первом месте по частоте очень высоко чувствительности находятся дексаметазон и триамцинолон, на последнем — гидрокортизон и метотрексат, по очень низкой чувствительности первое место занял метилпреднизолон, последнее — дексаметазон;

четвертая научная новизна: впервые выявлено у пациентов с серонегативным РА очень высокая чувствительность на первом месте была к бетаметазону и на последнем месте к метилпреднизолону, тогда как очень низкая чувствительность ведущие место была у метилпреднизолону, а последние место у дексаметазона, при серопозитивном варианте — очень высоко чувствительными оказались дексаметазон и триамцинолон, последнее место занял метилпреднизолон, а при очень низкой чувствительности наиболее чувствительным оказался метилпреднизолон, последнее место заняли дексаметазон и триамцинолон, разработаны методические рекомендации «Пульс-терапия лоракортом в лечении аутоиммунных заболеваний» и «Ритуксимаб в лечении аутоиммунных заболеваний» (утверждено Министерством здравоохранения №8н-р/1134 от 17.10.2022 г. и №8н-р/1148 от 17.10.2022 г.). Данное предложение внедрено в практическую деятельность в Городской клинической больнице №3 г. Ташкента приказом №4 от 04.10. 2024 и Республиканском научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации приказом №54/к от 25.09.2024 г (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения №09/68 от 26.11.2024 г.); *социальная эффективность*: внедрение научных результатов в клиническую практику позволит осуществлять подбор глюкокортикоидных препаратов с учетом наибольшей чувствительности, оптимизировать тактику лечения, снизить развитие осложнений, повысить качество медицинской помощи, снизить уровень инвалидизации, улучшить качество жизни; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов в практическую деятельность Городской клинической больницы №3 г. Ташкента и Республиканского научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, то есть, применение пульс-терапии лоракортом и ритуксимабом при лечении аутоиммунных заболеваний позволило сократить среднюю продолжительность пребывания в стационаре каждого пациента до 3 дней, что позволяет сэкономить до 360 000 сумов затрат на одного пациента; *заключение*: обосновано лечение при выявлении очень высокой и очень низкой чувствительности у больных с серонегативными и серопозитивными вариантами ревматоидного артрита;

пятая научная новизна впервые установлено у пациентов с РА на ранней стадии наиболее часто встречаются препаратами среди пациентов с очень высокой чувствительностью к ГК и МТ являются триамцинолон и бетаметазон, тогда как на поздней стадии наиболее часто встречается препаратом является дексаметазон, за которым следует бетаметазон и, наконец, триамцинолон, среди пациентов с очень низкой чувствительностью на ранней стадии первое место занимает метотрексат, а на поздней — метилпреднизолон, разработаны методические рекомендации «Пульс-терапия лоракортом в лечении аутоиммунных заболеваний» и «Ритуксимаб в лечении аутоиммунных заболеваний» (утверждено Министерством здравоохранения №8н-р/1134 от 17.10.2022 г. и №8н-р/1148 от 17.10.2022 г.). Данное предложение внедрено в практическую деятельность в Городской клинической больнице №3 г. Ташкента приказом №4 от 04.10. 2024 и Республиканском научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации приказом №54/к от 25.09.2024 г (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения №09/68 от 26.11.2024 г.); *социальная эффективность*: внедрение научных результатов в клиническую практику позволит осуществлять подбор глюкокортикоидных препаратов с учетом наибольшей чувствительности, оптимизировать тактику лечения, снизить развитие осложнений, повысить качество медицинской помощи, снизить уровень инвалидизации, улучшить качество жизни; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов в практическую деятельность Городской клинической больницы №3 г. Ташкента и Республиканского научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, то есть, применение пульс-терапии лоракортом и ритуксимабом при лечении аутоиммунных заболеваний позволило сократить среднюю продолжительность пребывания в стационаре каждого пациента до 3 дней, что позволяет сэкономить до 360 000 сумов затрат на одного пациента; *заключение*: обосновано у пациентов с ранней стадией РА наиболее распространенными препаратами среди пациентов с очень высокой чувствительностью к ГК и МТ являются триамцинолон и бетаметазон, тогда как на поздней стадии РА наиболее распространенным препаратом является дексаметазон, за которым следует бетаметазон и, наконец, триамцинолон, у пациентов с очень низкой чувствительностью на ранней стадии на первое место выходит метотрексат, на поздней — метилпреднизолон.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 11, в том числе 2 международных и 9 республиканских научно-практических конференциях.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 46 научных работ, из них 1 патент на полезную модель (FAP) и 19 журнальных статей, в том числе 17 в республиканских и 2 зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 226 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и значимость исследования, описываются цели и задачи, объект и предмет исследования, показывается совместимость исследования с приоритетными направлениями развития науки и техники республики, представлены практические результаты и научная новизна исследования, выделена научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение результатов исследования в практику, опубликованные работы и информация о структуре диссертации.

В первой главе **«Проблемы глюкокортикоид- и иммунодепрессант резистентности, роль пульс-терапии и ритуксимаба в лечении аутоиммунных ревматических заболеваний»** диссертации подробно приведен анализ литературных данных, посвященных анализу глюкокортикоид- и метотрексат-резистентности, оценке ранее существующих методик определения чувствительности к глюкокортикоидам, методикам пульс-терапии и их эффективности, приведены данные о применении ритуксимаба в лечении РА.

Во второй главе **«Клиническая характеристика обследованных больных и использованные методы исследования»** диссертации приведены данные о клинической характеристике больных – 250 пациентов, из них 200 больных РА и по 25 больных СКВ и ССД, 68 ретроспективных историй больных с РА, 20 практически здоровых лиц. Изучен уровень чувствительности к ГКС и метотрексату в периферической крови и синовиальной жидкости (СЖ). Метод определения уровня чувствительности к ГКС и метотрексату основан на влиянии глюкокортикоидных препаратов и метотрексата на рецепторы лимфоцитов периферической крови и СЖ, чем больше препарата связывается с рецепторами лимфоцитов, тем выше чувствительность, и ее оценивают как уровень очень высокий, высокий, средней, низкой, очень низкой чувствительности. Количество CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD23+, CD45RA+, CD95+ лимфоцитов в периферической крови определяли методом моноклональных антител, иммуноглобулины IgA, IgM, IgG методом иммуноферментного анализа. Полученные результаты подвергали статистической обработке по методу вариационной статистики Фишера-Стьюдента с дополнительным использованием U-критерия Манна-Уитни для расчета достоверности в малых группах.

В третьей главе **«Характер чувствительности к глюкокортикоидам и метотрексату у больных аутоиммунными ревматическими заболеваниями»** диссертации приведен характер результатов чувствительности к 6 ГК и МТ в периферической крови у больных РА, СКВ и ССД, а также в СЖ больных РА. Была изучена чувствительность к ГК и МТ у

200 больных РА. Сопоставление характера глюкокортикоид- и метотрексат-резистентности у больных РА, СКВ и ССД показало, что среди очень высоко чувствительных у больных РА ведущее место занимает дексаметазон, бетаметазон и триамцинолон (табл. 1), при СКВ те же препараты и преднизолон (табл. 2), а при ССД ведущее место занимает бетаметазон (табл. 3).

Среди высокочувствительных при РА ведущее место занимает метилпреднизолон, при СКВ – бетаметазон и гидрокортизон, а при ССД - дексаметазон. Среди низко чувствительных при РА основное место занимает преднизолон, при СКВ - метотрексат, а при ССД - метилпреднизолон.

Таблица 1.

Распределение чувствительности у больных РА (n=200).

Препарат	бета- мета- зон	метил- предни- золон	декса- метазо н	предн и- золон	триа- мцин- олон	гидро- корти- зон	мето- трек- сат
очень высоко чувствительные	n=97 (49%)	n=46 (23%)	n=98 (49%)	n=91 (46%)	n=96 (48%)	n=80 (40%)	n=70 (35%)
высоко чувствительные	n=42 (21%)	n=52 (26%)	n=32 (16%)	n=28 (14%)	n=34 (17%)	n=43 (22%)	n=38 (19%)
средне чувствительные	n=4 (2%)	n=12 (6%)	n=12 (6%)	n=9 (5%)	n=12 (6%)	n=16 (8%)	n=12 (6%)
низко чувствительные	n=30 (15%)	n=26 (13%)	n=33 (17%)	n=39 (19%)	n=32 (16%)	n=28 (14%)	n=30 (15%)
очень низкочувствительные	n=27 (14%)	n=64 (32%)	n=25 (12%)	n=33 (16%)	n=26 (13%)	n=33 (16%)	n=50 (25%)

Таблица 2.

Распределение чувствительности к ГК и МТ больных СКВ (n=25).

Препарат	бета- мета- зон	метил- предни- золон	декса- метазон	предни- золон	триа- мцин- олон	гидро- корти- зон	мето- трек- сат
очень высоко чувствительные	n=12 (48%)	n=7 (28%)	n=12 (48%)	n=12 (48%)	n=12 (48%)	n=10 (40%)	n=4 (16%)
высоко чувствительные	n=7 (28%)	n=6 (24%)	n=4 (16%)	n=5 (20%)	n=6 (24%)	n=7 (28%)	n=6 (24%)
средне чувствительные	0	n=2 (8%)	n=1 (4%)	n=2 (8%)	n=2 (8%)	n=2 (8%)	n=1 (4%)
низко чувствительные	n=3 (12%)	n=4 (16%)	n=4 (16%)	n=3 (12%)	0	n=2 (8%)	n=7 (28%)
очень низко чувствительные	n=3 (12%)	n=6 (24%)	n=4 (16%)	n=3 (12%)	n=5 (20%)	n=4 (16%)	n=7 (28%)

Таблица 3.

Распределение чувствительности к ГК и МТ у больных ССД (n=25).

Препарат	бета- мета- зон	метил- предни- золон	декса- метазон	предни- золон	триа- мцин- олон	гидро- корти- зон	мето- трексат
очень высоко чувствительные	13 (52%)	7 (28%)	7 (28%)	6 (24%)	10 (40%)	10 (40%)	7 (28%)
высоко чувствительные	4 (16%)	1 (4%)	8 (32%)	5 (20%)	5 (20%)	2 (8%)	6 (24%)
средне чувствительные	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	2 (8%)	2 (8%)	1 (4%)	0
низко чувствительные	4 (16%)	6 (24%)	5 (20%)	5 (20%)	2 (8%)	1 (4%)	4 (16%)
очень низко чувствительные	2 (8%)	10 (40%)	4 (16%)	7 (28%)	6 (24%)	11 (44%)	8 (32%)

Среди очень низко чувствительных при РА на первом месте находятся метилпреднизолон, при СКВ - метотрексат, а при ССД – гидрокортизон.

Проанализированы гендерные различия очень высоко и очень низко чувствительных к ГК и МТ при РА. Здесь среди очень высоко чувствительных у мужчин на первом месте является дексаметазон и триамцинолон, а в конце - гидрокортизон и метотрексат (табл. 4). Среди очень низко чувствительных ведущее место занимает метилпреднизолон, а на последнем месте находится дексаметазон.

Таблица 4.

Характер чувствительности к ГК и МТ больных РА мужчин (n=26)

Препарат	бета- мета- зон	метил- предни- золон	декса- метазон	предни- золон	триа- мцин- олон	гидро- корти- зон	мето- трексат
очень высоко чувствительные	13 (50%)	10 (38%)	15 (57%)	10 (38%)	15 (57%)	9 (34%)	7 (27%)
высоко чувствительные	10 (38%)	7 (27%)	5 (19%)	5 (19%)	3 (12%)	6 (23%)	4 (16%)
средне чувствительные	0	1 (4%)	1 (4%)	2 (8%)	1 (4%)	4 (16%)	5 (19%)
низко чувствительные	0	2 (8%)	4 (16%)	7 (27%)	5 (19%)	4 (16%)	5 (19%)
очень низко чувствительные	3 (12%)	6 (23%)	1 (4%)	2 (8%)	2 (8%)	3 (11%)	5 (19%)

Среди женщин очень высоко чувствительных на первом месте оказывается бетаметазон, а в конце метилпреднизолон (табл. 5). Среди очень низко чувствительных ведущее место занимает метилпреднизолон, а на последнем месте находятся бетаметазон, дексаметазон и триамцинолон.

Таблица 5.

Характер чувствительности к ГК и МТ больных РА женщин (n=174).

Препарат	бета- мета- зон	метил- предни- золон	декса- метазон	предни- золон	триа- мцин- олон	гидро- корти- зон	мето- трексат
очень высоко чувствительные	84 (49%)	36 (21%)	83 (48%)	81 (47%)	81 (47%)	71 (41%)	63 (36%)
высоко чувствительные	32 (18%)	45 (26%)	27 (15%)	23 (13%)	31 (18%)	37 (21%)	34 (20%)
средне чувствительные	4 (2%)	11 (6%)	11 (6%)	7 (4%)	11 (6%)	12 (7%)	7 (4%)
низко чувствительные	30 (17%)	24 (14%)	29 (17%)	32 (18%)	27 (15%)	24 (14%)	25 (14%)
очень низко чувствительные	24 (14%)	58 (33%)	24 (14%)	31 (18%)	24 (14%)	30 (17%)	45 (26%)

Таким образом, для бетаметазона очень высоко чувствительные встречаются чаще среди мужчин в 2,46 раза по сравнению с женщинами. Для метилпреднизолона очень высоко чувствительные встречаются в 1,92 раза чаще среди мужчин, и наоборот, очень низко чувствительные встречаются среди женщин в 2,14 раза чаще по сравнению с мужчинами. Для дексаметазона гендерные отличия менее значительны, но очень высоко чувствительные встречаются чаще среди мужчин в 1,3 раза в сравнении с женщинами. Для преднизолона среди женщин в 1,24 раза чаще выявляются очень высоко чувствительные по сравнению с мужчинами. А среди очень низко чувствительных женщины встречаются чаще в 3,15 раза чаще по сравнению с мужчинами. Для триамцинолона очень высоко чувствительные встречаются в 1,32 раза чаще среди мужчин. И, наоборот, среди женщин очень низко чувствительные в 3,27 раза чаще по сравнению с мужчинами.

Для гидрокортизона очень высоко чувствительные встречаются среди женщин в 1,41 раза чаще и очень низко чувствительные в 1,3 раза по сравнению с мужчинами. Для метотрексата очень высоко чувствительные выявляются среди женщин в 1,64 раза и очень низко чувствительные выявлялись в 2,33 раза чаще по сравнению с мужчинами.

Изучались различия в характере чувствительности у больных РА в зависимости от серологического варианта заболевания.

У больных серонегативным вариантом среди очень высоко чувствительных ведущее место занимает бетаметазон, а в конце – метилпреднизолон (табл. 6). Среди очень низко чувствительных основное место занимает метилпреднизолон, а на последнем - дексаметазон.

Среди очень высоко чувствительных пациентов с серопозитивным вариантом ведущую роль занимают дексаметазон и триамцинолон, а на последнем месте находится метилпреднизолон (табл. 7). Среди очень низко чувствительных первое место занимает метилпреднизолон, а в конце дексаметазон и триамцинолон.

Таблица 6.

Характер чувствительности к ГК и МТ у больных серонегативным вариантом РА (n=57).

Препарат	бета-метазон	метил-преднизолон	дексаметазон	преднизолон	триамцинолон	гидрокортизон	метотрексат
очень высоко чувствительные	37 (65%)	14 (25%)	32 (56%)	29 (50%)	30 (53%)	25 (44%)	24 (42%)
высоко чувствительные	6 (10%)	16 (28%)	4 (7%)	6 (10%)	11 (19%)	11 (19%)	10 (18%)
средне чувствительные	0	3 (5%)	2 (4%)	2 (4%)	0	3 (5%)	1 (2%)
низко чувствительные	9 (16%)	7 (12%)	15 (26%)	10 (18%)	11 (19%)	9 (16%)	10 (18%)
очень низко чувствительные	5 (9%)	17 (30%)	4 (7%)	10 (18%)	5 (9%)	9 (16%)	12 (20%)

Таблица 7.

Характер чувствительности к ГК и МТ у больных серопозитивным вариантом РА (n=143).

Препарат	бета-метазон	метил-преднизолон	дексаметазон	преднизолон	триамцинолон	гидрокортизон	метотрексат
очень высоко чувствительные	60 (42%)	32 (22%)	66 (46%)	62 (43%)	66 (46%)	55 (38%)	46 (32%)
высоко чувствительные	36 (25%)	36 (25%)	28 (20%)	22 (15%)	25 (16%)	32 (22%)	28 (19%)
средне чувствительные	4 (3%)	9 (6%)	10 (7%)	7 (6%)	12 (8%)	13 (10%)	11 (8%)
низко чувствительные	21 (15%)	19 (13%)	18 (12%)	29 (20%)	21 (15%)	19 (13%)	20 (14%)
очень низко чувствительные	22 (15%)	47 (34%)	21 (15%)	23 (16%)	21 (15%)	24 (17%)	38 (27%)

Сопоставление полученных значений при серологических вариантах показало, что очень высоко чувствительные к бетаметазону встречаются чаще при серонегативном варианте по сравнению с серопозитивным в 1,55 раза, к дексаметазону в 1,22 раза, к преднизолону в 1,17 раза, к триамцинолону в 1,14 раза, к метотрексату в 1,31 раза. Сопоставление частоты встречаемости для очень низко чувствительных показало, что для бетаметазона в 1,75 раза, для дексаметазона в 2,09 раза, для триамцинолона в 1,67 раза, и для метотрексата в 1,59 раза было больше при серопозитивном варианте по сравнению с серонегативным вариантом заболевания.

Также изучались различия характера чувствительности больных РА в зависимости от стадии заболевания. На ранней стадии РА ведущее место среди очень высоко чувствительных занимает триамцинолон, а на последнем месте метилпреднизолон (табл. 8). Среди очень низко чувствительных пациентов первое место занимает метилпреднизолон, а в конце триамцинолон.

Таблица 8.

Характер чувствительности к ГК и МТ на ранней стадии РА (n=54).

Препарат	бета- мета- зон	метил- предни- золон	декса- метазон	предни- золон	триа- мцин- олон	гидро- корти- зон	мето- трек- сат
очень высоко чувствительные	32 (59%)	19 (35%)	27 (50%)	28 (52%)	34 (63%)	26 (48%)	23 (42%)
высоко чувствительные	10 (19%)	13 (24%)	6 (11%)	6 (11%)	9 (16%)	16 (30%)	8 (15%)
средне чувствительные	0	2 (4%)	2 (4%)	1 (2%)	2 (4%)	0	2 (4%)
низко чувствительные	4 (7%)	8 (15%)	12 (22%)	12 (22%)	7 (13%)	9 (16%)	7 (13%)
очень низко чувствительные.	8 (15%)	12 (22%)	7 (13%)	7 (13%)	2 (4%)	3 (6%)	14 (26%)

На поздней стадии РА среди очень высоко чувствительных ведущее место приходится на дексаметазон, а на последнем месте находится метилпреднизолон (табл. 9). Среди очень низко чувствительных основное место занимает метилпреднизолон, а в конце дексаметазон.

Сопоставлялся характер ГК и МТ чувствительности у больных РА в зависимости от стадии заболевания, где были выявлены отличия. Если на ранней стадии среди очень высоко чувствительных пациентов наибольшее число случаев приходится на триамцинолон и бетаметазон, то на поздней стадии им становится дексаметазон, затем бетаметазон и в конце триамцинолон. Среди очень низко чувствительных на ранней стадии первое место составляет метотрексат, а на поздней – метилпреднизолон.

Таким образом, существуют различия в характере чувствительности к ГК и МТ как в зависимости от заболевания, а при РА от пола пациента, серологического варианта и стадии. Эти данные следует учитывать при назначении данных препаратов пациентам.

Изучение характера чувствительности к ГК и МТ в СЖ показало, что среди очень высоко чувствительных у больных РА ведущее место занимает триамцинолон и гидрокортизон, а на последнем месте – метилпреднизолон. (табл.10). У очень низко чувствительных на первом месте находится метилпреднизолон, а на последнем – гидрокортизон и бетаметазон.

Таблица 9.

Характер чувствительности к ГК и МТ на поздней стадии РА (n=146).

Препарат	бета- мета- зон	метил- предни- золон	декса- метазон	предни- золон	триа- мцин- олон	гидро- корти- зон	мето- трексат
очень высоко чувствительные	65 (44%)	27 (18%)	72 (49%)	63 (43%)	63 (44%)	51 (35%)	47 (33%)
высоко чувствительные	32 (22%)	40 (28%)	26 (18%)	23 (16%)	26 (17%)	28 (19%)	31 (21%)
средне чувствительные	4 (3%)	10 (7%)	10 (7%)	8 (6%)	10 (7%)	13 (9%)	10 (7%)
низко чувствительные	26 (18%)	18 (12%)	20 (14%)	27 (18%)	25 (16%)	20 (14%)	24 (16%)
очень низко чувствительные	19 (13%)	51 (35%)	18 (12%)	25 (17%)	22 (16%)	34 (23%)	34 (23%)

Таблица 10.

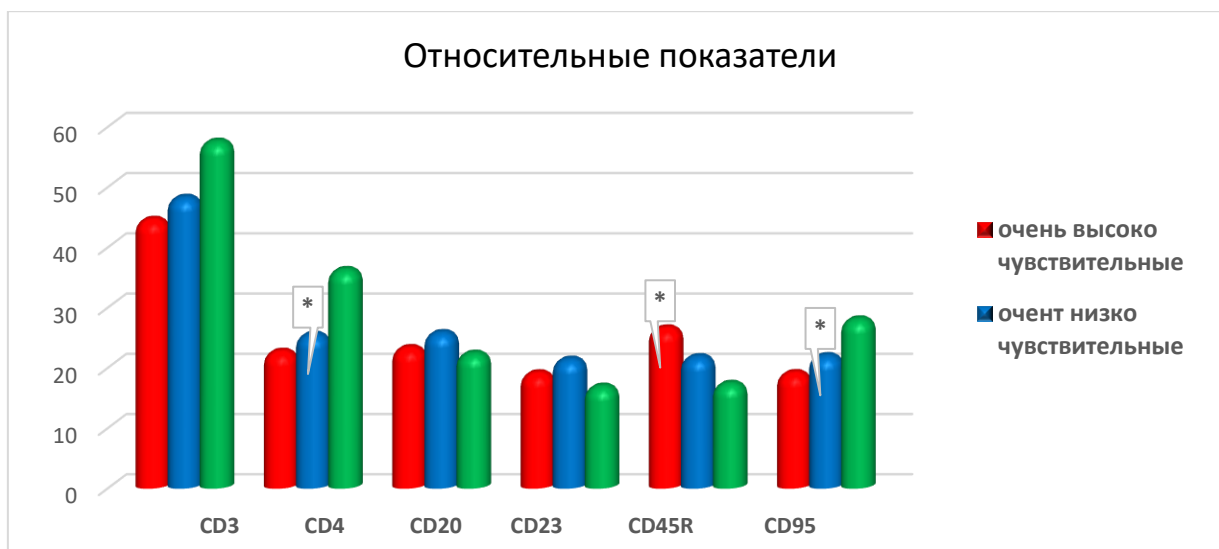
Характер чувствительности к ГК и МТ в СЖ больных РА (n=31).

Препарат	бета- мета- зон	метил- предни- золон	декса- метазон	предни- золон	триа- мцин- олон	гидро- корти- зон	мето- трек- сат
очень высоко чувствительные	18 (58%)	14 (45%)	11 (35%)	11 (35%)	23 (74%)	23 (74%)	12 (39%)
высоко чувствительные	6 (19%)	1 (3%)	3 (10%)	3 (10%)	4 (13%)	4 (13%)	3 (10%)
средне чувствительные	-	1 (3%)	1 (3%)	-	1 (3%)	-	-
низко чувствительные	3 (10%)	3 (10%)	6 (19%)	8 (26%)	3 (10%)	-	2 (6%)
очень низко чувствительные	4 (13%)	12 (39%)	10 (33%)	9 (29%)	-	4 (13%)	14 (45%)

Таким образом, как в крови, так и в СЖ выявляется неодинаковая степень чувствительности к ГК и МТ у одного и того же больного и зависящая от нозологии, серологического варианта и стадии РА.

В четвертой главе «Иммунологические различия у больных РА в зависимости от характера чувствительности к глюкокортикоидам и иммунодепрессантам» диссертации были последовательно изучены и сопоставлены иммунологические различия в периферической крови 198 больных РА к ГК и МТ. У больных РА не обнаруживаются достоверные иммунологические отличия между очень высоко и очень низко чувствительными к дексаметазону, преднизолону, бетаметазону, триамцинолону и метотрексату.

Были выявлены достоверные различия иммунологических показателей между очень высоко и очень низко чувствительными к гидрокортизону по CD4,%, CD45R,% и CD95,% (рис.1).



Примечание: * <0,05 – достоверность между очень высоко и очень низко чувствительными.

Рис.1. Иммунологические различия относительных показателей очень высоко чувствительных и очень низко чувствительных пациентов (гидрокортизон).

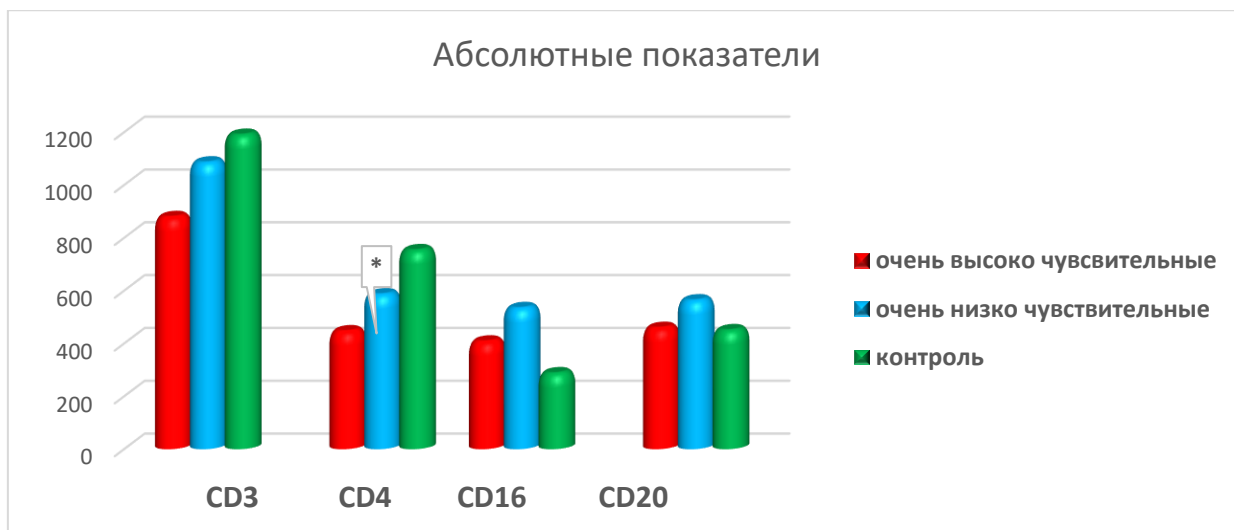
Выявляется достоверное повышение показателей очень низко чувствительных по сравнению с очень высоко чувствительными соответственно: CD4% - 22,63±0,60% и 25,44±1,30% (p<0,05), CD95,% - 19,08±0,65% и 21,90±0,87% (p<0,01). И снижение CD45RA,% - 26,5±2,5% и 21,73±1,25% (p<0,05) очень низко чувствительных по сравнению с очень высоко чувствительными соответственно.

Изучение абсолютных показателей выявило достоверное повышение уровня лишь CD4+ с 444,94±35,18 мкл. до 584,87±65,98 мкл. (p<0,05) у очень низкочувствительных по сравнению с очень высокочувствительными к гидрокортизону (рис. 2).

Нами изучались иммунологические различия в зависимости от характера чувствительности к метилпреднизолону. Выявляются достоверные различия показателей CD23,% , CD45,% и CD95,% между очень высоко и очень низко чувствительными пациентами (рис. 3).

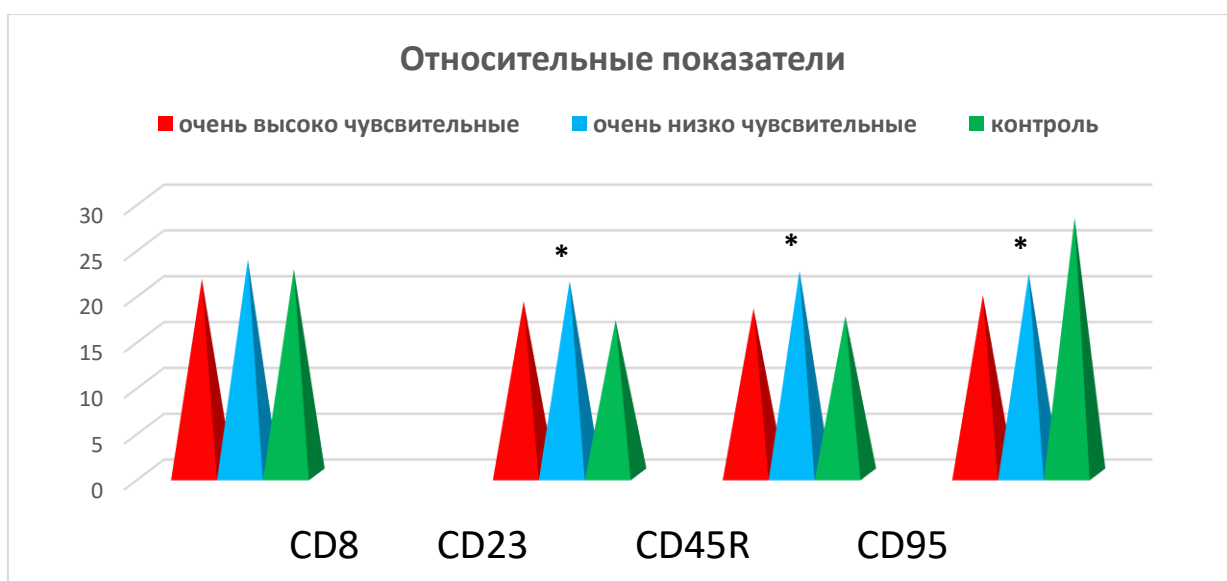
Обнаруживается достоверное повышение уровней CD23,% с 18,9±0,68 до 21,12±0,87% (p<0,05), CD45,% с 18,13±1,05% до 22,22±0,94% (p<0,01) и CD95,% с 19,56±0,78 до 21,91±0,88 (p<0,05) очень низко чувствительных по сравнению с очень высоко чувствительными.

Далее изучалась взаимосвязь иммунологических показателей в СЖ между очень высоко и очень низко чувствительными к ГК и МТ у больных РА. У 22 больных РА удалось получить СЖ в количестве достаточном для исследования.



Примечание: * <0,05 – достоверность между очень высоко и очень низко чувствительными.

Рис.2. Иммунологические различия абсолютных показателей очень высоко чувствительных и очень низко чувствительных пациентов (гидрокортизон).



Примечание: * <0,05 – достоверность между очень высоко и очень низко чувствительными.

Рис. 3. Иммунологические различия абсолютных показателей очень высоко чувствительных и очень низко чувствительных к метилпреднизолону пациентов

Изучены иммунологические показатели в СЖ у больных РА в зависимости от характера чувствительности к бетаметазону. Выявляются достоверные различия показателей CD25,% , CD95,% между очень высоко и очень низко чувствительными пациентами соответственно: ($17,33 \pm 1,21\%$ и $24,0 \pm 0,0\%$; $p < 0,001$) и ($19 \pm 1,40\%$ и $24,0 \pm 0,0\%$; $p < 0,001$). Были выявлены иммунологические различия показателей CD8,% и CD20,% между очень высоко и очень низко чувствительными к метилпреднизолону ($17,5 \pm 1,53\%$ и

24,22±2,44%, p<0,05; 21,75±1,22% и 28,22±2,62%, p<0,05) соответственно. Выявлены достоверные различия показателей CD4,% (19,85±1,28% и 25,44±2,15% p<0,05); CD 23,% (18,0±2,05 и 24,89±1,76%, p<0,05) и CD 25,% (15,0±0,85 и 22,5±2,03, p<0,05) между очень высоко и очень низко чувствительными к преднизолону пациентами. Обнаружены различия показателей СЖ в зависимости от характера чувствительности к гидрокортизону: CD3,% - 43,14±1,25% и 65,66±8,17% (p<0,05), CD4,% - 23,36±2,14% и 33,0 ±4,04% (p<0,05), CD8,% 20,14±1,95% и 32,66±3,38% (p<0,05), CD25,% - 19,43±1,86% и 25,5±1,5% (p<0,05) между очень высоко и очень низко чувствительными пациентами. Обнаруживались различия в показателях CD4,% (23,0±1,62% и 36,5 ±4,5%, p<0,05) и CD20,% (22,94±0,93% и 40,5±0,5%, p<0,001) между очень высоко и очень низко чувствительными к триамцинолону пациентами.

Таблица 11.

Взаимосвязь характера чувствительности периферической крови и СЖ больных РА.

Характер чувствительности	бета-мета-зон	метил-предни-золон	декса-метазо-н	предни-золон	триа-мцин-олон	гидро-корти-зон	мето-трек-сат
очень высоко чувствительные, кровь/СЖ	-1,2	-1,96	+1,38	+1,28	-1,54	-1,85	-1,11
высоко чувствительные, кровь/СЖ	+1,08	+8,07	+1,65	+1,45	+1,32	+1,66	+1,96
средне чувстви-тельные, кровь/СЖ	-	+1,86	+1,86	-	+1,86	-	-
низко чувстви-тельные, кровь/СЖ	+1,55	+1,34	-1,17	-1,32	+1,65	-	+2,32
очень низко чувствительные, кровь/СЖ	+1,04	-1,21	-2,58	-1,76	-	+1,28	-1,81

Примечание: знак «+» означает во сколько раз больше частота встречаемости в крови в сравнении с СЖ, знак «-» означает во сколько раз больше частота встречаемости в СЖ в сравнении с кровью.

Установлены различия показателей CD3,% - 42,0±2,42% и 51,7±3,60%, (p<0,05), CD4,% - 19,83±1,22% и 26,6±2,14%, (p<0,05), CD8,% - 16,66±1,08 и 22,1±1,79, (p<0,05) в СЖ между очень высоко и очень низко чувствительными пациентами к метотрексату.

Также проведено сравнение результатов определения характера чувствительности к ГК и МТ у больных РА в периферической крови и СЖ. Это показывает во сколько раз чаще в крови или СЖ выявляется частота

встречаемости степени чувствительности к ГК и МТ. Данное распределение означает, что у больных РА локально оказываются более эффективными гидрокортизон, триамцинолон и бетаметазон, превосходя по своей эффективности системное их применение (табл.11). А при системном применении оказался наиболее эффективным дексаметазон. Этот факт следует учитывать при назначении ГК больным РА особенно с рецидивирующим синовитом.

В пятой главе **«Различия иммунологических показателей при одинаковом характере чувствительности в зависимости от вида глюкокортикостероидов и метотрексату при РА»** диссертации проведено сравнительное изучение иммунологических показателей в зависимости при одинаковой степени чувствительности к глюкокортикостероидов и метотрексату больных РА.

Сравнение иммунологических показателей очень высоко чувствительных выявило достоверно повышение показателя CD3,% группы преднизолона ($54,0 \pm 2,40\%$) в сравнении с группой триамцинолона - ($45,45 \pm 1,87\%$; $p < 0,05$) и бетаметазона – ($46,80 \pm 1,57$; $p < 0,05$) и дексаметазона – ($46,78 \pm 2,01\%$; $p < 0,05$). Обнаружено различие CD4,% и CD20,% между преднизолоном и триамцинолоном ($26,4 \pm 1,32\%$ и $23,07 \pm 0,91\%$, $p < 0,05$) и ($29,16 \pm 1,58\%$ и $24,24 \pm 1,39\%$, $p < 0,05$) соответственно. У очень низко чувствительных пациентов выявлено достоверное различие по показателям CD3,%, CD4,% между гидрокортизоном и преднизолоном ($48,19 \pm 2,06\%$ и $44,46 \pm 1,70\%$; $p < 0,05$), ($25,44 \pm 1,30\%$ и $22,18 \pm 0,69\%$, $p < 0,05$) соответственно.

Таким образом, при РА в периферической крови при одинаковой степени чувствительности у пациентов наблюдаются различия иммунологических показателей, которые зависят от вида глюкокортикостероида.

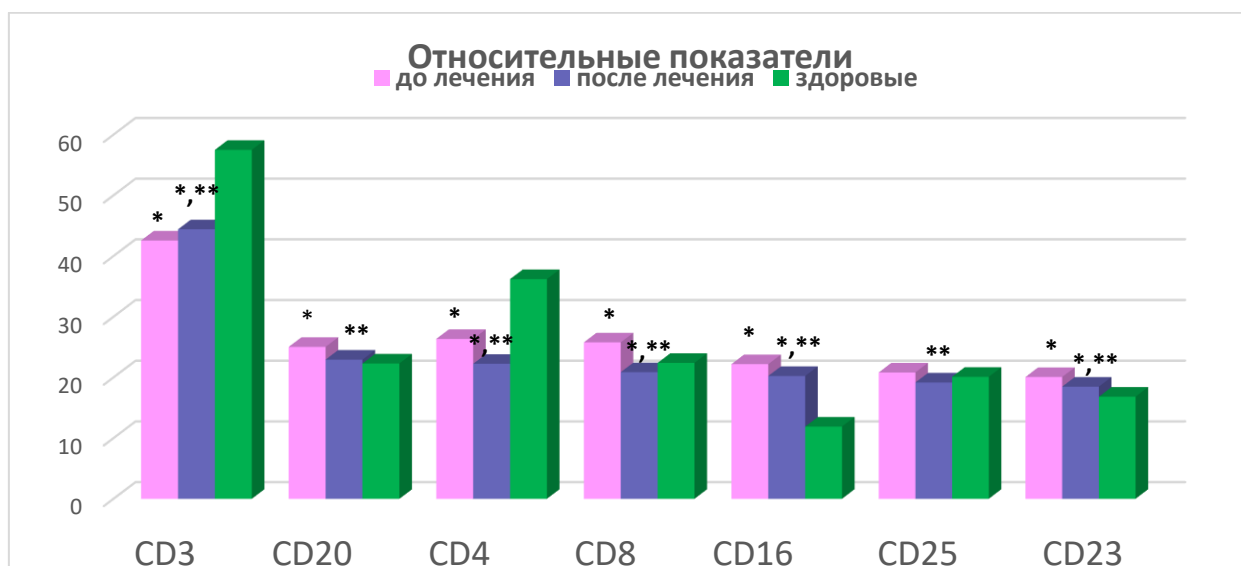
При анализе иммунологических различий в СЖ у пациентов с очень высокой чувствительностью к ГК и МТ были выявлены различия уровня CD8% между метотрексатом и дексаметазоном ($23,28 \pm 2,70\%$ и $16,66 \pm 1,08\%$; $p < 0,05$). Эти различия, вероятно, обусловлены химическим составом ЛС. Также были зафиксированы достоверные различия показателя CD25% между преднизолоном и гидрокортизоном ($15,0 \pm 0,85\%$ и $20,12 \pm 1,71\%$; $p < 0,05$).

Различия иммунологических изменений между кровью и СЖ при РА связаны с особенностями синовиальной оболочки, которая выполняет функцию полупроницаемой мембраны. Кроме того, автономный характер разрастания фолликуло-герминативных центров иммунокомпетентных клеток синовиальной оболочки, не зависящий от пулов субпопуляций лимфоцитов периферической крови, также объясняет эти различия.

В шестой главе **«Способы преодоления глюкокортикостероид и иммунодепрессант резистентности при РА»** диссертации описаны воздействие ритуксимаба и пульс-терапия лоракортом на характер чувствительности к ГК МТ.

Применение ритуксимаба оказывает иммунорегулирующее действие, вызывая достоверное снижение одних показателей и повышение других (рис. 4,5). Происходит изменение характера межклеточной кооперации иммунного

ответа у больных РА и изменения рецепторов на поверхности лимфоцитов, что приводит к улучшению чувствительности к ГКС и ИД. Было обследовано 30 больных с РА после введения ритуксимаба на 14 день после его введения. У пациентов до лечения имелась низкая или очень низкая чувствительность к ГК и МТ. Было выявлено, что после лечения ритуксимабом у всех пациентов отмечалось улучшение чувствительности к ГК и МТ. У пациентов с низкой или очень низкой степенью чувствительности выявлялась высокая или очень высокая чувствительность к ГК и МТ.

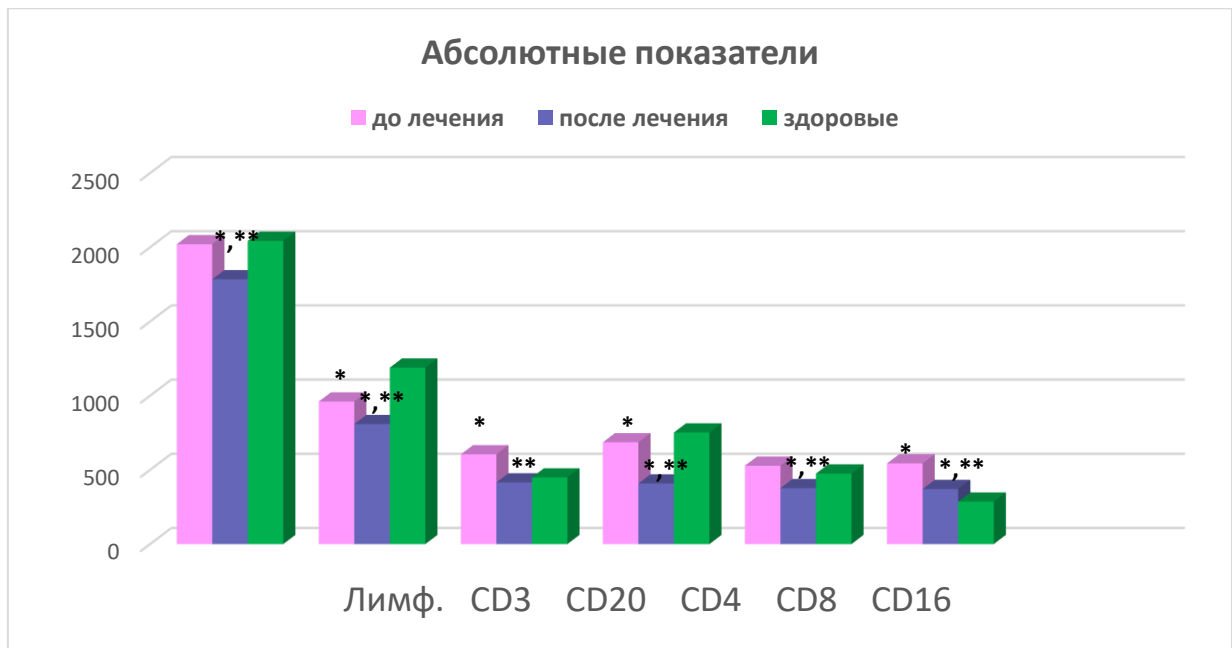


Примечание: * - достоверность с здоровыми; ** – достоверность до и после дечения

Рис.4. Динамика иммунологических показателей больных РА при лечении ритуксимабом

Изменение характера чувствительности к ГК и МТ очевидно обусловлены блокадой рецепторов В-лимфоцитов, изменением межклеточной кооперации иммунного ответа, а также своеобразным «перепрограммированием» рецепторов, ответственных за чувствительность к ГК и МТ на поверхности лимфоцитов. Этот механизм объясняет тот факт, что при введении ритуксимаба существенно снижается потребность в ГК и МТ, что обуславливает восстановление чувствительности к данной категории препаратов. Вот почему применение ритуксимаба показано в лечении большого числа АРЗ, прежде лечившихся большими дозами ГК и МТ.

ПТ бетаметазоном проведена у 40 больных РА с системными проявлениями и имевшим II-III степень активности. В качестве групп сравнения была выбраны группы больных РА с системными проявлениями, получившими ПТ дексаметазоном и метилпреднизолоном.



Примечание: * - достоверность с здоровыми; ** – достоверность до и после дечения.

Рис.5. Динамика иммунологических показателей больных РА при лечении ритуксимабом.

При этом было отмечено, что ПТ бетаметазоном практически не влияет на уровень глюкозы крови, а по своей противовоспалительной эффективности не уступает традиционной ПТ метил- преднизолоном и дексаметазоном. Использование ритуксимаба, а также ПТ бетаметазоном (как и ПТ другими ГКС) восстанавливает чувствительность к ГКС.

В ходе исследования нами разработан алгоритм лечения персонализированной терапии АРЗ с учетом чувствительности к ГК и МТ (рис.6).

Алгоритм лечения аутоиммунных ревматических заболеваний

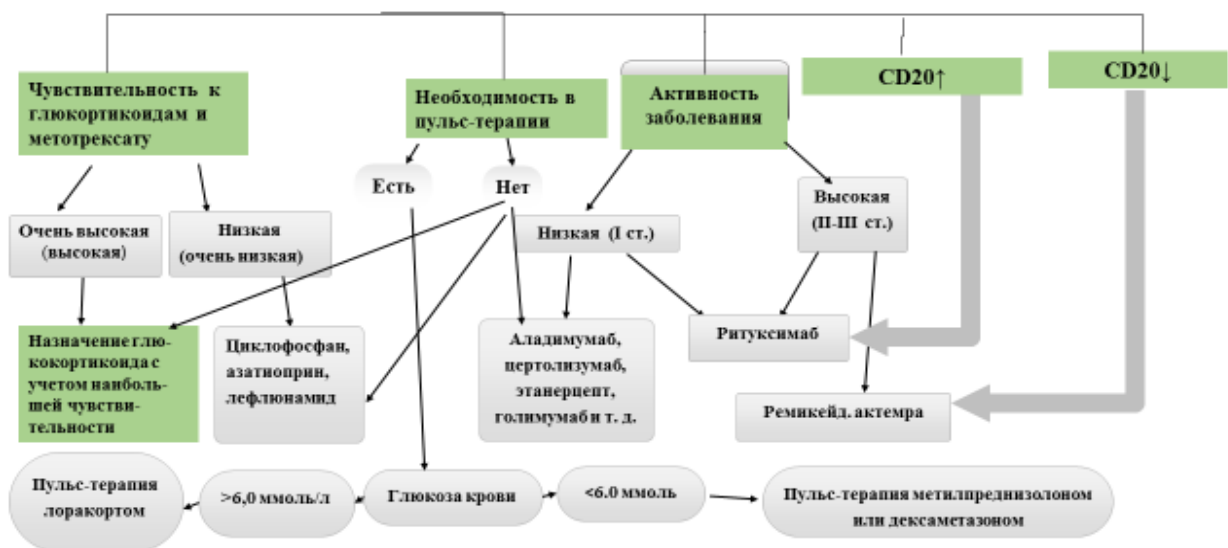


Рис.6. Алгоритм лечения аутоиммунных ревматических заболеваний.

С помощью данного алгоритма удалось оптимизировать и персонализировать лечение АРЗ с учетом индивидуальной чувствительности к ГК и МТ, степени активности заболевания, иммунологических показателей (В-лимфоциты). Это позволяет сократить период обострения, увеличить время наступления ремиссии, снизить риск развития осложнений и побочных эффектов и как следствие – уменьшить расходы на лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработана эффективная методика определения одномоментного определения чувствительности к ГК и МТ в периферической крови и синовиальной жидкости у больных АРЗ.

2. У больных АРЗ в крови отмечается неодинаковая степень чувствительности к ГК и МТ, зависящая от заболевания, причем при РА в зависимости от пола, серологического варианта и стадии заболевания.

3. В СЖ больных РА выявляется неодинаковая чувствительность к ГК и МТ, зависящая от серологического варианта и стадии заболевания.

4. В крови больных РА выявляются во всех случаях различия уровней CD3%, CD4%, CD8%, CD16%, CD20% у очень высоко (высоко) и очень низко (низко) чувствительными, а также в некоторых случаях различия в уровнях CD23%, CD25%, CD45% и CD95%, зависящие от степени чувствительности к виду ГК и МТ.

5. В СЖ больных РА обнаруживаются различия уровней CD3%, CD4%, CD16%, CD20%, CD23%, CD25% и CD95%, зависящие от степени чувствительности к конкретному ГК и МТ.

6. При одинаковой степени чувствительности в крови больных РА обнаруживаются изменения иммунологических показателей в зависимости от вида ГК и МТ.

7. Сопоставление частоты встречаемости по характеру чувствительности к ГК и МТ в крови и СЖ при РА показывает, что у одних препаратов выше системная, а у других - локальная чувствительность.

8. Ритуксимаб снижает одни и повышает другие иммунологические показатели крови, улучшает и восстанавливает чувствительность к ГК и МТ при РА.

9. Лоракорт эффективен при лечении АРЗ, особенно в виде ПТ и наличии сопутствующего сахарного диабета, ожирения и резистентности к другим ГК.

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

INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS

KIREEV VADIM VLADIMIROVICH

**MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF GLUCOCORTICOID AND
IMMUNOSUPPRESSANT RESISTANCE IN PATIENTS WITH
AUTOIMMUNE DISEASES AND METHODS OF OVERCOMING IT**

14.00.36 –Allergy and immunology

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

TASHKENT – 2025

The theme of the Doctor of Science (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for No. B2021.1.DSc/Tib527.

Doctor of Science (DSc) dissertation has been done at the Institute of Immunology and human genomics.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the website of the Scientific Council (www.immunology.uz) and the Information and Educational Portal "ZiyoNET" (www.ziynet.uz).

Scientific consultant: **Suyarov Akram Amirkulovich,**
Doctor of Medical Sciences

Official opponents: **Urazmetova Maisa Dmitrievna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Rizamuchamedova Mashhura Zahirovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Tashkentbaeva Eleonora Nigmanovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Tashkent pediatric medical institute**

The dissertation defense will take place "_____" _____ 2025 G. in the "_____" hour. at the meeting of the Scientific Council DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of Human Immunology and Genomics (Address: 74 Ya. Gulyamov str., Tashkent, 100060.Tel./fax: 99871-207-08-30, e-mail: immunologiya@qip.ru).

With dissertation is available at the Information Resource Center of the Institute of Immunology and Human Genomics (registered as no.____), (Address: 74 Ya Gulyamov str., Tashkent, 100060.Tel./fax: 99871-207-08-30).

Abstract of the dissertation sent out "_____" _____ 2025 a year. (register of the mailing protocol no. _____ from _____ 2025 year).

T.U. Aripova
Chairman of the Scientific Council for awarding
Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences,
Professor, academician

Kh.M.Khatamov
Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding
Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences (DSc)

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

The aim of the study: to determine the nature of glucocorticoid resistance and immunosuppressant resistance in patients with autoimmune diseases and to improve treatment methods.

The object of the study: 250 patients with autoimmune rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis SS).

Scientific novelty of the study is as follows

for the first time it was substantiated that among patients with very high sensitivity in RA, dexamethasone was used, in SLE – betamethasone, dexamethasone, prednisolone and triamcinolone, in system sclerosis – betamethasone, and among patients with very low sensitivity – methylprednisolone in RA, methotrexate in SLE, methylprednisolone in system sclerosis;

for the first time it was established that among women, betamethasone took first place in terms of very high sensitivity, and methylprednisolone took last place; in terms of very low sensitivity, methylprednisolone took first place, and betamethasone, dexamethasone and triamcinolone took last place;

It was proven for the first time that immunological changes in peripheral blood in patients with RA depend on the nature of sensitivity to glucocorticoids and methotrexate, as well as differences in immunological changes with the same sensitivity depending on glucocorticoid and methotrexate;

for the first time, in patients with seronegative RA, very high sensitivity was found in the first place to betamethasone and in the last place to methylprednisolone, while very low sensitivity was in the leading place to methylprednisolone, and in the last place to dexamethasone, with the seropositive variant, dexamethasone and triamcinolone turned out to be very highly sensitive, methylprednisolone took the last place, and with very low sensitivity, methylprednisolone turned out to be the most sensitive, dexamethasone and triamcinolone took the last place;

It was first established in patients with RA at an early stage that the most common drugs among patients with very high sensitivity to GK and MT are triamcinolone and betamethasone, whereas at a late stage the most common drug is dexamethasone, followed by betamethasone and, finally, triamcinolone, among patients with very low sensitivity at an early stage. Methotrexate takes the place, and methylprednisolone takes the place.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained, which make it possible to reveal the immunological mechanisms of the development of glucocorticoid resistance and methotrexate resistance and the possibility of overcoming this phenomenon:

the first scientific novelty: for the first time, it was proved that dexamethasone was used among patients with very high sensitivity in RA, betamethasone, dexamethasone, prednisone and triamcinolone were used in SLE, betamethasone was used in SLE, betamethasone was used in SLE, and among patients with very low sensitivity, methylprednisolone was used in RA, methotrexate in SLE, methylprednisolone in SLE, and methodological recommendations were developed «Pulse therapy with loracort in the treatment of autoimmune diseases» and «Rituximab in the treatment of autoimmune diseases» (approved by the Ministry of Public Health No. 8h-r/1134 dated 10/17/2022 and No. 8h-r/1148 dated 10/17/2022).

This proposal was put into practice at the City Clinical Hospital No. 3 in Tashkent by Order No. 4 of 04.10. 2024 and the Republican Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation by Order No. 54/k dated 09/25/2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Public Health No.09/68 dated 11/26/2024); *social efficiency*: implementation of scientific results the introduction of scientific results into clinical practice allows the selection of glucocorticoid drugs, taking into account the greatest sensitivity, optimizing treatment tactics, reducing the development of complications, improving the quality of medical care, reducing disability and improving quality of life; *economical efficiency*: the introduction of scientific results into the practical activities of the City Clinical Hospital No. 3 in Tashkent and the Republican Scientific and Practical Medical Center therapy and medical rehabilitation, that is, the use of pulse therapy with loracort and rituximab in the treatment of autoimmune diseases has reduced the average length of hospital stay of each patient to 3 days, which has saved up to 360,000 soums of costs per patient; *conclusion*: the simultaneous determination of sensitivity to methylprednisolone, betamethasone, hydrocortisone, dexamethasone prednisone, methotrexate in the treatment of autoimmune diseases;

The second scientific novelty: it was established for the first time that betamethasone took the first place among women in terms of very high sensitivity, and methylprednisolone took the last place, and methylprednisolone took the first place in terms of very low sensitivity, and betamethasone, dexamethasone, and triamcinolone took the last place, and guidelines were developed «Pulse therapy with loracort in the treatment of autoimmune diseases» and «Rituximab in the treatment of autoimmune diseases» (approved by the Ministry of Public Health No. 8h-r/1134 dated 17.10.2022 and No. 8h-r/1148 dated 17.10.2022). This proposal was put into practice at the City Clinical Hospital No. 3 in Tashkent by Order No. 4 dated 04.10.2024 and the Republican scientific and practical medical center for therapy and medical rehabilitation by Order No. 54/k dated 09/25/2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Public Health No.09/68 dated 11/26/2024); *social efficiency*: the introduction of scientific results into clinical practice will allow the selection of glucocorticoid drugs, taking into account the greatest sensitivity, optimize treatment tactics, reduce the development of complications, improve the quality of medical care, reduce disability, improve quality of life; *economical efficiency*: the introduction of scientific results into the practical activities of the City Clinical Hospital No. 3 in Tashkent and the Republican Scientific and the practical medical center for therapy and medical rehabilitation, that is, the use of pulse therapy with loracort and rituximab in the treatment of autoimmune diseases has reduced the average length of hospital stay for each patient to 3 days, which has saved up to 360,000 soums of costs per patient; *conclusion*: it is justified that betamethasone ranks first among women in terms of the level of very high sensitivity, and methylprednisolone is the last; methylprednisolone takes the first place.

The third scientific novelty: for the first time, it was proved that when analyzing very high and very low sensitivity to GK and MT in RA by gender, it was proved that dexamethasone and triamcinolone are in the first place among men

in terms of very high sensitivity, hydrocortisone and methotrexate are in the last place, while methylprednisolone is in the first place in terms of very low sensitivity. At the last stage, dexamethasone, methodological recommendations «Pulse therapy with loracort in the treatment of autoimmune diseases» and «Rituximab in the treatment of autoimmune diseases» have been developed (approved by the Ministry of Public Health No. 8h-r/1134 dated 10/17/2022 and No. 8h-r/1148 dated 10/17/2022). This proposal has been implemented in practice in City Clinical Hospital No. 3 in Tashkent by Order No. 4 dated 04.10.2024 and the Republican scientific and practical medical center for therapy and medical rehabilitation by Order No.54/k dated 25.09.2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Public Health No. 09/68 dated 26.11.2024); *social efficiency*: the introduction of scientific results into clinical practice will allow the selection of glucocorticoid drugs, taking into account the greatest sensitivity, optimize treatment tactics, reduce the development of complications, improve the quality of medical care, reduce disability, improve quality of life; *economical efficiency*: the introduction of scientific results into the practical activities of the City Clinical Hospital No. 3 in Tashkent and the Republican Scientific and Practical the Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, that is, the use of pulse therapy with loracort and rituximab in the treatment of autoimmune diseases has reduced the average length of hospital stay for each patient to 3 days, which has saved up to 360,000 soums of costs per patient; *conclusion*: justified by the analysis of very high and very low sensitivity to GK and MT in RA by gender was found to be very high in frequency among men.

The fourth scientific novelty: for the first time, it was revealed in patients with seronegative RA that very high sensitivity was in the first place to betamethasone and in the last place to methylprednisolone, while very low sensitivity was in the first place to methylprednisolone and dexamethasone, in the last place to dexamethasone, in the seropositive variant dexamethasone and triamcinolone were very highly sensitive, last place was taken by methylprednisolone, and with very low sensitivity, methylprednisolone turned out to be the most sensitive, dexamethasone and triamcinolone took the last place, methodological recommendations «Pulse therapy with loracort in the treatment of autoimmune diseases» and «Rituximab in the treatment of autoimmune diseases» were developed (approved by the Ministry of Public Health No. 8h-r/1134 dated 10/17/2022 and No. 8h-r/1148 dated 17.10.2022). This proposal was put into practice at the City Clinical Hospital No. 3 in Tashkent by Order No. 4 dated 04.10.2024 and Republican Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation by Order No. 54/k dated 09/25/2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Public Health No.09/68 dated 11/26/2024); *social efficiency*: the introduction of scientific results into clinical practice will allow the selection of glucocorticoid drugs taking into account the greatest sensitivity, optimize treatment tactics, reduce the development of complications, to improve the quality of medical care, reduce disability, improve the quality of life; *economical efficiency*: the introduction of scientific results into

the practical activities of the Tashkent City Clinical Hospital No. 3 and the Republican Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, that is, the use of pulse therapy with loracort and rituximab in the treatment of autoimmune diseases has reduced the average length of stay each patient stays in the hospital for up to 3 days, which saves up to 360 000 cost per patient; *conclusion*: treatment is justified when very high and very low sensitivity is detected in patients with seronegative and seropositive variants of rheumatoid arthritis;

The fifth scientific novelty was first established in patients with RA at an early stage. The most common drugs among patients with very high sensitivity to GK and MT are triamcinolone and betamethasone, whereas at a late stage the most common drug is dexamethasone, followed by betamethasone and, finally, triamcinolone, among patients with very low sensitivity to methotrexate takes the first place at an early stage, and methylprednisolone at a late stage, methodological recommendations have been developed «Pulse therapy with loracort in the treatment of autoimmune diseases» and «Rituximab in the treatment of autoimmune diseases» (approved by the Ministry of Public Health No. 8h-r/1134 dated 10/17/2022 and No. 8h-r/1148 dated 10/17/2022). This proposal was put into practice at the City Clinical Hospital No. 3 in Tashkent by Order No. 4 dated 04.10.2024 and the Republican Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation by Order No. 54/k dated 25.09.2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Public Health No.09/68 dated 26.11.2024); *social efficiency*: the introduction of scientific results into clinical practice will allow the selection of glucocorticoid drugs, taking into account the greatest sensitivity, optimize treatment tactics, reduce the development of complications, improve the quality of medical care, reduce disability, improve quality of life; *economical efficiency*: the introduction of scientific results into the practical activities of the City Clinical Hospital No. 3 in Tashkent and the Republican Scientific and the practical medical center for therapy and medical rehabilitation, that is, the use of pulse therapy with loracort and rituximab in the treatment of autoimmune diseases has reduced the average length of hospital stay for each patient to 3 days, which saves up to 360,000 soums of costs per patient; *conclusion*: it is justified in patients with early-stage RA by the most common drugs among patients with very high sensitivity to GK and MT are triamcinolone and and betamethasone, whereas in the late stage of RA, dexamethasone is the most common drug, followed by betamethasone and, finally, triamcinolone, in patients with very low sensitivity, methotrexate comes first at an early stage, and methylprednisolone at a late stage.

The volume and structure of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 6 chapters, summary, conclusions, practical recommendations and a list of literature. The volume of the dissertation is 226 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Арипова Т.У., Киреев В.В., Суяров А.А., Хатамов Х.М., Усманбекова Х.Т. In vitro glyukokortikoidlarga sezuvchanligini aniqlash usuli (Способ определения чувствительности к глюкокортикоидам in vitro). // Патент на полезную модель №FAP 02182 от 26.12.2022.
2. Киреев В.В. Хатамов Х.М. Глюкокортикоидорезистентность: состояние проблемы. // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент. - 2016. - №4. – С. 50-53. (14.00.00; №3).
3. Киреев В.В., Хатамов Х.М. Нерешенные проблемы глюкокортикоидорезистентности. // Терапевтический вестник Узбекистана. - 2017.- №1. - С.141 -144. (14.00.00; №7).
4. Киреев В.В., Хатамов Х.М., Суяров А.А. Течение системной красной волчанки у больных г. Ташкента. // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2018. - №1. - С. 23-25. (14.00.00; №3)
5. Киреев В.В., Суяров А.А. Глюкокортикоидорезистентность при ревматических заболеваниях. // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2018. - №4. - С.70-72. (14.00.00; №3)
6. Киреев В.В. Пульс-терапия ревматоидного артрита бетаметазоном. //Журнал теоретической и клинической медицины. - 2019. - №1.- С. 31-33. (14.00.00; №3)
7. Киреев В.В., Суяров А.А. Дифференцированные варианты пульс-терапии в лечении ревматических заболеваний. // Журнал теоретической и клинической медицины Ташкент. - 2019. - №4.- С. 36-39. (14.00.00; №3)
8. Киреев В.В., Суяров А.А., Усманбекова Х.Т. Опыт применения ритуксимаба в лечении ревматоидного артрита. // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2019. - №6. - С.30-33. (14.00.00; №3)
9. Kireev V.V., Suyarov A.A., Aripova T.A., Usmanbekova H.T. The question of hormone resistance in rheumatoid arthritis. //JCR. - 2020; - 7(4): - P. 1700-1702 doi: 10. 31838/jcr.07.04.278.
10. Киреев В.В., Суяров А.А., Зиядуллаев Ш.Х. К вопросу гормонорезистентности при ревматоидном артрите. // Известия ГГТУ Медицина • Фармация Научно-практический журнал. - 2020. - №4. Мат. VII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации». 27 ноября 2020 года С.196-200.
11. Киреев В.В., Суяров А.А., Арипова Т.У. Муталов Б. Характеристика гормонорезистентности при системной красной волчанке. // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2021. - №1. - С.37-39. (14.00.00; №3)
12. Киреев В.В., Зиядуллаев Ш.Х., Арипова Т.У., Суяров А.А. Метотрексат в лечении аутоиммунных ревматических заболеваний. // Журнал

теоретической и клинической медицины. – 2021. - №2. - С. 48-54. (14.00.00; №3)

13. Киреев В.В., Суяров А.А., Арипова Т.У., Усманбекова Х.Т. Гендерные различия в чувствительности к глюкокортикоидам у больных ревматоидным артритом. // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2021. - №4. - С. 51-54. (14.00.00; №3)

14. Киреев В.В., Суяров А.А., Арипова Т.У., Усманбекова Х.Т. Глюкокортикоидорезистентность при системной склеродермии // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2021. - №4. - С. 54-56. (14.00.00; №3)

15. Киреев В.В., Суяров А.А., Арипова Т.У., Усманбекова Х.Т. Study of sensivity in synovial fluid in patients with rheumatoid arthritis. // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2021. - №4. - С. 63-65. (14.00.00; №3)

16. Киреев В.В., Суяров А.А., Арипова Т.У., Сафаров А.Э., Хатамов Х.М. Эффективность и безопасность пульс-терапии лоракортом в лечении ревматоидного артрита и системной красной волчанки. // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2022. - №1. - С. 54-57. (14.00.00; №3)

17. Киреев В.В., Суяров А.А., Хатамов Х.М. Характеристика иммунологических показателей в зависимости от характера чувствительности к преднизолону у больных ревматоидным артритом. // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2023. - №6. - С. 27-31. (14.00.00; №3)

18. Киреев В.В., Суяров А.А., Хатамов Х.М. Состояние иммунологических показателей в зависимости от характера чувствительности к преднизолону у больных ревматоидным артритом. // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2024. - №1. - С. 39-44. (14.00.00; №3)

19. Киреев В.В., Суяров А.А., Хатамов Х.М. Современное состояние проблемы глюкокортикоидорезистентности: теория и практика (обзор). // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2024. - №2. - С.19-25. (14.00.00; №3)

20. Киреев В.В., Суяров А.А., Хатамов Х.М. Характер чувствительности к глюкокортикоидам синовиальной жидкости при ревматоидном артрите. // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2024. - №4. - С. 63-66. (14.00.00; №3).

II бўлим (II часть; II part)

1. Киреев В.В. Определение чувствительности к метотрексату у больных ревматическими заболеваниями. // Терапевтический вестник Узбекистана. - 2017. - №3. - С. 128.

2. Киреев В.В., Усманбекова Х.Т., Суяров А.А. Определение чувствительности к глюкокортикоидным гормонам в синовиальной жидкости у больных ревматоидным артритом. // Мат. IV съезда Евразийской ассоциации терапевтов совместно с Респ. научно-практ. конф. терапевтов Узбекистана. Ташкент. - 2018. - С. 24-25.

3. Киреев В.В., Суяров А.А. Использование ритуксимаба в лечении ревматических заболеваний. // Тез. Междунар. форума терапевтов «Инновационные методы диагностики и лечения в практике терапевта» г. Ташкент 13-14 ноября 2018 г. Терапевтический вестник Узбекистана. -2018- № 3. - С.104.

4. Киреев В.В. Опыт применения пульс-терапии бетаметазоном (лоракортом) в лечении ревматических заболеваний. // Тез. Междунар. форума терапевтов. «Инновационные методы диагностики и лечения в практике терапевта» г. Ташкент. 13-14 ноября 2018 г. Терапевтический вестник Узбекистана. – 2018. - № 3. - С. 104-105.

5. Арипова Т.У., Киреев В.В., Суяров А.А. Влияние ритуксимаба на некоторые иммунологические и клинико-лабораторные показатели при ревматоидном артрите. // Тез. юбил. Респ. научно-практ. конф. «Инновационные подходы к диагностике и лечению в практике терапевтических заболеваний» г.Ташкент 1-2 мая 2019 г. Терапевтический вестник Узбекистана. – 2019. - №2. - С.93.

6. Киреев В.В. Суяров А.А Дифференцированные варианты пульс-терапии в лечении аутоиммунных ревматических заболеваний // Тез. юбил. Респ. научно-практ. конф. «Инновационные подходы к диагностике и лечению в практике терапевтических заболеваний» г. Ташкент 1-2 мая 2019 г. Терапевтический вестник Узбекистана. – 2019. - №2. - С.98.

7. Киреев В.В. Ритуксимаб - инновационный подход в терапии ревматоидного артрита. Ліки – люди нісучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. // Мат. IV Міжнар. науково-практ. конф. 2020. -Т.1. - С. 243-247.

8. Киреев В.В., Усманбекова Х.Т Ритуксимаб в лечении ревматоидного артрита. Ліки – люди нісучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Мат. IV Міжнар. наук.-практ. конф. 2020.-Т.2.-С.299-300.

9. Киреев В.В., Усманбекова Х.Т. Изучение гормонорезистентности при системной красной волчанке. // Ліки – люди нісучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Мат. IV Міжнар. наук.-практ. конф. 2020. -Т.2. - С. 301-302.

10. Киреев В.В., Суяров А.А., Арипова Т.У., Зиядуллаев Ш.Х., Усманбекова Х.Т. Чувствительность к глюкокортикоидным гормонам при серологических вариантах больных ревматоидным артритом. // Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности дистанционного обучения. Междунар. онлайн конф. 1 мая 2020 года, Самарканд. Мат. конф. - 2020. - С. 262-264.

11. Киреев В.В., Зиядуллаев Ш.Х., Суяров А.А., Исмаилов Ж.А., Усманбекова Х.Т. Различия в чувствительности к глюкокортикоидным гормонам при серологических вариантах больных ревматоидным артритом. // Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности дистанционного обучения. Междунар. онлайн конф. 1 мая 2020 года. - Самарканд. Мат. конф. 2020. - С. 265-266.

12. Киреев В.В., Арипова Т.У., Суяров А.А. Характер распределения чувствительности к глюкокортикоидам при ревматоидном артрите. // Абу Али

Ибн Сино: инсон саломатлик ва экология халқаро илмий амалий видео конференция 11 ноябр 2020. Сборник. - 2020. - С. 246-247.

13. Киреев В.В., Усманбекова Х.Т., Суяров А.А. Определение чувствительности к глюкокортикоидным гормонам в синовиальной жидкости у больных ревматоидным артритом. // Терапевтический вестник Узбекистана. -2020. -№3.- С. 134.

14. Киреев В.В., Суяров А.А., Усманбекова Х.Т. Влияние ритуксимаба на гематологические показатели при ревматоидном артрите. //Терапевтический вестник Узбекистана. - 2020. - №3.- С. 134-135.

15. Киреев В.В., Арипова Т.У., Суяров А.А., Усманбекова Х.Т. Характеристика глюкокортикоидочувствительности у больных поздней стадией ревматоидного артрита. // Сб. науч. тр. Междунар. конф. «Наука и инновации». Ташкент. - 26 ноября 2020 г. - С. 319-321.

16. Киреев В.В., Суяров А.А., Арипова Т.У., Усманбекова Х.Т. Особенности гормоночувствительности пациентов ранней стадией серопозитивного варианта ревматоидного артрита. // Сб. науч. тр. Междунар. конф. «Наука и инновации» Ташкент. - 26 ноября. 2020 г. - С. 322-325.

17. Киреев В.В., Суяров А.А., Арипова Т.У., Усманбекова Х.Т. Метотрексат-резистентность при ревматоидном артрите. //Сб. Междунар. научн. конф. молодых учёных «Наука и инновации». - Ташкент. - 2021. - С. 168-169.

18. Киреев В.В., Суяров А.А., Арипова Т.У., Усманбекова Х.Т. Особенности характера чувствительности к глюкокортикоидам больных ревматоидным артритом в зависимости от стадии заболевания. // Мат. междунар. научно-практ. конф. «Теоретические и прикладные проблемы современной науки и образования» Т.1 (Курск, 24 мая 2021г.). - Курск. – 2021. - С. 159-164.

19. Киреев В.В., Суяров А.А., Арипова Т.У., Усманбекова Х.Т. Гендерные различия чувствительности к метотрексату у больных ревматоидным артритом. // Сб. Междунар. науч. конф. молодых учёных «Наука и инновации». - Ташкент. - 2021. - С. 170-171.

20. Киреев В.В., Суяров А.А., Хатамов Х.М., Усманбекова Х.Т. Влияние ритуксимаба на иммунологические показатели при ревматоидном артрите. Сб. тез. Междунар. форума терапевтов «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» 23–24 сентября 2022 года.- Ташкент. // Терапевтический вестник Узбекистана. - 2022. - №3. - С. 104.

21. Киреев В.В., Суяров А.А., Арипова Т.У. Характеристика глюкокортикоидочувствительности при ревматоидном артрите. Сб. тез. Междунар. форума терапевтов «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» 23–24 сентября 2022 года. Ташкент. // Терапевтический вестник Узбекистана. - 2022. - №3. - С. 105.

22. Киреев В.В. Особенности глюкокортикоидорезистентности при системной склеродермии. // Сб. науч. труд. Междунар. научн. конф. молодых ученых «Наука и инновации» 20 октября 2022 г. МИР РУз. - Центр передовых технологий. - Ташкент. - «Калеон пресс». - 2022. - С. 85-87.

23. Суяров А.А, Киреев В.В., Хатамов Х.М. Различия характера чувствительности к глюкокортикоидам и метотрексату в зависимости от серологического варианта ревматоидного артрита в синовиальной жидкости. // Терапевтический вестник Узбекистана. - 2024. - №4. - С.77.

24. Суяров А.А, Киреев В.В., Хатамов Х.М. Различия характера чувствительности к глюкокортикоидам и метотрексату синовиальной жидкости в зависимости от стадии ревматоидного артрита. // Терапевтический вестник Узбекистана. - 2024. - №4. - С. 78.

25. Киреев В.В., Арипова Т.У., Суяров А.А. Пульс-терапия лоракортом в лечении аутоиммунных заболеваний. Методические рекомендации. - Ташкент. - «Top image media». - 2022. - 20 с.

26. Киреев В.В., Арипова Т.У., Суяров А.А. Ритуксимаб в лечении аутоиммунных заболеваний. Методические рекомендации. - Ташкент. - «Top image media». - 2022. - 24 с.