

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

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ТОХИРОВА НОЗИГУЛ САЙФУЛЛАЕВНА

**АЁЛЛАРДА ОСТЕОАРТРОЗДА ИММУН-ЯЛИҒЛАНИШ
ҲОЛАТИНИ ТАШХИСИГА ИННОВАЦИОН ЁНДАШУВ**

14.00.36 - Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ-2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of the Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Тохирова Нозигул Сайфуллоевна

Аёлларда остеоартрозда иммун-яллиғланиш
ҳолатини ташхисига инновацион ёндашув..... 3

Тохирова Нозигул Сайфуллоевна

Инновационный подход к диагностике
иммуновоспалительного статуса при остеоартрозе у женщин..... 31

Tokhirova Nozigul Sayfullaevna

An innovative approach to the diagnosis of
immuno-inflammatory status in osteoarthritis in women..... 59

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 65

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

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ТОХИРОВА НОЗИГУЛ САЙФУЛЛАЕВНА

**АЁЛЛАРДА ОСТЕОАРТРОЗДА ИММУН-ЯЛИҒЛАНИШ
ҲОЛАТИНИ ТАШХИСИГА ИННОВАЦИОН ЁНДАШУВ**

14.00.36 - Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ-2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.1.PhD/Tib2585 рақам билан рўйхатга олинган.

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар: **Ганиева Шахзода Шавкат кизи**
тиббиёт фанлари доктори (DSc), дотцент

Расмий оппонентлар: **Тригулова Раиса Хусайновна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор
ХХ
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

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

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

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда таянч-ҳаракат тизими касалликлари ва уларнинг оқибатлари муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. Касаллик узоқ кечиши, беморлар ҳаёт сифатининг пасайиши ва оғир оқибатлари, даволаш ва реабилитация учун юқори харажатлар, вақтинчалик ва доимий ногиронликнинг юқорилиги билан фарқланади. Баъзи муаллифлар берган маълумотларга кўра, «...дунёда аҳолининг 10-12% остеоартроздан азият чекмоқда. Барча ортопедик касалликларнинг 55% ни остеоартрозлар ташкил этмоқда»¹. Аёлларда остеоартрозларни оғир кечиши ва оқибатларининг кўплиги ўз навбатида, уни эрта ташхислаш ва даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида таянч-ҳаракат тизими касалликлари натижасида юзага келадиган асоратлар, жумладан остеоартрозларни эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада остеоартрозлар этиопатогенезининг хусусиятларини аниқлаш, остеоартрозларда бўғимларнинг дегенератив-дистрофик ўзгаришларининг келиб чиқиши ва ривожланиш хавфи омилларини аниқлаш, беморларда иммун-яллиғланиш ҳолати маркерлари миқдорини аниқлаш, клиника шароитида аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам самарадорлиги ва сифатини ошириш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир қаторда остеоартрозлар асоратларни эрта ташхислаш ҳамда керакли даволаш тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан таянч-ҳаракат тизими касалликлари ва уларнинг салбий оқибатларга олиб келадиган омилларни аниқлаш, эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти та устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасиниянги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса, таянч-ҳаракат тизими касалликларини ташхислаш, ривожланишига таъсир қилувчи омилларнинг янги жиҳатларини аниқлаш ва даволашнинг юқори самарали замонавий усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

¹ Matveev R.P., Bragina S.V. Ortoped shifokori pozitsiyasidan tizza bo'g'imlarining osteoartriti muammosining dolzarbligi (adabiyot sharhi) // Sankt-Peterburg universitetining xabarnomasi. Dori. 2021 yil. 4-son. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnost-problemy-osteoartroza-kolennogo-sustava-s-pozitsii-vracha-ortopeda-obzor-literatury>.

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

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

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Остеоартроз (ОА) таянч-ҳаракат тизимида таъсир қилувчи энг кенг тарқалган, тахминан 250 миллион киши касалланган, яллиғланиш касалликларидан бўлиб, бутун дунё бўйлаб ногиронликнинг асосий сабаби ҳисобланади, [Jarecki J, Potoczniak B, Dziedzic A 2023]. ОА муаммоси доимо шифокорлар ва тадқиқотчиларнинг эътиборини тортиб келган. ОА ни ўрганиш бошланганидан бери касалликнинг патогенези ҳақидаги билим сезиларли эволюцияни бошдан кечирди. Бундан ташқари, касалликнинг иммунологик ва генетик жиҳатлари, шунингдек, оғриқни шакллантиришда нейроген механизмларнинг иштироки ҳақида маълумот пайдо бўлди. Бир қатор тадқиқотлар шуни кўрсатадики, кўплаб генларнинг полиморфизми ОА ривожланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин [Spector TD, MacGregor AJ. 2019; Mabuchi A, Ikeda T, Fukuda A, et al. 2021; Valdes AM, 2018].

Ревматик касалликлар орасида ОА етакчи ўринни эгаллайди. Умуман олганда, унинг клиник белгилари дунё аҳолисининг 10-20% дан кўпроғида кузатилади, асосан ўрта ва кекса ёшдаги одамларда, овқатланиш бузилиши, метаболик касалликлар, ирсий мойиллик каби хавф омилларининг умумий баҳоланиши буларнинг барчаси бошқа умумий нозологиялар билан боғлиқлиги ҳақида далолат беради [Анциферова Е.Ю., Страхова Н.В., Котова Ю.А., Красноруцкая О.Н. 2019]. Замонавий тушунчаларга кўра, ОА яллиғланиш касаллиги деб ҳисобланади, унинг ривожланишида яллиғланишга қарши медиаторларининг кенг доираси муҳим рол ўйнайди [Orlowsky EW, Kraus VB. 2018; Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. 2019; Liu-Bryan R, Terkeltaub R 2019.]. Аммо, цитокинлар бу касалликнинг ривожланиши учун ҳам муҳим бўлиши мумкин, шунингдек, унинг фенотипик вариантларидаги фарқларни белгилаши аниқланган. Замонавий тушунчаларга кўра, ОА ёшга боғлиқ, гормонал, генетик ва атроф-муҳит

омилларининг ўзаро таъсири натижасидир [Lanyon P, Muir K, Doherty S, Doherty M. 2020; Das SK, Farooqi A. 2018].

Бундай муҳим нуқталардан бири субхондрал суяқдир. Сўнгги ўн йилликларда ўтказилган кўплаб тадқиқотлар шуни кўрсатдики, субхондрал остеоосклерознинг ривожланиши ва остеофитларнинг шаклланиши кўпинча бўғим тоғайларига ва бўғим бўшлиғининг торайишидан олдин содир бўлади [Li J, Sarosi I, Yan XQ, et al. 2020]. Постменопауза давридаги аёлларда ривожланган ОА патофизиологиясида иммун тизими муҳим аҳамиятга эга. Эстроген етишмовчилиги остеоκластогенезни рағбатлантирадиган интерлейкин 1 (IL1), IL6 ва ўсма некрози омили (TNF-α) каби яллиғланишга қарши цитокинлар ишлаб чиқаришнинг тизимли ва маҳаллий ошишига олиб келади. IL1β ва интерлейкин 1 рецепторлари антагонисти (IL1Ra) генларининг полиморфизмлари постменопауза давридаги аёлларда суяқлар минерал зичлигининг ўзгариши билан боғлиқ [Ralston SH, de Crombrughe B. 2021].

Суяқ резорбциясининг кучайиши билан бир вақтда суяқ шаклланиши секинлашади - остеобластлар пролиферациясининг пасайиши ва уларнинг функционал фаоллиги, эҳтимол инсулинга ўхшаш ўсиш омили-1 (IGF-1) ва трансформацияловчи ўсиш омили (TGF-β) нинг пасайиши билан боғлиқ. [Tardif G, Hum D, Pelletier JP, et al. 2019]. Умуман олганда, ОАда субхондрал суяқларни ремоделяциясининг ҳам анаболик, ҳам катаболик компонентлари кўпайиши ва ҳар қандай жараённинг устунлиги касалликнинг босқичи билан белгиланади. Шундай қилиб, ОА нинг дастлабки босқичларида суяқ тўқималарининг метаболизмининг кучайиши кузатилади, бу резорбция жараёнларининг суяқ ҳосил бўлиш жараёнларидан устунлиги билан намоён бўлади [Фазлова И.Х., Усанова А.А., Гуранова Н.Н., Радайкина О.Г., Косынкина Д.Д. 2020].

Бироқ, адабиётларда ОА ни эрта ташхислаш усуллари ва жинсни ҳисобга олган ҳолда ОА билан оғриган беморларда иммунологик кўрсаткичлар динамикасини ўрганиш бўйича жуда кам маълумотлар мавжуд, бу эса кейинги илмий тадқиқотларни талаб қилади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №05.2022 PhD 159-сонли « COVID-19 дан кейинги даврда Бухоро воҳаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи патологик ҳолатларни эрта аниқлаш, ташхислаш ҳамда янги даволаш профилактика усуллари ишлаб чиқиш (2022-2026 йй.)» амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади аёлларда остеоартрозда иммун-яллиғланиш ҳолатини ташхисига инновацион ёндашувни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

остеоартрознинг хавф омиллари таркибини аниқлаш;

остеоартроз бўлган аёлларда цитокин ва ўсиш омиллари (IL-17A, VEGF-A, IGF-1 ва TGF-b2) миқдорини аниқлаш;

остеоартроз билан касалланган аёлларда суякнинг минерал зичлиги, кальций алмашинуви кўрсаткичлари ва тоғай тўқима ремодуляцияси маркерларини аниқлаш;

остеоартроз билан касалланган аёлларда иммун-яллиғланиш кўрсаткичлари ва тоғай тўқима ремодуляцияси маркерлари орасидаги боғлиқликни аниқлаш;

аёлларда остеоартрознинг эрта ташхислаш мезонларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 1184 нафар беморларнинг касаллик тарихининг ретроспектив таҳлили ҳамда 2019-2021 йилларда Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази ревматология бўлимида тизза бўғими остеоартрози билан даволанган 19 ёшдан 74 ёшгача бўлган 105 нафар аёллар ва 30 нафар амалий соғлом аёллар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бемор ва соғломлар вена қони ва қон зардоби иммунологик ва биокимёвий тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, функционал, рентгенологик, иммунологик, биокимёвий ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор остеоартрознинг ривожланишига эркакларда суяк ва бўғимлар жароҳати, ясситовонлик / қомат бузилиши сабаб бўлса, аёлларда асосий хавф омили ирсий мойиллик, пременопауза ва климактерик давр, ортиқча вазн/семизлик, кўп ҳомиладорлик ва туғиш (учтадан ортиқ) сабаб бўлиши аниқланган;

илк бор аёлларда остеоартрознинг оғирлик даражасидан қатъий назар витамин D миқдорининг статистик ишонарли танқислиги сабабли кальций метаболизмининг дисбаланси 1-гуруҳдаги беморларда қон зардобидаги кальцийнинг камайиши, 2-гуруҳдаги беморларда эса компенсатор гиперкальциемия, кекса ёшдаги аёлларда остопения ва кучли остеопороз аниқланган;

илк бор аёлларда остеоартрознинг оғирлик даражасидан қатъий назар ИЛ-17А, TGF-β2, IGF-1 миқдорларининг ишонарли даражада ортиши фонида олигомер матриксилли тоғай оксиди (COMP) ва I тип коллагеннинг N-терминал телопептиди (NTX-I) миқдори кўрсаткичларининг ортиши аниқланган;

илк бор аёлларда ёшига боғлиқ тизза бўғимлари ремодуляциясини ташхислашнинг самарадор мезонлари сифатида - химоя омиллари (эстрадиол, IGF-1 ва 25(OH) D3), зарарланиш омиллари (ИЛ-17А, COMP тоғайлар деструкцияси маркерлари) ва субхондрал суяк резорбцияси маркерлари (NTX-I) миқдорларини аниқлаш исботланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

остеоартрознинг оғирлиги ва аёлларнинг ёшидан қатъий назар қон зардобида кальций метаболизми кўрсаткичлари (кальций, 25(OH) D3) ва ИЛ-17А миқдорини аниқлаш тавсия этилган;

остеоартрознинг шаклланиши ва прогрессиясини аниқлаш учун ҳайз цикли сақланиб қолган аёлларда эстрадиол даражасини аниқлаш тавсия этилган;

турли ёшдаги аёлларда остеоартроз ривожланишининг иммунологик маркерлари сифатида IL-17A, IGF-1, VEGF-A ва TGF- β 2 миқдорини аниқлаш исботланган;

гонартроз бўлган аёлларда тоғай олигомер пептиди (COMP) ва коллаген терминал телопептиди (NTX-I) суяк-бўғим ремоделяцияси маркерларини сифатида аниқлаш асосланган.

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, функционал, рентгенологик, иммунологик, биокимёвий 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 аёлларда остеоартрозда иммун-яллиғланиш ҳолатини ташхисига инновацион ёндашувни ишлаб чиқиш аёлларда остеоартрознинг оғирлик даражасидан қатъий назар витамин D миқдорининг танқислиги сабабли кальций метаболизмининг дисбаланси беморларда қон зардобидаги кальцийнинг камайиши, 2-гуруҳдаги беморларда эса компенсатор гиперкальциемия, кекса ёшдаги аёлларда остопения ва кучли остеопороз аниқланганлиги, IL-17A, TGF- β 2, IGF-1 миқдорларининг ишонарли даражада ортиши фонида олигомер матриксилли тоғай оксиди (COMP) ва I тип коллагеннинг N-терминал телопептиди (NTX-I) миқдори кўрсаткичларининг ортиши аниқланганлиги ва аёлларда ёшига боғлиқ тизза бўғимлари ремодуляциясини ташхислашнинг самарадор мезонлари сифатида - ҳимоя омиллари (эстрадиол, IGF-1 ва 25(OH) D3), зарарланиш омиллари (IL-17A, COMP тоғайлар деструкцияси маркерлари) ва субхондрал суяк резорбцияси маркерлари (NTX-I) миқдорларини аниқлаш исботланганлиги касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти остеоартрознинг оғирлиги ва аёлларнинг ёшидан қатъий назар қон зардобида кальций метаболизми кўрсаткичлари (кальций, 25(OH) D3) ва IL-17A миқдорини аниқлаш тавсия этилганлиги, остеоартрознинг шаклланиши ва прогрессиясини аниқлаш учун ҳайз цикли сақланиб қолган аёлларда эстрадиол даражасини аниқлаш тавсия этилганлиги, остеоартроз ривожланишининг иммунологик маркерлари сифатида IL-17A, IGF-1, VEGF-A ва TGF- β 2 миқдорини аниқлаш исботланганлиги ва гонартроз бўлган аёлларда тоғай олигомер пептиди (COMP) ва коллаген терминал телопептиди (NTX-I) суяк-бўғим

ремодуляцияси маркерларини сифатида аниқлаш асосланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Аёлларда остеоартрозда иммун-яллиғланиш ҳолатини ташҳисига инновацион ёндашувни ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилиги: илк бор остеоартрознинг ривожланишига эркакларда суяк ва бўғимлар жароҳати, ясситовонлик / қомат бузилиши сабаб бўлса, аёлларда асосий хавф омили ирсий мойиллик, пременопауза ва климактерик давр, ортиқча вазн/семизлик, кўп ҳомиладорлик ва туғиш (учтадан ортиқ) сабаб бўлиши аниқланганлиги бўйича «Аёлларда остеоартрознинг иммуно-яллиғланиш ҳолатини баҳолашнинг янги усули» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Бухоро давлат тиббиёт институти экспертлар кенгашининг 2023-йил 4-декабрдаги № 23-м/154-сон хулосаси билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Навоий вилояти ногиронлиги бўлган шахсларни реабилитация қилиш ва протезлаш маркази бўйича 16.09.2024 йилдаги 53-сонли И/Ч ва Қашқадарё вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 16.09.2024 йилдаги 136-сонли И/Ч буйруғлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 10-декабрдаги 10/62-сонли маълумотномаси);

ијтимоий самарадорлиги: олинган натижалар аёлларда остеоартрозни ўз вақтида аниқлаш, клиник-иммунологик ташҳислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, стационарда даволаниш муддатини қисқартириш ва ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Навоий вилояти ногиронлиги бўлган шахсларни реабилитация қилиш ва протезлаш маркази ва Қашқадарё вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази амалий фаолиятларига жорий этилиши аёлларда остеоартрознинг иммуно-яллиғланиш ҳолатини баҳолашнинг янги усулини қўллаш клиник-иммунологик хусусиятлари аниқлаш ва даволаш усулларини қўллаш хар бир беморга нисбатан 17642000 сум иқтисодий самарадорлик бериши асосланган. *Хулоса:* остеоартрознинг ривожланишига эркакларда суяк ва бўғимлар жароҳати, ясситовонлик / қомат бузилиши сабаб бўлса, аёлларда асосий хавф омили ирсий мойиллик, пременопауза ва климактерик давр, ортиқча вазн/семизлик, кўп ҳомиладорлик ва туғиш (учтадан ортиқ) сабаб бўлиши асосланган.

иккинчи илмий янгилиги: илк бор аёлларда остеоартрознинг оғирлик даражасидан қатъий назар витамин D миқдорининг статистик ишонарли танқислиги сабабли кальций метаболизмининг дисбаланси 1-гуруҳдаги беморларда қон зардобидаги кальцийнинг камайиши, 2-гуруҳдаги беморларда эса компенсатор гиперкальциемия, кекса ёшдаги аёлларда остопения ва кучли остеопороз аниқланганлиги бўйича «Аёлларда остеоартрознинг иммуно-яллиғланиш ҳолатини баҳолашнинг янги усули» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Бухоро давлат тиббиёт институти экспертлар кенгашининг 2023-йил 4-декабрдаги № 23-м/154-сон хулосаси билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Навоий вилояти ногиронлиги бўлган

шахсларни реабилитация қилиш ва протезлаш маркази бўйича 16.09.2024 йилдаги 53-сонли И/Ч ва Қашқадарё вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 16.09.2024 йилдаги 136-сонли И/Ч буйруғлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 10-декабрдаги 10/62-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: олинган натижалар аёлларда остеоартрозни ўз вақтида аниқлаш, клиник-иммунологик ташҳислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, стационарда даволаниш муддатини қисқартириш ва ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Навоий вилояти ногиронлиги бўлган шахсларни реабилитация қилиш ва протезлаш маркази ва Қашқадарё вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази амалий фаолиятларига жорий этилиши аёлларда остеоартрознинг иммуно-яллиғланиш ҳолатини баҳолашнинг янги усулини қўллаш клиник-иммунологик хусусиятлари аниқлаш ва даволаш усуларини қўллаш хар бир беморга нисбатан 17642000 сум иқтисодий самарадорлик бериши асосланган. *Хулоса*: аёлларда остеоартрознинг оғирлик даражасидан қатъий назар витамин D миқдорининг танқислиги сабабли кальций метаболизмининг дисбаланси 1-гуруҳдаги беморларда қон зардобдаги кальцийнинг камайиши, 2-гуруҳдаги беморларда эса компенсатор гиперкальциемия, кекса ёшдаги аёлларда остопения ва кучли остеопороз ташхиси асосланган.

учинчи илмий янгилиги: илк бор аёлларда остеоартрознинг оғирлик даражасидан қатъий назар ИЛ-17А, TGF-β2, IGF-1 миқдорларининг ишонарли даражада ортиши фонида олигомер матриксини тоғай оқсилли (COMP) ва I тип коллагеннинг N-терминал телопептиди (NTX-I) миқдори кўрсаткичларининг ортиши аниқланганлиги бўйича «Аёлларда остеоартрознинг иммуно-яллиғланиш ҳолатини баҳолашнинг янги усули» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Бухоро давлат тиббиёт институти экспертлар кенгашининг 2023-йил 4-декабрдаги № 23-м/154-сон хулосаси билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Навоий вилояти ногиронлиги бўлган шахсларни реабилитация қилиш ва протезлаш маркази бўйича 16.09.2024 йилдаги 53-сонли И/Ч ва Қашқадарё вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 16.09.2024 йилдаги 136-сонли И/Ч буйруғлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 10-декабрдаги 10/62-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: олинган натижалар аёлларда остеоартрозни ўз вақтида аниқлаш, клиник-иммунологик ташҳислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, стационарда даволаниш муддатини қисқартириш ва ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Навоий вилояти ногиронлиги бўлган шахсларни реабилитация қилиш ва протезлаш маркази ва Қашқадарё вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази амалий фаолиятларига жорий этилиши аёлларда остеоартрознинг иммуно-яллиғланиш ҳолатини баҳолашнинг янги усулини

қўллаш клиник-иммунологик хусусиятлари аниқлаш ва даволаш усулларини қўллаш хар бир беморга нисбатан 17642000 сум иқтисодий самарадорлик бериши асосланган. *Хулоса:* аёлларда остеоартрознинг оғирлик даражасидан қатъий назар ИЛ-17А, TGF-β2, IGF-1 миқдорларининг ортиши фонида олигомер матриксилли тоғай оқсили (COMP) ва I тип коллагеннинг N-терминал телопептиди (NTX-I) миқдори кўрсаткичларининг ортиши асосланган.

тўртинчи илмий янгилиги: илк бор аёлларда ёшига боғлиқ тизза бўғимлари ремодуляциясини ташхислашнинг самарадор мезонлари сифатида - химоя омиллари (эстрадиол, IGF-1 ва 25(OH) D3), зарарланиш омиллари (IL-17A, COMP тоғайлар деструкцияси маркерлари) ва субхондрал суяк резорбцияси маркерлари (NTX-I) миқдорларини аниқлаш исботланганлиги бўйича «Аёлларда остеоартрознинг иммуно-яллиғланиш ҳолатини баҳолашнинг янги усули» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Бухоро давлат тиббиёт институти экспертлар кенгашининг 2023-йил 4-декабрдаги № 23-м/154-сон хулосаси билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Навоий вилояти ногиронлиги бўлган шахсларни реабилитация қилиш ва протезлаш маркази бўйича 16.09.2024 йилдаги 53-сонли И/Ч ва Қашқадарё вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 16.09.2024 йилдаги 136-сонли И/Ч буйруғлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 10-декабрдаги 10/62-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* олинган натижалар аёлларда остеоартрози ўз вақтида аниқлаш, клиник-иммунологик ташхислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, стационарда даволаниш муддатини қисқартириш ва ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Навоий вилояти ногиронлиги бўлган шахсларни реабилитация қилиш ва протезлаш маркази ва Қашқадарё вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази амалий фаолиятларига жорий этилиши аёлларда остеоартрознинг иммуно-яллиғланиш ҳолатини баҳолашнинг янги усулини қўллаш клиник-иммунологик хусусиятлари аниқлаш ва даволаш усулларини қўллаш хар бир беморга нисбатан 17642000 сум иқтисодий самарадорлик бериши асосланган. *Хулоса:* аёлларда ёшига боғлиқ тизза бўғимлари ремодуляциясини ташхислашнинг самарадор мезонлари сифатида - химоя омиллари (эстрадиол, IGF-1 ва 25(OH) D3), зарарланиш омиллари (IL-17A, COMP тоғайлар деструкцияси маркерлари) ва субхондрал суяк резорбцияси маркерлари (NTX-I) миқдорларини аниқлаш асосланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 4 та, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола,

жумладан, 6 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 112 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати, мақсади ва вазифалари асосланган, ўрганилган объект ва предмети тавсифланган. Мазкур тадқиқотларнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг илмий ва амалий натижалари баён этилган. Тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши ҳақида маълумотлар келтирилган, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши ҳақида маълумотлар баён қилинган.

Диссертациянинг **«Остеоартрознинг этиопатогенези ва диагностикаси ҳақидаги замонавий ғоялар»** деб номланган биринчи бобида замонавий маҳаллий ва хорижий адабиётлар таҳлили, шу жумладан аёлларда остеоартрознинг этиологияси ва патогенези бўйича янги маълумотларнинг муҳокамаси келтирилган. Остеоартроз шаклланишидаги янги иммунологик алоқалар таҳлил қилинган, касалликнинг клиник хусусиятлари, диагностика усуллари, даволаш ва асоратлари бўйича замонавий тадқиқотлар таҳлил қилинган бўлиб, суяк-бўғим тизими ремоделяциясининг иммунологик белгилари сифатида цитокинлар ва ўсиш омилларининг диагностик аҳамияти тавсифланган. Кейинги тадқиқотларни талаб қиладиган мунозарали масалалар келтирилган.

Диссертациянинг **«Остеоартроз бўлган беморларнинг клиник материали ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий тавсифи берилган ва махсус тадқиқот усуллари тавсифланган. Ишнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ, уч ёш тоифасидаги 135 нафар аёллар: 19 ёшдан 44 ёшгача бўлган, 45-59 ёшли ўрта ёш ва 60-74 ёшли кекса кишилар тадқиқотга жалб этилган. Ҳар бир гуруҳ учун ўртача ёш $39,6 \pm 0,88$ йил, $54,8 \pm 0,92$ йил ва $71,5 \pm 1,23$ йил бўлган.

Тадқиқотга киритиш мезонлари клиник ва рентгенологик жиҳатдан тасдиқланган тизза бўғими остеоартрози ташхиси билан 19 ёшдан 74 ёшгача бўлган бемор аёллар. Тадқиқот гуруҳларидаги беморлар жинси, ОА учун хавф омилларининг мавжудлиги бўйича репрезентатив бўлган. Аёлларда ОА касаллигининг табиатини таҳлил қилиш касалликнинг ўртача давомийлигини аниқлашга имкон берган, бу ўртача $5,8 \pm 0,5$ йил (2 йилдан 9 йилгача) ташкил этган.

Тадқиқот гуруҳларини тақсимлаш. Назорат гуруҳи остеоартроз (ОА) бўлмаган 30 нафар нисбатан соғлом аёллардан иборат эди. Асосий гуруҳ 105 нафар I, II ва III даражали ОА билан касалланган бемор аёллар: ОА оғирлик даражаси бўйича (105) бемор аёллар 3 гуруҳга бўлинган:

1-гуруҳ - I -даражали ОА бўлган 35 нафар бемор;

2-гурух - II -даражали ОА бўлган 35 нафар бемор;

3-гурух - III -даражали ОА бўлган 35 нафар бемор.

Барча беморлар ОА ташхиси билан Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази (БВКТМ) ревматология бўлимига ётқизилган. Беморларда ОА ташхиси Европа антиревматик ассоциациясининг (EULAR) 2018 йилдаги клиник классификацияси ва Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) мезонлари бўйича тасдиқланган (ОА рентгенологик босқичлари Келлгрэн ва Лоуренс томонидан тасдиқланган ва таклиф қилинган (1957), ЖССТ томонидан тасдиқланган (1961).

Тадқиқотлар Хелсинки декларациясига (1964) мувофиқ амалга оширилган.

Барча беморларда стандарт текширувдан ташқари (тизза бўғимларининг рентгенографияси, ЭКГ, ички органларнинг ультратовуш текшируви, умумий қон ва сийдик таҳлили, биокимёвий қон таҳлили, коагулограмма) касалхонага ётқизилганидан кейин 48 соат ичида цитокин ва ўсиш омилларининг (IL-17A, VEGF-A, TGF- β , IGF-1) концентрацияси, аниқланган. Иммунологик текширишлар Ўзбекистон Фанлар Академияси Иммунология ва инсон геномикаси институти Репродуктив иммунология лабораториясида бажарилган.

Яллиғланиш маркерлари (прокальцитонин, С реактив оксил, антистрептолизин О), қонда Д витамини, қоннинг минерал таркиби (зардобдаги кальций, магний, темир) ва сийдикдаги (кальций, фосфор) таҳлил қилинган, шунингдек, тизза бўғимларининг ултраторушли остеоденситометрияси ва МСКТ Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказида (БВКТМ) ўтказилган.

Суяк бўғим ремоделяцияси маркерлари NTX-I ва COMP текширишлари “Endomed” МЧЖда ўтказилган.

Тизза ОА белгиларидаги ўзгаришларни баҳолаш ревматизмга қарши Европа лигасининг (EULAR) тавсиялари ва артрологик ҳолатни баҳолаш стандартларига мувофиқ амалга оширилган: визуал аналог шкалада (ВАШ) оғриқ даражаси баҳоланган, тизза бўғими остеоартроз оғриғини баҳолаш индекси (WOMAC) бўйича сўровнома ўтказилган.

Тадқиқот давомида олинган маълумотлар Microsoft Office Excel дастурлар ва SPSS (Statistica 12.0) тўплами, шу жумладан статистик ишлаш учун ички ўрнатилган функциялар ёрдамида Windows 10 шахсий компьютерида статистик ишланган. Олинган натижаларни статистик таҳлил қилиш вариацион статистика усулларидадан фойдаланган ҳолда амалга оширилган. Ўртача фарқларнинг ишончилиги Стъюдент мезони (t) асосида тақсимотнинг нормаллигини ва умумий дисперсияларнинг тенглигини текширишда хато эҳтимолини (P) ва (F Фишер мезони), корреляцион таҳлил Пирсон усули (r) ёрдамида амалга оширилган ва Чеддок шкаласи (2015) бўйича баҳоланган.

Беморларнинг оғирлик даражаси бўйича ёш тақсимоти 19-44 ёшдаги аёлларда 1-даражали ОА устунлигини кўрсатган, 45 ва ундан катта ёшдаги

аёлларда 2 ва 3-даражали ОА оғирлиги ҳолатларининг кўпайиши аниқланган (1-жадвал).

1-жадвал

Беморларни остеоартрознинг оғирлигига кўра тақсимооти

Беморларнинг ёши	1-даража		2-даража		3-даража		Жами	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
19-44	30	28.6	5	4.7	-	-	35	33.3
45-59	5	4.7	24	22.9	7	6.6	35	33.3
60-74	-	-	6	5.7	28	26.7	35	33.3
Жами	35	33.3	35	33.3	35	33.3	105	100

Ретроспектив таҳлил асосида 1184 нафар БВКТТМда (2019, 2020 ва 2021 йиллар) остеоартроз ташхиси билан даволанган беморлар касаллик тарихи ўрганилган. Бўғим шикастланиши локализациясига қараб тақсимлаганда, тизза бўғимининг ОА (гонартроз) 632 (53,4%), сон-чанок бўғимининг ОА (коксартроз) 476 (40,2%), елка бўғимининг ОА 46 (3,9%) аниқланган бўлиб, оёқ панжаси бош бармоғи артрози 30 (2,5%) ни ташкил этган (1-расм).



1-расм. Беморларни артроз локализацияси бўйича тақсимооти (%)

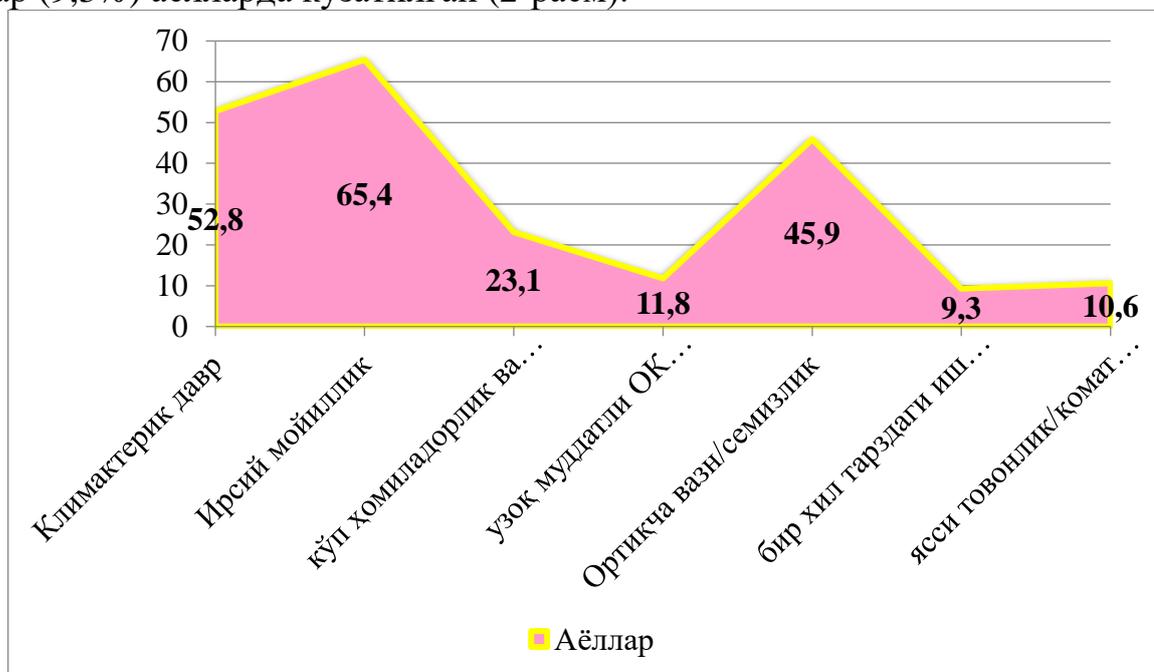
Бинобарин, 2021-йилда ОА бўйича энг кўп мурожаатлар (41,8%) қайд этилган, бу ҳолат аксарият тадқиқотларга таянганда, коронавирус инфекцияси, антикоагулянт ва антиагрегант дори воситалари билан даволашга боғлиқ бўлиб, патогенетик жиҳатдан медикаментоз остеопороз оқибатида кузатилган.

Диссертациянинг «**Аёлларда остеоартрознинг клиник ва биокимёвий кўрсаткичлари**» деб номланган учинчи бобида беморларда тизза бўғими ОАнинг ёш тоифаси ва касаллик босқичини инобатга олган ҳолда, клиник ва

биокимёвий кўрсаткичлар, хавф омиллари ва гонартрознинг клиник белгилари ўрганилган.

1184 нафар беморнинг касаллик тарихини ретроспектив таҳлил қилиш натижаларига кўра ОА ни шакллантирадиган хавф омиллари аниқланган ва бу таҳлил касалликнинг ҳам клиник, ҳам ижтимоий жиҳатларини ўрганиш имконини берган.

Аёлларда (n=985) ОА хавф омилларининг структураси патологик жараёнда иштирок этувчи иммун ва эндокрин тизимларнинг муҳим роли билан сезиларли даражада фарқланган. Шундай қилиб, аёлларда энг кўп учрайдиган хавф омилларидан ирсий мойиллик 644 нафар (65,4%), пременопауза ва менопауза 520 нафар (52,8%), ортиқча вазн/семизлик 452 нафар (45,9%), кўп ҳомиладорлик ва туғиш (3 тадан ортиқ) 228 нафар (23,1%) аёлларда аниқланган. Орал контрацептив дори воситаларидан узоқ муддат фойдаланиш (3 йилдан ортиқ) 116 нафар (11,8%), ясситовонлик / қомат бузилиши 104 (10,6%), статик турмуш тарзи, яъни профессионал равишда монотон иш тартиби (ўқитувчилар, бухгалтерлар, шифокорлар учун) 92 нафар (9,3%) аёлларда кузатилган (2-расм).



2-расм. Аёлларда ОА нинг хавф омиллари (%)

ОА билан оғриган беморларнинг ижтимоий хусусиятларини аниқлаш учун биз яшаш жойи, меҳнат қобилияти, касбий фаолият тури, касалликнинг давомийлиги, беморларнинг стационар даволаниш частотаси ва давомийлиги каби хусусиятларни ўргандик.

Беморларни бандлик ҳолати бўйича тақсимлашда иш билан банд бўлганларнинг устунлиги аниқланган, яъни, доимий иш жойига эга бўлганлар 488 нафар (41,2%), иккинчи ўринда вақтинча меҳнатга лаёқатсизлар 103 нафар (8,7%), ишсизлар 112 нафар (9,5%), меҳнат қобилиятини йўқотганлар (ногиронлиги бўлганлар) 153 (12,9%), нафақага чиққанлар 328 нафарни (27,7%) ташкил этган.

Шуни таъкидлаш жоизки, ёритилаётган масала ижтимоий аҳамиятга эга бўлиб, мамлакат меҳнат салоҳиятини сақлаш ва тиклаш борасида соғлиқни сақлаш соҳасининг энг муҳим ижтимоий-иқтисодий вазифасидир.

ОА билан касалланган 1054 нафар (89,0%) беморларда кузатилган коморбид касалликлар таркибида юрак-қон томир касалликлари, хусусан, артериал гипертензия (АГ) - 428 нафар (36,1%) ва юрак ишемик касаллиги (ЮИК) - 396 нафар (33,4%) беморларда учраган. Шунингдек, кўпчилик беморларда ошқозон-ичак касалликлари: ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги 102 нафарда (8,6%), сурункали панкреатит 255 нафарда (21,5%), сурункали холестистит ва ўт тош касаллиги (ЎТК) 352 нафарда (29,7%) аниқланган ва бу ҳолат ностероид яллиғланишга қарши дори воситаларини узоқ муддат қўллаш билан боғлиқ бўлган. Бошқа касалликлар орасида 2-тип қандли диабет 116 нафарда (9,8%), уролитиаз 89 нафарда (7,5%), ўпка сурункали обструктив касаллиги (ЎСОК) 75 нафарда (6,3%) учраган ва нисбатан камроқ тарқалган. Бундан ташқари, беморларнинг 64,1%да 2 ва ундан ортиқ сурункали касалликлар мавжудлиги тасдиқланган.

Беморларни яшаш жойлари бўйича тақсимланганда аксарият 810 нафар (68,4%) беморлар Бухоро вилоятининг асосан қишлоқ жойларда истиқомат қилиши, шаҳар аҳолиси (Бухоро ва Когон) эса 374 нафар (31,6%) ни ташкил этганлиги аниқланган.

Касаллик тарихидан олинган маълумотларни ретроспектив таҳлил қилиш жараёнида 827 нафар (69,8%) бемор медикаментоз, 74 нафар бемор (6,3%) инвазив даволаш усуллари (бўғим ичига инъекция, лаваж) билан, 283 нафар (23,9%) беморлар эса комбинацияланган даволаш (дори, физиотерапия) усуллари ёрдамида даволанаятганлиги аниқланган.

Бизнинг тадқиқотимизда ОА нинг клиник ва биокимёвий хусусиятлари 3 та асосий гуруҳга бўлинган 135 нафар ёш, ўрта ва кекса ёшдаги аёлларда проспектив тарзда ўрганилган: 1-гуруҳ - 1-даражали ОА 35 нафар бемор; 2-гуруҳ - 2-даражали ОА 35 нафар бемор, 3-гуруҳ - 3-даражали ОА билан 35 нафар бемор жалб этилган. Назорат гуруҳи остеоартроз (ОА) ташхиси бўлмаган 30 нафар аёллардан иборат бўлган.

Биобарин, бизнинг тадқиқотимизда текширилган аёлларда гонартрознинг 12 та энг кенг тарқалган белгилари аниқланган. Улар орасида фаоллик пайтида оғриқ ва бўғимларнинг об-ҳавога сезгирлиги ОА билан оғриган деярли барча 105 нафар (100%) аёлларда кузатилган ва бу иккала белги соғлом аёлларнинг 13,3%да ҳам кузатилган, бу ОА билан оғриган беморлар учун ушбу белгиларнинг аҳамияти паст эканлигини тасдиқлаган. Симптомларнинг пайдо бўлиш частотаси гонартрознинг оғирлик даражасида ҳам фарқ қилади, шунда 3-гуруҳдаги беморларда мушак аппарати атрофияси 82,9% да кузатилди, яъни 1-гуруҳга (8,6%) қараганда 10 марта тез учраши аниқланган.

Параклиник қон таҳлиллари аёлларда ОА оғирлигига қараб статистик жиҳатдан муҳим ўзгаришларни кўрсатган.

Аёлларда гемоглобин даражаси, ОА оғирлигидан қатъи назар, анемиянинг энгил даражаси чегарасида: 1, 2 ва 3-гуруҳдаги беморларда мос

равишда $-112,4 \pm 1,55$ г/л, $109,3 \pm 1,54$ г/л ва $107,5 \pm 1,46$ г/л га тенг бўлган. Шунингдек, барча кузатув гуруҳларидаги беморларда эритроцитлар сонининг сезиларли даражада камайиши кузатилган.

Аёлларда ОА оғирлик даражасидан қатъи назар, лимфоцитларнинг статистик жиҳатдан сезиларли даражада пасайиши аниқланган ($p < 0,05$).

Лейкоформулада 1 ва 3-кузатув гуруҳлари беморларида нисбий нейтрофилли лейкоцитоз ($p < 0,05$), 3-гуруҳдаги беморларда эса эозинофилия $5,8 \pm 0,31\%$, назорат гуруҳига ($1,6 \pm 0,13\%$) нисбатан ишончли ўзгаришлар кузатилган ($p < 0,05$).

Барча текширилган аёлларда тромбоцитлар сони $239,4 \pm 4,59 \times 10^9$ /л, $254,3 \pm 6,4 \times 10^9$ /л ва $248,6 \pm 4,92 \times 10^9$ /л нормал қийматларга мос равишда, назорат гуруҳига нисбатан $-228,5 \pm 4,8 \times 10^9$ /л кўплиги аниқланган.

ОА оғирлигидан қатъи назар, барча беморларда ЭЧТ ошганлиги ифодаланган ($p < 0,05$), шунда энг юқори кўрсаткичлар 1 ва 2-гуруҳларда кузатилган: $26,2 \pm 1,63$ мм / соат ва $23,1 \pm 1,58$ мм / соат, бу соғлом аёлларга нисбатан ($12,0 \pm 0,6$ мм/соат) ЭЧТнинг 2 маротаба тезлашганлиги ҳақида далолат беради (2-жадвал).

2-жадвал

Қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=30)	1-гуруҳ (n=35)	2-гуруҳ (n=35)	3-гуруҳ (n=35)
Глюкоза (ммоль/л)	$5,1 \pm 0,12$	$5,06 \pm 0,18^*$	$5,67 \pm 0,14^*$	$5,4 \pm 0,28^*$
АЛТ (ХБ/л)	$27,0 \pm 1,22$	$25,2 \pm 0,87$	$24,7 \pm 1,52$	$26,1 \pm 1,78^*$
АСТ (ХБ/л)	$24,5 \pm 1,05$	$25,4 \pm 1,25$	$23,3 \pm 1,16$	$24,9 \pm 1,35^*$
Умумий билирубин (мкмоль/л)	$16,9 \pm 0,62$	$9,82 \pm 0,56$	$9,47 \pm 0,66$	$10,1 \pm 0,71^{***}$
Умумий оксил (г/л)	$71,6 \pm 2,31$	$73,6 \pm 1,03$	$75,4 \pm 0,82^*$	$73,5 \pm 1,71^*$
Мочевина (ммоль/л)	$5,97 \pm 0,18$	$6,2 \pm 0,34$	$6,6 \pm 0,27^*$	$6,5 \pm 0,21^{**}$
Креатинин (мкмоль/л)	$55,4 \pm 3,64$	$77,7 \pm 2,88$	$73,0 \pm 2,71$	$79,3 \pm 2,26$
СРО (ХБ/л)	$1,30 \pm 0,01$	$12,4 \pm 0,53^*$	$8,9 \pm 0,81^{***}$	$7,93 \pm 0,27^{***}$
АСЛО (ХБ/л)	$107,7 \pm 3,05$	$162,7 \pm 5,74^*$	$185,9 \pm 2,48^*$	$203,4 \pm 7,23^*$

Изоҳ: *Қийматлар назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли ($p < 0,05 - 0,001$)

Биокимёвий таҳлил натижасида СРО кўрсаткичида қизиқарли тенденция кузатилган ва 1-гуруҳ беморларида $12,4 \pm 0,53$ ХБ/л га тенг бўлиб, назорат

қийматларидан ($1,30 \pm 0,01$ ХБ/л) 9,5 баравар юқори эканлиги аниқланган. Бу касалликнинг яқинда бошланганини ва бўғимларнинг реактив шикастланишини, ҳамда беморларнинг ёши ва иммунитет жавобининг етарли даражада кучли эканлиги билан боғлиқ. 2-даражали ОА бўлган 2-гуруҳ беморларда СРО кўрсаткичи $8,9 \pm 0,81$ ХБ/л га тенг бўлган ва назорат гуруҳидан 7 баравар юқори, аммо 1-гуруҳ билан солиштирганда парадоксал даражада паст эди. 3-гуруҳда эса СРО қиймати $7,93 \pm 0,27$ ХБ/л ни ташкил этган бўлиб, беморларнинг ёши кексалиги ва патологик жараённинг давомийлиги оқибатида организмнинг носпецифик иммун реакциясининг босқичма-босқич заифлашишини акс эттирган.

Коагулограмма кўрсаткичларини ўрганиш натижасида барча гуруҳлардаги аёлларда ОА оғирлигидан қатъи назар, фибриноген концентрациясининг назорат гуруҳига нисбатан $2,90 \pm 0,07$ г/л сезиларли ошиши аниқланган: $4,1 \pm 0,1$ г/л, $4,2 \pm 0,18$ г/л ва $3,83 \pm 0,05$ г/л. Шу билан бирга, қолган коагулограмма параметрлари референс қийматлар чегарасида эди.

Хорижий тадқиқотлар маълумотларини ҳисобга олган ҳолда, ОА билан касалланган беморларда D витамини (25(OH)D3) даражасини аниқлаш учун таҳлиллар ўтказилган. Шу билан бирга қон зардобиди кальций, магний ва темир, шунингдек сийдикда кальций ва фосфор концентрациялари аниқланган. Натижада, олинган таҳлиллар асосида аёлларда D витамини концентрациясининг ОА оғирлик даражасидан қатъи назар статистик аҳамиятли танқислиги кузатилган, $p < 0,01 - 0,001$ (3-жадвал). Шу билан бирга, кальций метаболизмнинг дисбаланси ва ўзига хос хусусияти, 1-гуруҳдаги беморларда зардобдаги кальций 1,4 баравар ($1,69 \pm 0,07$ ммоль/л гача, назорат кўрсаткичларига нисбатан – ($2,4 \pm 0,12$ ммоль/л) сезиларли даражада пасайиши аниқланган, 3-жадвал.

3-жадвал

ОАда қондаги биокимёвий кўрсаткичлар

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=30)	1-гуруҳ (n=35)	2-гуруҳ (n=35)	3-гуруҳ (n=35)
25(OH)D3(нг/мл)	$79,6 \pm 1,67$	$45,7 \pm 0,64^{***}$	$36,63 \pm 1,12^{***}$	$32,4 \pm 0,81^{**}$
Кальций (ммоль/л)	$2,4 \pm 0,12$	$1,69 \pm 0,07^{***}$	$2,8 \pm 0,06$	$1,95 \pm 0,04$
Магний (ммоль/л)	$1,1 \pm 0,03$	$2,07 \pm 0,06^*$	$2,2 \pm 0,05^{***}$	$1,98 \pm 0,08^{***}$
Темир (ммоль/л)	$14,4 \pm 0,45$	$14,8 \pm 0,2^{***}$	$18,6 \pm 0,57^*$	$37,9 \pm 0,84^{***}$

Изоҳ: *Қийматлар назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли ($p < 0,05 - 0,001$)

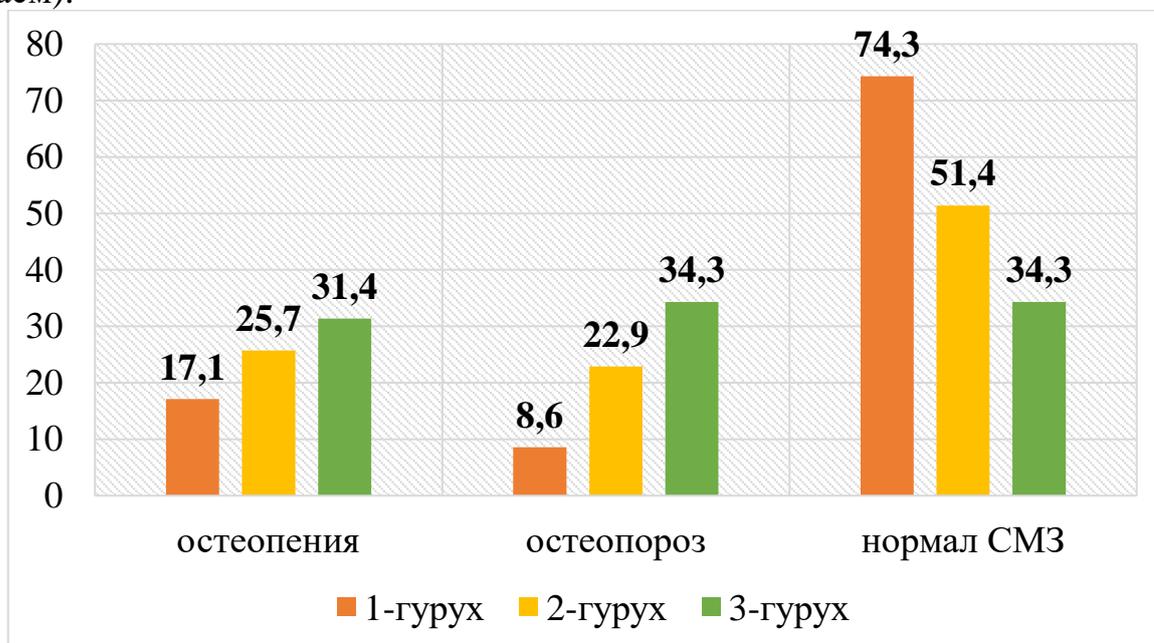
2-гуруҳ беморларида эса қонда кальций миқдорининг $2,8 \pm 0,06$ ммоль/л гача ошиш тенденцияси кузатилган, бу гипокальциемияни коррекция қилиш учун суяклардан қонга кальцийнинг интенсив ювилиши билан боғлиқ.

3-гурухда кальцийнинг $1,95 \pm 0,04$ ммоль/л бўлган, назорат гурухига ($2,4 \pm 0,12$ ммоль/л) нисбатан паст концентрацияси аниқланган, бу беморлар ёшига боғлиқ ҳолат сифатида изоҳланган.

Натижада, барча текширилган аёлларнинг денситометрия кўрсаткичлари 1-гурухда 6 нафар (17,1%), 2-гурухда 9 нафар (25,7%), 3 гурухда 11 нафар (31,4%) беморларда 1 SD дан 2,5 SD гача бўлиб, остеопения жараёни кузатилган. 1-гурухда 3 нафар (8,6%) аёлларда, 2-гурухда 8 нафар (22,9%) ва 3-гурухда 12 нафар (34,3%) беморларда остеопороз аниқланган (4-расм).

Шуни таъкидлаш жоизки, беморларда суяк синиши таъхисланмаган бўлсада, аммо II-III даражали ясситовонлик билан биргаликда II даражали сколиоз каби таянч-ҳаракат тизими касалликлари аниқланган.

Шундай қилиб, ультратовушли денситометр кўрсаткичлари 3-гурух аёлларининг 31,4 % остеопения мавжудлиги, 1 ва 2-гурух беморларида мос равишда 17,1% ва 25,7% ҳолатларда аниқланган. Остеопороз асосан 3-гурух аёлларида - 34,3% бўлиб 1 ва 2-гурух беморларига қараганда кўпроқ учраган (3-расм).



3-расм. Аёлларда ОАда суякларнинг минерал зичлигини баҳолаш (%)

Шунингдек, касал ва соғлом оёқ-қўллардаги остеопоретик зарарланишнинг оғирлиги турли хил бўлиб, ўзгаришлар кўпроқ даражада касал муччаларда намоён бўлган.

Тадқиқотда остеопорознинг скелет тизимининг бошқа касалликлари, масалан, II даражали сколиоз ва II даражали ясситовонлик билан бирга учрайдиган комбинацияси аниқланган.

Суяк минерал зичлигининг пасайиш омиллари ва метаболик касалликлар фонида остеоартикуляр тизимда дегенератив ўзгаришлар мавжудлиги орасидаги муносабатлар ушбу тоифадаги беморларда цитокин ҳолатини ўрганиш зарурлигини кўрсатади.

Диссертациянинг “Цитокин ҳолатини баҳолаш натижалари ва аёлларда остеоартроз асоратларининг иммунодиагностик мезонларини ишлаб чиқиш” деб номланган тўртинчи бобида қон зардобда остеоартрознинг ривожланишига ва прогрессиясига таъсир қилувчи цитокинлар ва ўсиш омиллари концентрациясининг натижалари келтирилган. Иммунологик таҳлиллар, суяк бўғим тизими ремоделяцияси маркерлари, ҳимоя ва зарарланиш омиллари, кўрсаткичларнинг корреляцион таҳлили ва диагностика мезонларини ишлаб чиқиш натижалари баён этилган. Бизнинг тадқиқотимизда ОА билан касалланган беморларнинг иммунитет ҳолатини ўрганиш учун информатив кўрсаткичлар танланган: суяк резорбцияси цитокини сифатида IL-17A, трансформацияловчи ўсиш омили TGF-β2, қон томир эндотелиал ўсиш омили (VEGF-A) ва инсулинга ўхшаш ўсиш омили IGF-1), ревматоид касалликларда умумий ва маҳаллий инфекциянинг ўзига хос белгиси сифатида прокальцитонин (PCT) концентрацияси ўрганилган.

ОА нинг оғирлик даражасидан қатъи назар, беморларда IL-17A даражасининг сезиларли ошиши аниқланган. Шу билан бирга, IL-17A даражасининг максимал ўсиши биринчи гуруҳдаги беморларда $116,36 \pm 10,38$ пг / мл бўлиб - назорат кўрсаткичларига ($5,20 \pm 0,77$ пг/мл) нисбатан 7,65 мартаба ошганлигини кўрсатган. 2 ва 3-гуруҳларда $73,61 \pm 3,30$ пг / мл ва $71,5 \pm 1,88$ пг / мл гача бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 4,8 ва 4,7 барабар юқори бўлган, $p < 0,001$, (4-жадвал).

4-жадвал

ОАда иммунологик кўрсаткичлар

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=30)	1-гуруҳ (n=35)	2-гуруҳ (n=35)	3-гуруҳ (n=35)
IL-17 A (пг/мл)	15,4±1,08	116,4±2,36**	75,1 ± 3,05***	71,4±2,29***
TGF-b2 (пг/мл)	33,4±1,85	167,2±2,42***	214,7±5,65***	228,1±4,79***
IGF-1 (пг/мл)	95,1±2,73	155,3±2,86*	194,1±3,00***	97,9±2,42
VEGF-A (пг/мл)	86,6±2,32	206,4±5,24*	232,8± 4,73***	197,1±4,54*
Прокальцитонин (нг/мл)	0,05±0,12	0,74±0,11*	1,08± 0,17*	0,2± 0,015

Изоҳ: *Қийматлар назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли ($p < 0,05 - 0,001$)

ОА бўлган беморларда касалликнинг оғирлигидан қатъи назар, барча беморларда қондаги TGF-β2 концентрациясининг ортиши аниқланган ($p < 0,001$). Шунда асосий гуруҳларнинг кўрсаткичларини таққослаганда, 3-гуруҳнинг натижаси ($228,4 \pm 4,5$ пг / мл) 1-гуруҳдан ($167,76 \pm 10,65$ пг / мл) 1,4 барабар юқори бўлган.

Шунинг учун, TGF- β 2 нинг кўпайиши ҳолатнинг оғирлигига мутаносиб эди ва бу ўсиш омилининг даражаси бўғим ва суяк тўқималарининг деструкциясини тахмин қилиш имконини беради. IGF-1 даражасини таҳлил қилганда 1-гуруҳ беморларида $155,5 \pm 9,94$ пг/мл ($p < 0,05$), 2-гуруҳ беморларида $194,19 \pm 5,41$ пг/мл гача ошган, назорат гуруҳида бу кўрсаткич - $99,91 \pm 0,31$ пг/мл га тенг бўлган ($p < 0,01$). Шу билан бирга, 3-гуруҳдаги беморларда IGF-1 кўрсаткичи $97,8 \pm 1,7$ пг / мл гача пасайиш тенденцияси билан назорат қийматлари даражасида эди.

Юқоридаги маълумотларни ҳисобга олган ҳолда, биз касалликнинг оғирлигига қараб, аёлларда ОАдаги VEGF-A концентрациясини ўргандик. Натижада, 2-гуруҳдаги беморларда максимал ўсиш 2,7 марта ($232,7 \pm 3,87$ пг / мл) аниқланган. Шу билан бирга, ОА нинг 1-даражали оғирлиги билан унинг ўсиши 2,4 мартага ($206,7 \pm 24,9$ пг / мл) ва касалликнинг максимал фаоллиги билан VEGF-A 2,3 марта ($197,1 \pm 13,5$ пг / мл), назоратга нисбатан - $86,49 \pm 1,94$ пг/мл ошган ($p < 0,05$)(4-жадвал).

Олинган натижа зарарланган соҳада нормал қон айланишини таъминлаш учун ангиогенезнинг фаоллашув жараёнини тасдиқлайди.

ОА билан оғриган аёлларда яллиғланишнинг биокимёвий медиаторларини ўрганиш патологик жараённинг фаоллик даражасига қараб PCT даражасининг ошишини кўрсатган.

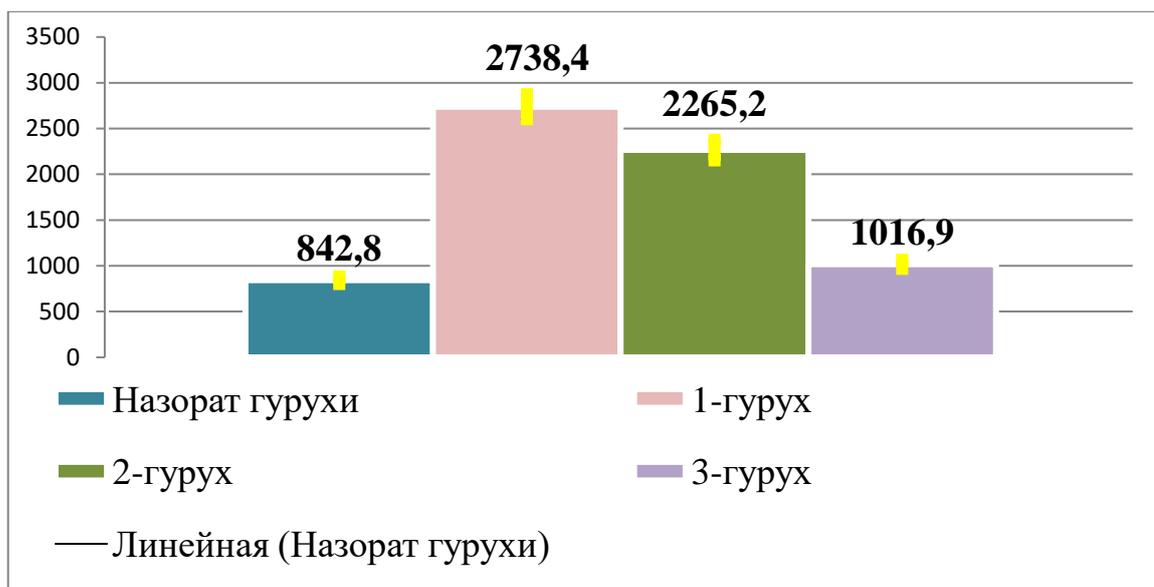
1 ва 2-даражали ОА бўлган беморларда PCT концентрацияси сезиларли даражада назоратга қарши - $0,05 \pm 0,1$ нг/мл юқори эди $0,74 \pm 0,11$ нг/мл ва $1,08 \pm 0,17$ нг/мл. 3-даражали ОА билан оғриган беморларда ўсиш прокальцитониннинг ошиши тенденцияси кузатилган $0,2 \pm 0,015$ нг/мл, бу аёлларда ОА бирга кечадиган сурункали яллиғланиш касалликларнинг таъсирини тасдиқлайди (4-жадвал).

Шундай қилиб, аёлларда ОА ривожланиш механизми қон томир эндотелиал дисфункцияси билан чамбарчас боғлиқ. Постменопауза давридаги аёлларда ОА оғирлик даражасидан қатъи назар, ОА ривожланиши хавфи юқори.

Дастлабки белгиларни аниқлаш учун биз ўрганган гонартроз бўлган аёлларда олигомер матрикс пептиди (COMP) ва коллаген N-терминал телопептиди (NTX-I) таҳлил қилинган.

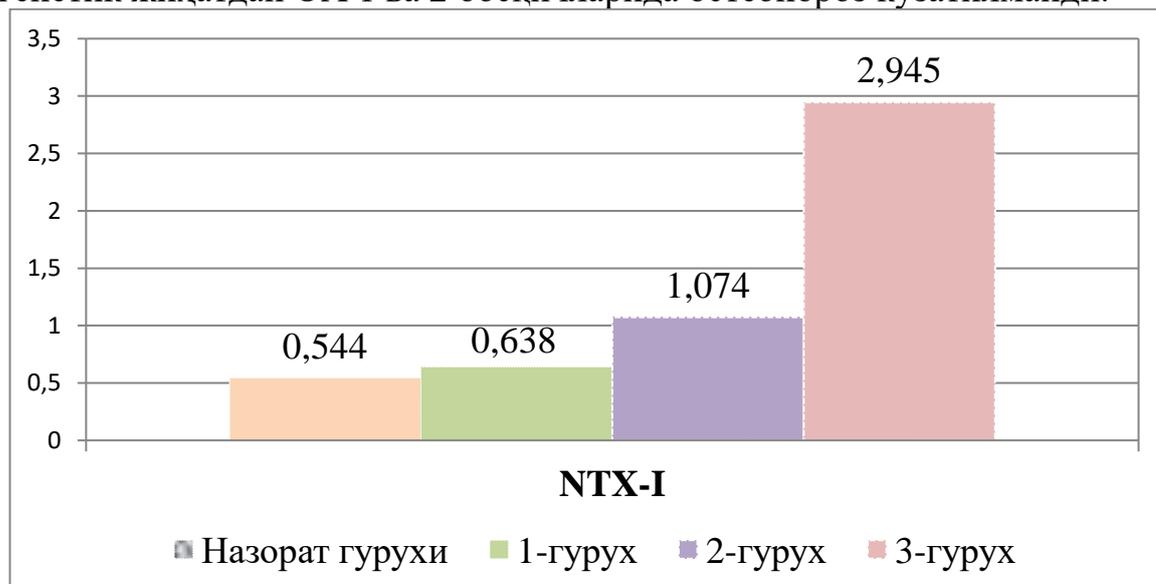
Барча гуруҳларда COMP концентрацияси статистик аҳамиятга эга бўлиб, назорат гуруҳининг кўрсаткичларидан сезиларли даражада ошиши, 1-гуруҳда натижа энг юқори бўлди. 1-гуруҳдаги аёлларда ($2738,4 \pm 14,5$ нг/мл) тизза ОА нинг дастлабки босқичида соғлом одамларнинг кўрсаткичлари ($842,8 \pm 6,33$ нг/мл) билан солиштирганда, COMP назорат гуруҳига нисбатан 3,25 баравар юқори бўлган, 3-гуруҳда ҳам 1,4 баравар ошганлиги аниқланган (4-расм). Шунини таъкидлаш жоизки, 3-гуруҳда COMP референс қийматига (≤ 2000 нг/мл) яқин бўлган ва 1 ва 2-гуруҳларда сезиларли даражада юқори қиймат ($2265,2 \pm 15,6$ нг/мл) кузатилган. Гонартроз шаклланишининг дастлабки босқичида, суяклардаги ўзгаришлар рентгенологик визуализацияда намоён бўлмаганлигини инобатга олиб, ОА эрта диагностика

белгиси сифатида COMP ва ИЛ 17Адан фойдаланиш мумкинлиги исботланган.



4-расм. ОАда олигомер матриксли тоғай оксили (COMP) концентрацияси (нг/мл)

NTX-I 2 тадқиқот гуруҳида ($1,074 \pm 0,08$ нг/мл) назорат гуруҳига ($0,544 \pm 0,07$ нг/мл) нисбатан 2 баравар, 3-гуруҳда ($2,945 \pm 0,05$ нг/мл) 5 баравар ошган (5-расм). NTX-I субхондрал суякнинг парчаланиши маҳсулоти бўлиб, суяк резорбциясининг белгиси ҳисобланади, ОА оғирлигини башорат қилишда энг информатив ва касалликнинг прогрессив ривожланишини кўрсатади. Шундай қилиб, касалликнинг дастлабки босқичларида ва гонартроз шаклланишидан олдин, у амалиётда информатив эмас, чунки патогенетик жиҳатдан ОА 1 ва 2 босқичларида остеопороз кузатилмайди.

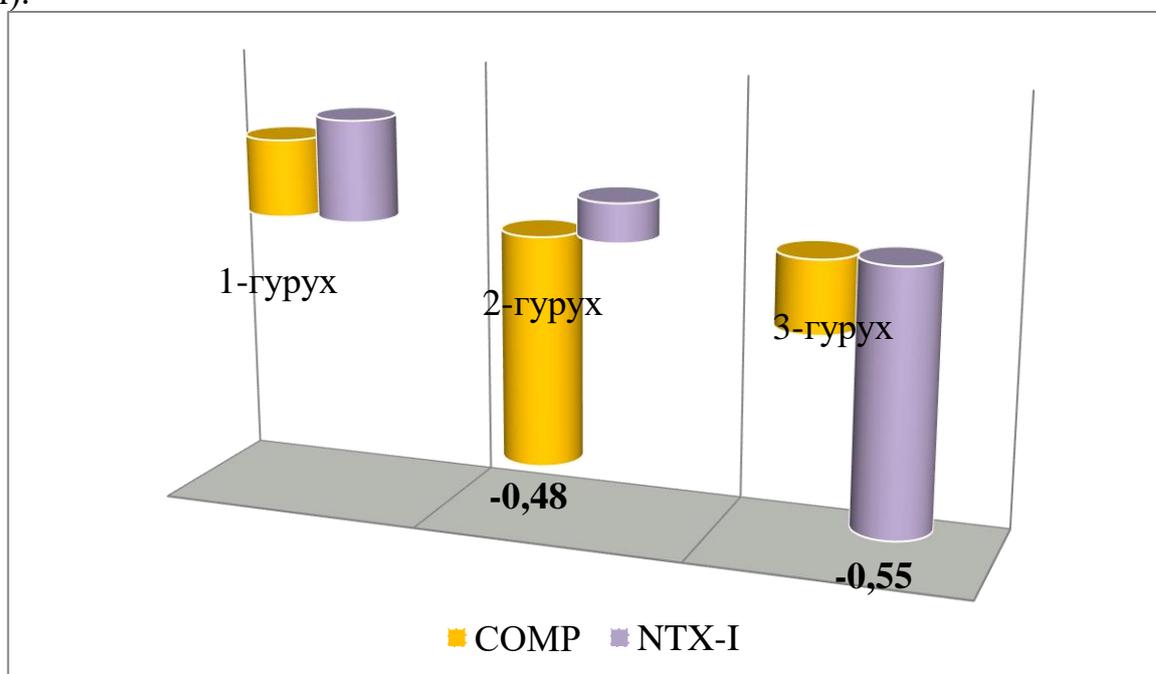


5-расм. ОАда I тип коллаген N-терминал телопептиди (NTX-I) концентрацияси (нг/мл)

Шундай қилиб, қон зардобдаги суяк метаболизми белгиларининг ўзгариши ОАни баҳолашнинг тегишли усули бўлиб, ташхисга комплекс ёндашув билан ҳар бир бемор учун индивидуал олиб бориш алгоритмини ишлаб чиқишга имкон беради. Бизнинг тадқиқотимизда COMP концентрациясининг ортиши ОА нинг эрта диагностик белгиси, NTX-I эса касалликнинг кейинги босқичларида субхондрал суяк остеопорозининг башоратчиси сифатида информатив бўлган.

Тадқиқотимизда биз гормонал ҳолатнинг касалликнинг кечишига таъсирини ўрганиш учун эстроген даражасини баҳоладик, чунки эстроген етишмовчилиги аёлларда ОА учун хавф омиллардан биридир.

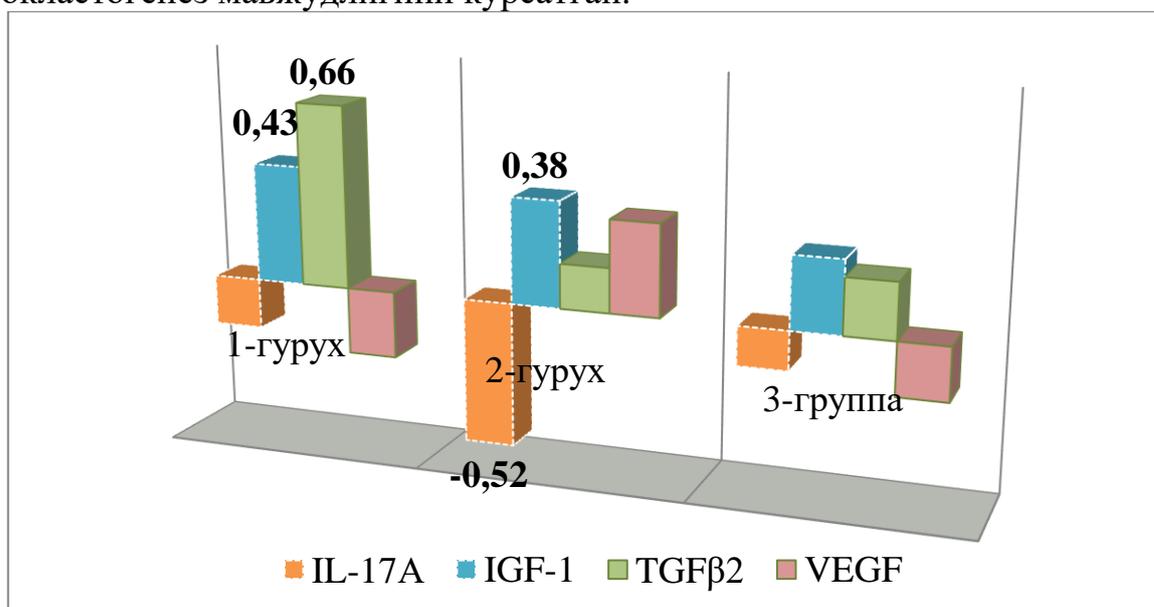
Ҳайз кўриш даври ўртача $29,4 \pm 0,12$ кун давом этган 1-гурухдаги ёш аёлларнинг қонида эстрадиолни аниқлаш гормонлар даражаси юқори бўлган ва тухумдонларнинг фаолиятини объектив баҳолаш мумкин бўлган лютеин фазада амалга оширилди ва 2-гурухдаги ўртача 45 ёшдан 59 ёшгача бўлган аёлларда (пременопауза, менопауза ва постменопаузага тўғри келади) ва 60 ёшдан 74 ёшгача бўлган 3 гуруҳ кекса ёшдаги аёлларда материал йиғиш беморларни текшириш кунларида ўтказилган. Барча аёлларнинг қонида эстрадиолни таҳлил қилиш натижаларига кўра, ўртача натижа референс қийматларига тўғри келди. Бироқ, 2 ва 3-гурухлардаги аёлларни сўраб суриштирганда эстроген етишмовчилигининг субъектив белгилари мавжуд эди, шунинг учун эстроген даражаси ва суяк алмашинуви ҳолати орасидаги боғлиқликни аниқлаш учун биз иммунологик параметрлар ва остеохондрал ремоделяция маркерларининг корреляцион таҳлилинини ўтказдик (6-расм ва 7-расм).



6-расм. Эстрадиолнинг суяк-бўғим ремоделяцияси маркерлари билан корреляцион боғлиқлиги

Бизнинг тадқиқотимизда эстроген ишлаб чиқаришни камайтиришнинг физиологик даврини бошдан кечирган 2 ва 3-гурухлардаги беморларда

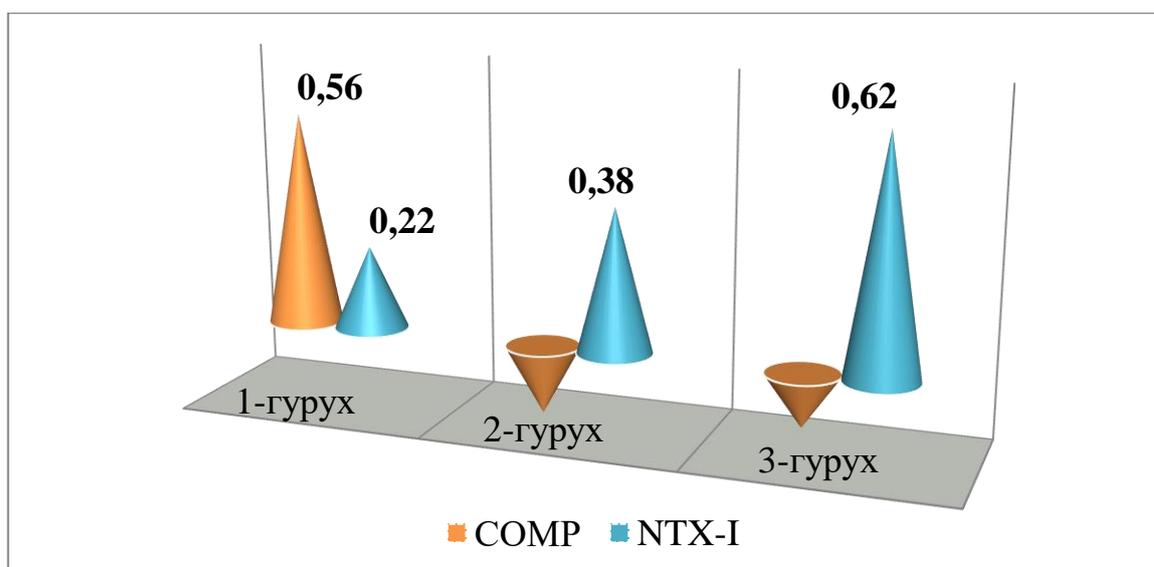
информатив натижалар олинган, яъни, NTX-I ва эстрадиол концентрацияси орасида кучли манфий боғлиқлик ($r=-0,55$) кекса аёлларда фаол остеокластогенез мавжудлигини кўрсатган.



7-расм. Эстрадиолнинг иммунологик кўрсаткичлар билан корреляцион боғлиқлиги

Иммунологик параметрлар ва эстрадиол орасидаги корреляцияни ўрганишда 2-группада жуда қизиқарли, аммо кўп йўналишли натижалар олинган, эстрадиол ва ИЛ-17А орасида сезиларли салбий алоқалар аниқланган бўлиб ($r=-0,52$) 1-группада билан сезиларли ижобий боғлиқлик мавжуд эди, TGF-β2 билан ($r=0,66$) аҳамиятли мусбат ва IGF-1 билан ($r=0,43$) ўртача мусбат боғлиқликлар кузатилган. Аёлларда эстрадиол даражаси ёшга боғлиқ суяк-бўғим ремоделициясидан химоя қилувчи омил бўлганлиги сабабли, ИЛ-17А суяк резорбциясининг цитокини сифатида, бириктирувчи тўқималар яллиғланишига олиб келади ва бир бирига тескари таъсирга эга. Шунинг учун унинг даражаси билан тескари пропорционал ўсиши кузатилган. Ушбу тенденция 2-группада ОА нинг ўртача-оғир босқичида кузатилган, бунда остеохондрал тизимнинг зарарланиш ва химоя қилувчи омиллари тенг кучга эга бўлган. 1-группада тизза бўғимининг шикастланишига жавобан остеобластогенезнинг компенсацион фаоллашувининг ёшга боғлиқ хусусиятлари туфайли ўсиш омилларини ошириш тенденцияси аниқланган.

ИЛ-17А цитокини ва СОМР билан NTX-I бўғимларининг зарарланиш белгилари орасида ўтказилган корреляцион таҳлилга кўра қуйидаги натижаларга эришилди: NTX-I ва ИЛ-17А орасида кучли ижобий корреляция аниқланган. Текширилаётган аёлларнинг 3-группада ($r = 0,62$) кучли мусбат, 2-группада ўртача мусбат ($r= 0,38$), 1-группада корреляция аҳамиятсиз эди. СОМР ва ИЛ-17А га нисбатан 1-группада ($r = 0,56$) кучли ижобий боғлиқлик аниқланган (8-расм).



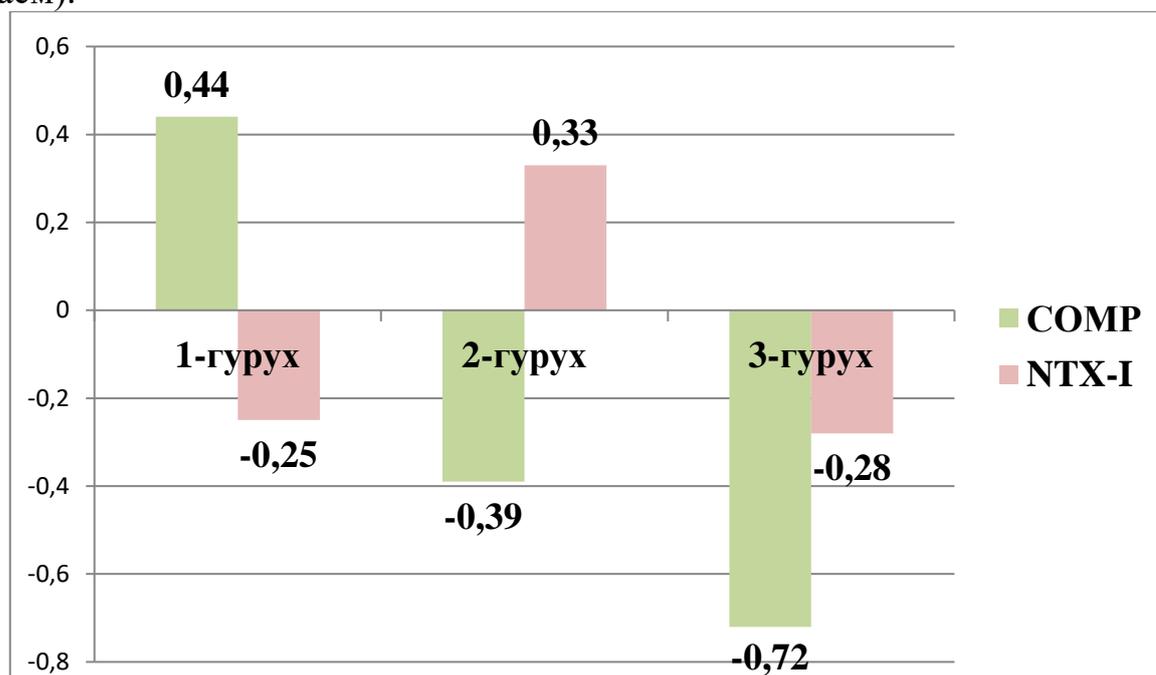
8-расм. IL-17A нинг суяк-бўғим ремоделяцияси маркерлари билан корреляцион боғлиқлиги

Олинган натижалар шуни кўрсатадики, остеопорознинг кўрсаткичи бўлган NTX-I суяк резорбцияси цитокини сифатида маълум бўлган ИЛ-17А томонидан қўзғатилади ва иккала кўрсаткич ҳам бир томонлама таъсирга эга, бу ОА 3 босқичи бўлган беморларда рентгенологик жиҳатдан ҳам тасдиқланган. Беморларда остеопорознинг частотаси ва интенсивлигининг пасайиши билан ИЛ-17А ва NTX-I цитокинларининг синтези пасаяди. ИЛ-17А нинг мутлақ концентрацияси касалликнинг дастлабки босқичларида 1-гуруҳда энг юқори бўлса-да, шунга қарамай, корреляция таҳлили бизга цитокиннинг NTX-I билан патогенетик ўзаро таъсирини кўрсатади, яъни, ОА оғирлиги ошгани сайин, суякларни резорбцияси даражаси ҳам ошади. COMP шунингдек, 1-гуруҳдаги ИЛ-17А билан тўғридан-тўғри кучли алоқага эга эди, бу эса радиологик ўзгаришлар амалда бўлмаганда, ОА нинг дастлабки босқичларида бу кўрсаткични эрта диагностика белгиси сифатида ишлатиш имкониятини беради.

TGF- β 2, VEGF-A ва IGF-1 ўсиш омилларининг хондродеструкция белгилари билан корреляция таҳлили IGF-1 ва COMP билан ишончли статистик аҳамиятга эга натижаларни кўрсатган.

Бизнинг тадқиқотимизда 3-гуруҳда IGF-1 ва COMP орасида кучли салбий ($r = -0.72$) ва 2-гуруҳда ўртача ($r = -0.39$) салбий боғлиқлик аниқланган, бу эса IGF-1 таъсирининг ҳимоя механизмини тасдиқлайди. Коллаген толаларининг кўпайиши ва субхондрал суякнинг тикланиши билан бўғим шикастланган жойларини тиклаш вазифасини бажаради. 3-гуруҳда оғир гонартрозли аёлларда COMP концентрацияси қанчалик юқори бўлса, IGF-1 синтези паст шунчалик бўлган. 2-гуруҳда касалликнинг ўртача оғирлиги билан бу жараён яққол намоён бўлмаган, лекин бир хил тенденцияни такрорлаган. Шу билан бирга, 1-гуруҳда тескари ҳодиса кузатилган, яъни ўртача мусбат боғлиқлик ($r = 0,44$), бу касалликнинг бошланиши ва ёш беморларнинг ҳимоя-компенсация механизмлари учун кўпроқ хосдир. Иммуни тизимининг барча кучлари ўсиш омилларини қўзғатиш орқали

бўғимларнинг шикастланишини тузатишга қаратилган. NTX-I га келсак, IGF-1 билан боғлиқлик беморларнинг барча гуруҳларида заиф ва аҳамиятсиз эди (9-расм).



9-расм. IGF-1нинг суяк-бўғим ремоделяцияси маркерлари билан корреляцион боғлиқлиги

Корреляцион таҳлил натижасида 3-гуруҳда ИЛ-17А ва қон зардобидаги кальций ўртасида статистик жиҳатдан информатив натижаларга эришилди, бунда ($r=0,42$) ўртача ижобий алоқа кузатилган, бу қонда кальций қанча кўп бўлса, суяк резорбцияси цитокини концентрацияси шунчалик юқори бўлишини кўрсатади. Бироқ, D витамини билан турли интенсивликдаги салбий корреляциялар олинган: сезиларли салбий корреляция 1-гуруҳда ($r=-0,56$), 2-гуруҳда ўртача манфий ($r=-0,48$) боғлиқлик кузатилган, бу кўп йўналишли таъсир механизмлари билан изоҳланиши мумкин, бу ерда 25(OH)D3 кальцийнинг ичакда сўрилишига ёрдам беради ва бу билан суякнинг минерал зичлигини оширади, ИЛ-17А эса, аксинча, ОА патогенезида хондродеструктив омил ролини ўйнайди (9-расм).

Бизнинг тадқиқотимиз хафтага тўқималарининг қайта тикланишини эрта ташхислаш учун маркерларни аниқлади ва мавжуд диагностика усулларидадан фойдаланган ҳолда уларнинг ҳар бирининг патогенетик аҳамиятини аниқлади. Бинобарин, аёлларда гонартрозни эрта аниқлаш бўйича инноватсион ёндашувни амалга ошириш учун тизза бўғимларини қайта қуриш учун ёшга асосланган диагностика мезонлари ишлаб чиқилган.

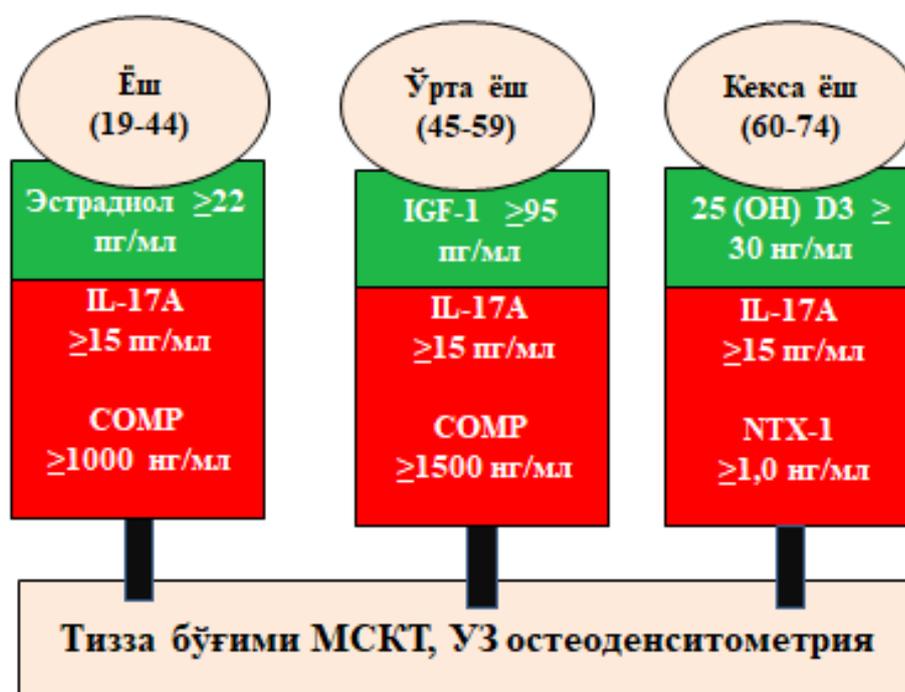
Ҳар бир ёш тоифаси учун прогноз ва даволаш самарадорлигини баҳолаш учун ҳисобга олиниши керак бўлган ҳимоя ва зарар этказувчи омиллар аниқланди.

Ёш аёллар учун (19-44 ёш) асосий ҳимоя омиллари эстроген синтези бўлиб, ҳар 6 ойда эстрадиолнинг концентрациясини динамикада аниқлашни тавсия этамиз. ИЛ-17А зарарланиш омиллари бўлиб, у бириктирувчи

тўқималарда яллиғланиш жараёнининг фаоллигини кўрсатади, СОМР эса бўғим тоғайларида деструкция даражасини акс эттиради.

Ўрта ёшли аёллар учун (45-59 ёш) ҳимоя омили сифатида қон зардобда IGF-1 ни ҳар 6 ойда бир марта аниқлаш тавсия этилади, бир марта аниқлаш тавсия этилади, вақт ўтиши билан унинг ортиши ҳафтага регенерациясини ва субкондрал суякнинг шикастланган жойларини тиклашни кўрсатади. ИЛ-17А ва СОМР зарарланиш омиллари сифатида аниқланди.

Кекса ёшли аёллар учун (60-74 ёш), ҳимоя омили қондаги D витаминининг оптимал даражаси, зарарланиш омиллари ИЛ-17А ва NTX-I (10-расм).



10-расм. Тизза бўғими ремоляциясининг диагностик мезонлари

Изоҳ: Яшил рангдаги параметрлар ҳимоя омиллари бўлиб, уларнинг динамикада ошиши, даволашнинг юқори самардорлиги ва ижобий прогнозини акс эттиради, қизил рангда зарарланиш омиллари кўрсатилган бўлиб, уларнинг ошиши ОА ривожланиши предиктори ҳисобланади ва даволаш тактикасини ўзгартиришни талаб этади. Қасалликни тасдиқлашда МСКТ ва ультратовушли остеоденситометрия барча ёш тоифалари учун таъхисни тасдиқлашда асосий инструментал усул бўлиб қолмоқда.

Шундай қилиб, ОА нинг оғирлигидан қатъи назар, беморларда ИЛ-17А даражасининг сезиларли ўсиши аниқланди. Шу билан бирга, унинг

даражасининг максимал ўсиши биринчи гуруҳдаги беморларда кузатилган. ОАда ИЛ17А таъсири унинг синовиал яллиғланиш ва бўғим тўқималари деструкциясида иштирок этиши билан боғлиқ бўлиши мумкин; TGF-β2 нинг ошиши касалликнинг оғирлигига мутаносиб эди ва бу ўсиш омилининг даражаси тоғай ва суяк тўқималарининг резорбциясини тахмин қилиш имконини беради. IGF-1 натижаларини таҳлил қилганда 1-гуруҳдаги беморларда сезиларли юқори кўрсаткич, 3-гуруҳдаги беморларда эса аксинча пасайиш тенденцияси билан назорат қийматлари даражасида эди, бу репаратив ҳимоя механизмларининг заифлашганлигини кўрсатади. Кекса ёшдаги аёлларда бўғим тўқималарида катаболик жараёнларнинг устунлиги билан боғлиқ.

СОМР концентрациясининг ортиши ОА нинг эрта диагностик белгиси, NTX-I эса касалликнинг кейинги босқичларида субхондрал суяк остеопорозининг прогностик мезони сифатида информатив бўлган. NTX-I ва эстрадиол концентрацияси кекса аёлларда фаол остеокластогенез мавжудлигини кўрсатади, яъни, қондаги эстрадиол даражаси қанчалик паст бўлса, остеопорознинг эрта белгиси бўлган NTX-I концентрацияси шунчалик юқори бўлади. 2-гуруҳда эстрадиол ва СОМР даражалари ўртасида салбий боғлиқлик кузатилди, бу гипоестрогения даврида хондроцитлар томонидан коллаген протеогликанларини ишлаб чиқаришнинг камайиши ва бу ҳолда тоғай деструкциясининг кучайиши билан боғлиқ.

Олинган натижалар шуни кўрсатадики, остеопорознинг кўрсаткичи бўлган NTX-I, суяк резорбцияси цитокини ИЛ-17А томонидан қўзғатилади ва иккала кўрсаткич ҳам бирхил патогенетик таъсир кўрсатади, бу ОА 3 босқичи бўлган беморларда рентгенологик жиҳатдан ҳам тасдиқланган. СОМР шунингдек, 1-гуруҳдаги ИЛ-17А билан тўғридан-тўғри кучли алоқага эга эди, бу эса радиологик ўзгаришлар амалиётда аниқланмаганда, ОА нинг дастлабки босқичларида СОМР ни эрта диагностика маркери сифатида қўллаш имкониятини беради.

Тадқиқотнинг барча натижаларини сарҳисоб қилиб, ОА прогрессиясининг ҳимоя ва зарарланиш омиллари аниқланди, аёлларда ОАни эрта ташхислашга инновацион ёндашувни амалга ошириш учун ёшни инобатга олган ҳолда тизза бўғимлари ремоделяцияси диагностик мезонлари ишлаб чиқилди.

ХУЛОСА

1. ОА билан касалланган беморларни ретроспектив таҳлили натижасида аёлларда (83,2%) касаллик кўпроқ учраши кузатилди. Ёш бўйича кексалар - 44,6% ва қарияларда - 34,8%, артрознинг жойлашиши бўйича, гонартроз 53,4% ва коксартроз 40,2%, коморбид патология тақсимооти бўйича 89,0% да юрак-қон томир касалликлари аниқланди. Яшаш жойи бўйича 68,4% беморлар қишлоқ жойларда истиқомат қилганлиги, касалликнинг ўртача давомийлиги $12,54 \pm 2,16$ йил, беморларнинг ўртача ёши эса $65,8 \pm 2,31$ йил бўлганлиги аниқланди.

2. ОА учун хавф омилларининг гендер хусусиятлари ўрганилди: эркакларда суяк ва бўғимларнинг травмалари - 23,1%, ясситовонлик / қомат бузилиши - 23,6%. Аёлларда асосий хавф омилли ирсий мойиллик - 65,4%, пременопауза ва климактерик давр - 52,8%, ортиқча вазн/семизлик - 45,9%, кўп ҳомиладорлик ва туғиш (учтадан ортиқ) - 23,1% ни ташкил этди.

3. Витамин D концентрациясининг статистик жиҳатдан аҳамиятли танқислиги аниқланди. Аёлларда ОА нинг оғирлигидан қатъи назар, кальций метаболизмнинг дисбаланси: 1-гуруҳдаги беморларда қон зардобидаги кальцийнинг 1,4 баравар камайиши, 2-гуруҳдаги беморларда эса компенсатор гиперкальциемия кузатилди. Суякларнинг минерал зичлиги баҳоланиши натижасида остеопороз 34,3% кекса ёшдаги аёлларда аниқланди.

4. ОА оғирлигидан қатъи назар, беморларда ИЛ-17А ва TGF-β2 концентрациясининг сезиларли даражада ошиши ва 1 ва 2 гуруҳлардаги аёлларда қонда IGF-1 нинг 2 баравар ошиши аниқланди. Олигомер матриксини тоғай оқсилли (COMP) ёш аёлларда ОА нинг дастлабки босқичида 3,25 маротаба, I тип коллагеннинг N-терминал телопептиди (NTX-I) тадқиқотнинг 2-гуруҳида икки баравар ва 3-гуруҳ беморларида 5 баравар юқори эканлиги аниқланди.

5. Аёлларда ёшни инобатга олган ҳолда тизза бўғимлари ремоделяциясининг диагностик мезонлари ишлаб чиқилди. Ҳимоя омиллари сифатида - эстрадиол, IGF-1 ва 25 (ОН) D3, зарарланиш омиллари сифатида - ИЛ-17А, COMP тоғайлар деструкцияси ва субхондрал суяк резорбцияси маркерлари NTX-I аниқлаш самарадорлиги исботланди.

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

ТОХИРОВА НОЗИГУЛ САЙФУЛЛОЕВНА

**ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ
ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ У
ЖЕНЩИН**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема докторской диссертации доктора философии (PhD), зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций под номером B2022.1.PhD/Tib2585.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.bsmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz)

Научные руководители: **Ганиева Шахзода Шавкат кизи**
доктор медицинских наук (DSc), доцент

Официальные оппоненты: **XX**
доктор медицинских наук, профессор

XX
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита диссертации состоится «_» _____ 2025 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г. Ташкент, улица акад. Я.Гулямова, 74. Тел./факс: (+99871) 207-08-30; e-mail: immunology@academy.uz).

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

Автореферат диссертации разослан «_» _____ 2025 года.

(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

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и необходимость темы диссертации.

В последние годы заболевания опорно-двигательного аппарата и их последствия остаются важной медицинской и социальной проблемой. Заболевание отличается длительным течением, снижением качества жизни и тяжелыми последствиями для пациентов, высокими затратами на лечение и реабилитацию, а также высоким уровнем временной и постоянной нетрудоспособности. По данным некоторых авторов, «...в мире 10-12% населения страдает остеоартрозом. Остеоартроз составляет 55% всех ортопедических заболеваний»³. Тяжелое течение остеоартроза у женщин и большое количество последствий, в свою очередь, диктуют необходимость разработки мер по его ранней диагностике и лечению.

На мировом уровне особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложнений, возникающих в результате заболеваний опорно-двигательного аппарата, включая остеоартроз на ранней стадии. В связи с этим определение особенностей этиопатогенеза остеоартрозов, определение факторов происхождения и риска развития дегенеративно-дистрофических изменений суставов при остеоартрозах, определение количества маркеров иммуновоспалительных заболеваний у пациентов, повышение эффективности и качества медицинской помощи, оказываемой населению в клинических условиях оставаться основным направлением исследований. Наряду с этим, ранняя диагностика осложнений остеоартроза и назначение необходимых лечебных мероприятий при этом является одной из актуальных задач, стоящих перед специалистами в данной области.

В нашей стране проводятся комплексные программные мероприятия, направленные на социальную защиту населения и совершенствование системы здравоохранения, включая выявление заболеваний опорно-двигательного аппарата и факторов, приводящих к их негативным последствиям, раннюю диагностику и снижение осложнений. В связи с этим, уровень медицинского обслуживания населения в соответствии с семью приоритетами новой стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы в повышении его на следующий уровень перед службой здравоохранения поставлены такие задачи, как «...повышение качества квалифицированной первичной медико-санитарной помощи населению»⁴. Исходя из этого, важно укреплять здоровье населения, особенно проводить диагностику заболеваний опорно-двигательного аппарата, выявлять новые аспекты факторов, влияющих на его развитие, и разрабатывать высокоэффективные современные методы лечения.

³ Матвеев Р.П., Брагина С.В. Актуальность проблемы остеоартроза коленного сустава с позиции врача-ортопеда// Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2021. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnost-problemy-osteartroza-kolennogo-sustava-s-pozitsii-vracha-ortopeda-obzor-literatury>.

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сонли “2022 — 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги Фармони

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует выполнению задач, изложенных в Указах Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы» в и УП-6610 от 12 ноября 2020 года «О внедрении совершенно новых механизмов деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи и мерах по дальнейшему развитию системы здравоохранения Республики Узбекистан», ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи населению в Республике Узбекистан в 2017-2021 годах» и ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О реализации дополнительных мер по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности лечебно-профилактической работы», направленных на повышение эффективности реформ, проводимых в системе здравоохранения.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики V1 «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Остеоартроз (ОА) входит в число наиболее распространенных воспалительных заболеваний, поражающих опорно-двигательный аппарат, и является основной причиной инвалидности во всем мире, затрагивая около 250 миллионов человек [Jarecki J, Potoczniak B, Dziedzic A 2023]. Проблема ОА всегда привлекала внимание врачей и исследователей. С момента начала изучения ОА знания о патогенезе заболевания претерпели значительную эволюцию – от представлений об ОА как о «возрастной» патологии, заключающейся в уменьшении толщины и объема суставного хряща, до признания факта, что данная нозология является комплексной, с вовлечением в патологический процесс всех структур сустава. Кроме того, появились сведения об иммунологических и генетических аспектах заболевания, а также об участии нейрогенных механизмов в формировании болевого синдрома. Ряд исследований демонстрирует, что полиморфизм многих генов может быть связан с развитием ОА [Spector TD, MacGregor AJ. 2019; Mabuchi A, Ikeda T, Fukuda A, et al. 2021; Valdes AM, 2018].

Среди ревматических заболеваний ОА занимает лидирующее положение. В целом его клинические признаки наблюдаются более чем у 10-20% населения земного шара, в основном у людей среднего и пожилого возраста, общая оценка таких факторов риска, как расстройства пищевого поведения, нарушения обмена веществ, наследственная предрасположенность, указывает на то, что все это связано с другими общими нозологиями [Анциферова Е.Ю., Страхова Н.В., Котова Ю.А., Красноруцкая О.Н. 2019]. Согласно современным представлениям, ОА считается воспалительным заболеванием, важную роль в его развитии играет широкий спектр противовоспалительных медиаторов [Orlowsky EW, Kraus VB. 2018; Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. 2019; Liu-Bryan R, Terkeltaub R

2019.]. Однако цитокины также могут играть важную роль в развитии этого заболевания, и, как было установлено, они также указывают на различия в его фенотипических вариантах. Согласно современным представлениям, ОА является результатом взаимодействия возрастных, гормональных, генетических факторов и факторов окружающей среды [Lanyon P, Muir K, Doherty S, Doherty M. 2020; Das SK, Farooqi A. 2018].

Одним из таких важных моментов является субхондральная кость. Во многих исследованиях, проводимых в последние десятилетия, было продемонстрировано, что развитие субхондрального остеосклероза и формирование остеофитов часто предшествуют первым изменениям в суставном хряще и последующему сужению суставной щели [Li J, Sarosi I, Yan XQ, et al. 2020]. В патофизиологии ОА, который развивается у женщин в постменопаузе, важную роль играет иммунная система. Дефицит эстрогенов приводит к системному и местному увеличению выработки противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 (IL1), IL6 и фактор некроза опухоли (TNF- α), которые способствуют остеокластогенезу. Полиморфизмы генов IL1 β и антагониста рецепторов интерлейкина 1 (Il1ra) связаны с изменениями минеральной плотности костной ткани у женщин в постменопаузе [Ralston SH, de Crombrughe B. 2021].

Одновременно с усилением костной резорбции происходит замедление костеобразования – уменьшение пролиферации остеобластов и их функциональной активности, вероятно, связанное со снижением продукции инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [Tardif G, Hum D, Pelletier JP, et al. 2019]. В целом, увеличение как анаболического, так и катаболического компонентов ремоделирования субхондральной кости при ОА и преобладание того или иного процесса определяется стадией заболевания. Таким образом, на ранних стадиях ОА происходит усиление метаболизма костной ткани, что проявляется преобладанием процессов резорбции над процессами костеобразования [Фазлова И.Х., Усанова А.А., Гуранова Н.Н., Радайкина О.Г., Косынкина Д.Д. 2020].

Однако в литературе очень мало данных о динамике иммунологических показателей у пациентов с ОА с учетом методов ранней диагностики ОА и пола, что требует дальнейших научных исследований.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы Бухарского государственного медицинского института №05.2022 PhD № 159 «Раннее выявление, диагностика и разработка профилактических методов нового лечения патологических состояний, влияющих на здоровье населения Бухарского региона в период после COVID-19 (2022-2026 гг.)».

Цель исследования: Разработка инновационного подхода к диагностике иммуновоспалительного состояния при остеоартрозе у женщин.

Задачи исследования:

- определение структуры факторов риска развития остеоартроза;
- определение концентрации цитокинов и факторов роста (IL-17A, VEGF-A, IGF-1 и TGF- β 2) у женщин с остеоартрозом;
- определение минеральной плотности костной ткани, показателей кальциевого обмена и маркеров ремоделирования хрящевой ткани у женщин с остеоартрозом;
- определение взаимосвязи между иммуновоспалительными показателями и маркерами хрящевого ремоделирования у женщин с остеоартрозом;
- разработка критериев ранней диагностики остеоартроза у женщин.

Объектом исследования в качестве ретроспективного анализа были изучены истории болезни 1184 пациентов, а также были взяты 105 женщин в возрасте от 19 до 74 лет, которые в 2019-2021 годах проходили лечение с остеоартрозом коленного сустава в ревматологическом отделении Бухарского областного многопрофильного медицинского центра и 30 практически здоровых женщин.

Предметом исследования были венозная кровь для биохимических и иммунологических исследований, результаты функциональных и инструментальных исследований опорно-двигательного аппарата.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы общеклинические, биохимические, иммунологические, функциональные, антропометрические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые установлено, что основным фактором риска развития остеоартроза у женщин является наследственная предрасположенность, пременопауза и климактерический период, избыточный вес/ожирение, многоплодная беременность и роды (более трех), тогда как у мужчин остеоартроз вызывается травмами костей и суставов, плоскостопием / нарушением осанки;

впервые установлен дисбаланс кальциевого обмена вследствие статистически достоверного дефицита витамина D у всех женщин независимо от степени тяжести остеоартроза: в 1-группе у пациенток молодого возраста выявлено снижение уровня кальция в сыворотке крови, во 2-группе компенсаторная гиперкальциемия, а у пожилых женщин выявлена остеопения и тяжелая степень остеопороза;

впервые установлено достоверное повышение концентраций ИЛ-17A, TGF- β 2, IGF-1 у женщин, независимо от степени тяжести остеоартроза, на фоне повышения уровня олигомерного матриксного хрящевого белка (COMP) и N-терминального телопептида коллагена I типа (NTX-I);

впервые доказано определение уровней защитных факторов (эстрадиола, IGF-1 и 25(OH) D3) и факторов агрессии (IL-17A, COMP маркеров хрящевой деструкции), маркеров резорбции субхондральной кости (NTX-I) в качестве эффективных критериев диагностики возрастного ремоделирования коленных суставов у женщин с остеоартрозом.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

рекомендуется определять уровень сывороточных показателей кальциевого обмена (кальций, 25(OH) D3) и IL-17A) независимо от тяжести остеоартроза и возраста женщины;

рекомендуется определять уровень эстрадиола у женщин с сохраненным менструальным циклом для определения формирования и прогрессирования остеоартроза;

доказано, что IL-17A, IGF-1, VEGF-A и TGF- β 2 являются иммунологическими маркерами развития остеоартроза у женщин разного возраста;

обосновано определение хрящевого олигомерного пептида (COMP) и N-терминального телопептида коллагена I типа (NTX-I) в качестве маркеров ремоделирования костей и суставов у женщин с остеоартрозом.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, биохимических, иммунологических методов исследования, а также достаточным количеством обследованных больных, обоснованным набором методов статистического анализа и сравнением результатов исследования с материалами зарубежных и отечественных исследователей, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Научная значимость результатов исследования заключается в разработке инновационного подхода к диагностике иммуновоспалительных состояний у всех женщин независимо от степени тяжести остеоартроза при наличии дисбаланса кальциевого обмена, вследствие статистически достоверного дефицита витамина D, которое в 1-группе у пациенток молодого возраста проявлялось снижением уровня кальция в сыворотке крови, во 2-группе компенсаторной гиперкальциемией, а у пожилых женщин остеопенией и тяжелой степенью остеопороза. В качестве эффективного критерия диагностики возрастного ремоделирования коленного сустава у женщин доказано определение уровней защитных факторов (эстрадиола, IGF-1 и 25(OH) D3) и факторов агрессии (IL-17A, COMP маркеров хрящевой деструкции), маркеров резорбции субхондральной кости (NTX-I), что позволяет раскрыть новые аспекты патогенеза заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что рекомендуется определять показатели кальциевого обмена сыворотки крови (кальций, 25(OH) D3) и IL-17A) независимо от тяжести остеоартроза и возраста женщин, определять уровень эстрадиола у женщин с сохраненным менструальным циклом. Доказано, что формирование и прогрессирование остеоартроза можно прогнозировать определением цитокинов IL-17A, IGF-1, VEGF-A и TGF- β 2 и обосновано определение хрящевого олигомерного пептида (COMP) и N-терминального телопептида коллагена I типа (NTX-I) в качестве маркеров ремоделирования костей и суставов у женщин с остеоартрозом.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных при разработке инновационного подхода к диагностике иммуновоспалительных состояний при остеоартрозе у женщин:

первая научная новизна: впервые установлено, что основным фактором риска развития остеоартроза у женщин является наследственная предрасположенность, пременопауза и климактерический период, избыточный вес/ожирение, многоплодная беременность и роды (более трех), тогда как у мужчин остеоартроз вызывается травмами костей и суставов, плоскостопием / нарушением осанки, разработана методическая рекомендация «Новый метод оценки иммуновоспалительного статуса при остеоартрозе у женщин» (утверждена заключением № 23-м/154 от 4 декабря 2023 года Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института). Данное предложение было внедрено в практику Навоийского областного центра реабилитации и протезирования лиц с ограниченными возможностями приказом № 53-И/Ч от 16.09.2024. и в Кашкадарьинском областном многопрофильном медицинском центре приказом № 136-И/Ч от 16.09.2024 г. (справка Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №10/62 от 10-декабря 2024 года);

социальная эффективность: полученные результаты позволяют своевременно выявлять остеоартроз у женщин, проводить клинко-иммунологическую диагностику, оптимизировать тактику лечения, снижать развитие осложнений, повышать качество медицинской помощи, сокращать сроки лечения в стационаре и повышать качество жизни; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность Навоийского областного центра реабилитации и протезирования лиц с ограниченными возможностями и Кашкадарьинского областного многопрофильного медицинского центра, применение нового метода оценки иммуновоспалительного состояния при остеоартрозе у женщин, основано на том факте, что определение клинко-иммунологических показателей и применение методов лечения дают экономическую эффективность в размере 17642000 сумов на одного пациента. *Заключение:* Основным фактором риска развития остеоартроза у женщин является наследственная предрасположенность, пременопауза и климактерический период, избыточный вес/ожирение, многоплодная беременность и роды (более трех), тогда как у мужчин остеоартроз вызывается травмами костей и суставов, плоскостопием / нарушением осанки.

вторая научная новизна: впервые установлен дисбаланс кальциевого обмена вследствие статистически достоверного дефицита витамина D у всех женщин независимо от степени тяжести остеоартроза: в 1-группе у пациенток молодого возраста выявлено снижение уровня кальция в сыворотке крови, во 2-группе компенсаторная гиперкальциемия, а у пожилых женщин выявлена остеопения и тяжелая степень остеопороза, разработана методическая рекомендация «Новый метод оценки иммуновоспалительного статуса при остеоартрозе у женщин» (утверждена заключением № 23-м/154

от 4 декабря 2023 года Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института). Данное предложение было внедрено в практику Навоийского областного центра реабилитации и протезирования лиц с ограниченными возможностями приказом № 53-И/Ч от 16.09.2024. и в Кашкадарьинском областном многопрофильном медицинском центре приказом № 136-И/Ч от 16.09.2024 г. (справка Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №10/62 от 10-декабря 2024 года); *социальная эффективность*: полученные результаты позволяют своевременно выявлять остеоартроз у женщин, проводить клинко-иммунологическую диагностику, оптимизировать тактику лечения, снижать развитие осложнений, повышать качество медицинской помощи, сокращать сроки лечения в стационаре и повышать качество жизни; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов в практическую деятельность Навоийского областного центра реабилитации и протезирования лиц с ограниченными возможностями и Кашкадарьинского областного многопрофильного медицинского центра, применение нового метода оценки иммуновоспалительного состояния при остеоартрозе у женщин, основано на том факте, что определение клинко-иммунологических показателей и применение методов лечения дают экономическую эффективность в размере 17642000 сумов на одного пациента. *Заключение*: Дисбаланс кальциевого обмена вследствие статистически достоверного дефицита витамина D у всех женщин независимо от степени тяжести остеоартроза проявляется в 1-группе у пациенток молодого возраста снижением уровня кальция в сыворотке крови, во 2-группе компенсаторной гиперкальциемией, а у пожилых женщин остеопенией и тяжелой степенью остеопороза.

третья научная новизна: впервые установлено достоверное повышение концентраций ИЛ-17А, TGF- β 2, IGF-1 у женщин, независимо от степени тяжести остеоартроза, на фоне повышения уровня олигомерного матриксного хрящевого белка (COMP) и N-терминального телопептида коллагена I типа (NTX-I), разработана методическая рекомендация «Новый метод оценки иммуновоспалительного статуса при остеоартрозе у женщин» (утверждена заключением № 23-м/154 от 4 декабря 2023 года Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института). Данное предложение было внедрено в практику Навоийского областного центра реабилитации и протезирования лиц с ограниченными возможностями приказом № 53-И/Ч от 16.09.2024. и в Кашкадарьинском областном многопрофильном медицинском центре приказом № 136-И/Ч от 16.09.2024 г. (справка Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №10/62 от 10-декабря 2024 года); *социальная эффективность*: полученные результаты позволяют своевременно выявлять остеоартроз у женщин, проводить клинко-иммунологическую диагностику, оптимизировать тактику лечения, снижать развитие осложнений, повышать качество медицинской помощи, сокращать сроки лечения в стационаре и повышать качество жизни; *экономическая эффективность*: внедрение научных

результатов в практическую деятельность Навоийского областного центра реабилитации и протезирования лиц с ограниченными возможностями и Кашкадарьинского областного многопрофильного медицинского центра, применение нового метода оценки иммуновоспалительного состояния при остеоартрозе у женщин, основано на том факте, что определение клинико-иммунологических показателей и применение методов лечения дают экономическую эффективность в размере 17642000 сумов на одного пациента. *Заключение:* Достоверное повышение концентраций ИЛ-17А, TGF- β 2, IGF-1 у женщин, независимо от степени тяжести остеоартроза проявляется на фоне повышения уровня олигомерного матричного хрящевого белка (COMP) и N-терминального телопептида коллагена I типа (NTX-I).

четвертая научная новизна: впервые доказано определение уровней защитных факторов (эстрадиола, IGF-1 и 25(OH) D3) и факторов агрессии (ИЛ-17А, COMP маркеров хрящевой деструкции), маркеров резорбции субхондральной кости (NTX-I) в качестве эффективных критериев диагностики возрастного ремоделирования коленных суставов у женщин с остеоартрозом, разработана методическая рекомендация «Новый метод оценки иммуновоспалительного статуса при остеоартрозе у женщин» (утверждена заключением № 23-м/154 от 4 декабря 2023 года Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института). Данное предложение было внедрено в практику Навоийского областного центра реабилитации и протезирования лиц с ограниченными возможностями приказом № 53-И/Ч от 16.09.2024. и в Кашкадарьинском областном многопрофильном медицинском центре приказом № 136-И/Ч от 16.09.2024 г. (справка Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №10/62 от 10-декабря 2024 года); *социальная эффективность:* полученные результаты позволяют своевременно выявлять остеоартроз у женщин, проводить клинико-иммунологическую диагностику, оптимизировать тактику лечения, снижать развитие осложнений, повышать качество медицинской помощи, сокращать сроки лечения в стационаре и повышать качество жизни; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность Навоийского областного центра реабилитации и протезирования лиц с ограниченными возможностями и Кашкадарьинского областного многопрофильного медицинского центра, применение нового метода оценки иммуновоспалительного состояния при остеоартрозе у женщин, основано на том факте, что определение клинико-иммунологических показателей и применение методов лечения дают экономическую эффективность в размере 17642000 сумов на одного пациента. *Заключение:* В качестве эффективных критериев диагностики возрастного ремоделирования коленных суставов у женщин с остеоартрозом доказано определение уровней защитных факторов (эстрадиола, IGF-1 и 25(OH) D3) и факторов агрессии (ИЛ-17А, COMP маркеров хрящевой деструкции), маркеров резорбции субхондральной кости (NTX-I).

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

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из которых 8 журнальных статей, в том числе 6 - в республиканских и 2 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 112 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуются объект и предмет изучения. Показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления об этиопатогенезе и диагностике остеоартроза»** приведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы, в том числе обсуждены новые данные об этиологии и патогенезе остеоартроза у женщин. Проанализированы новые иммунологические звенья формирования остеоартроза, приведены современные исследования по клиническим особенностям, диагностическим методам, лечению и осложнениям заболевания, описано диагностическое значение цитокинов и факторов роста как иммунологических маркеров ремоделирования хрящей и костно-суставной системы. Приведены дискуссионные вопросы, требующие дальнейших исследований.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы исследования больных с остеоартрозом»** дана общая характеристика обследованных больных и описаны специальные методы исследования. В соответствии с целями и задачами работы в исследование были включены 135 женщин трех возрастных категорий: молодого возраста от 19 до 44 лет, среднего возраста 45-59 лет и пожилого возраста 60-74 года. Средний возрастной показатель для каждой группы составил $39,6 \pm 0,88$ лет, $54,8 \pm 0,92$ лет и $71,5 \pm 1,23$ лет соответственно.

Критериями включения в исследование являлись больные женщины в возрасте от 19 до 74 лет с клинически и рентгенологически подтвержденным диагнозом ОА.

Пациенты исследуемых групп были репрезентативны по полу, наличию факторов риска ОА, таких как наследственная предрасположенность, наличие вредных привычек. Анализ характера заболевания ОА у женщин позволила установить среднюю длительность заболевания, что составила в среднем $5,8 \pm 0,5$ лет (от 2 до 9 лет).

Распределение групп исследования. Контрольную группу составили 30 женщин без подтвержденного остеоартроза (ОА). Основную группу составили 105 больных женщин с ОА I, II и III степени: По степени тяжести остеоартроза (105) больных женщин распределили на 3 группы:

1-группа -35 больных с ОА 1-степени;

2-группа -35 больных с ОА 2-степени;

3-группа-35 больных с ОА 3-степени.

Все больные поступили с диагнозом ОА в отделение ревматологии Бухарского областного многопрофильного медицинского центра (БОММЦ). Диагноз ОА у всех пациентов верифицирован согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (Рентгенологические стадии ОА описаны и предложены Kellgren и Lawrence (1957), утверждены ВОЗ (1961), усовершенствованы Lequesne (1982).

Исследования выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Всем пациентам в дополнение к стандартному обследованию (рентгенография коленных суставов, ЭКГ, УЗИ внутренних органов, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма) в течение 48 часов после госпитализации проводилось определение концентраций цитокинов IL-17A, VEGF-A, TGF- β , IGF-1, маркеров воспаления (прокальцитонин, С реактивный белок, антистрептолизин О), витамина D в крови, анализ минерального состава крови (сывороточный кальций, магний, железо) и мочи (кальций, фосфор), а также проведена ультразвуковая остеоденситометрия и МСКТ коленных суставов. Оценка изменений симптомов ОА коленного сустава производилась согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR) по стандартам оценки артрологического статуса: оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс оценки болевого синдрома гонартроза (WOMAC).

Статистическая обработка результатов проведена при помощи программ «Excel» из пакета приложений Microsoft Office XP (Microsoft, США). Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов вариационной статистики. Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием метода Пирсона (r). Критерии связи оценивали по шкале Чеддока (2015).

Возрастное распределение больных по степени тяжести показало преобладание ОА 1 степени у женщин в возрасте 19-44 года, а у женщин в возрасте 45 лет и старше установлена учащение случаев 2- и 3-степени тяжести ОА (табл.1).

Таблица 1

Распределение больных по степени тяжести остеоартроза

Возраст больных	1-степень		2-степень		3-степень		всего	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
19-44	30	28,6	5	4,7	-	-	35	33,3
45-59	5	4,7	24	22,9	7	6,6	35	34,3
60 и старше	-	-	6	5,7	28	26,7	35	32,4
всего	35	33,3	35	33,3	35	33,3	105	100

При распределении изученного контингента в половом аспекте преобладали женщины 985 (83,2%), данный факт стал основной причиной изучения ОА у женщин в нашем исследовании.

В возрастном аспекте преобладали лица пожилого (60-74 лет) - 528 (44,6%) и старческого возраста (75 лет и старше) - 412 (34,8%).

При распределении больных по локализации поражения чаще встречался ОА коленных суставов (гонартроз) у 632 (53,4%) и тазобедренных суставов (коксартроз) у 476 (40,2%), у 46 (3,9%) женщин был диагностирован артроз плечевого сустава, остальные редкие виды артроза составили 2,5% (n=30) рис.1.

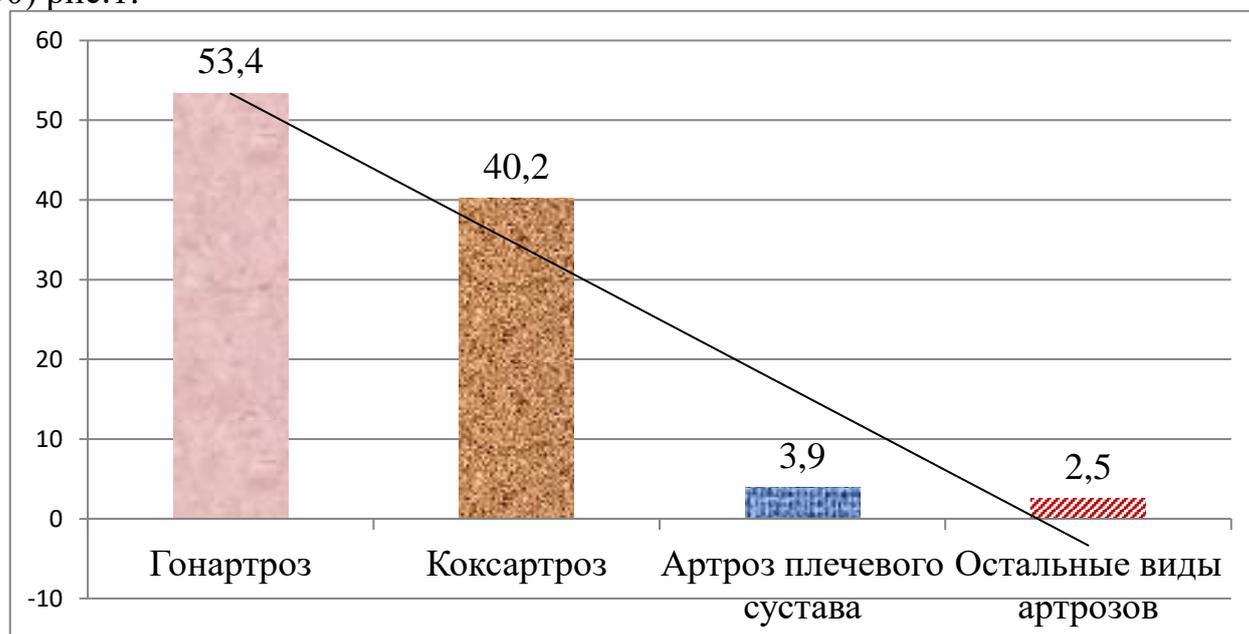


Рис. 1. Распределение больных по локализации поражения

Таким образом, 2021 году было наибольшее количество обращений по поводу ОА (41,8%), что связано с перенесенной коронавирусной инфекцией, лечением антикоагулянтами и антиагрегантами, которое патогенетически связано с медикаментозным остеопорозом.

В третьей главе диссертации «Клинико-биохимические показатели остеоартроза у женщин» представлены клинические и биохимические показатели остеоартроза коленного сустава у больных, в зависимости от

возрастной категории и стадии заболевания, изучены факторы риска и клинические особенности гонартроза.

По результатам ретроспективного анализа историй болезни 1184 пациентов с ОА, получавших стационарное лечение в терапевтических отделениях БОМПМЦ за последние 3 года (2019,2020 и 2021гг), были определены факторы риска, предрасполагающие и провоцирующие ОА, а также данный анализ позволил изучить как клинические, так и социальные аспекты заболевания.

У женщин (n=985) структура факторов риска ОА заметно отличалась с вовлечением в патологический процесс весомых ролей иммунной и эндокринной систем. Так основным фактором риска у женщин была наследственная предрасположенность 644 (65,4%), менопауза и климактерический период у 520 (52,8%), избыточный вес/ожирение у 452 (45,9%), многократная беременность и роды (более трех) у 228 (23,1%), длительный прием оральных контрацептивов (более 3 лет) у 116 (11,8%), плоскостопие/нарушение осанки у 104 (10,6%), статичный образ жизни, то есть однообразный режим работы как профессиональный фактор (у педагогов, бухгалтеров, врачей) 92 (9,3%) (рис 2.).

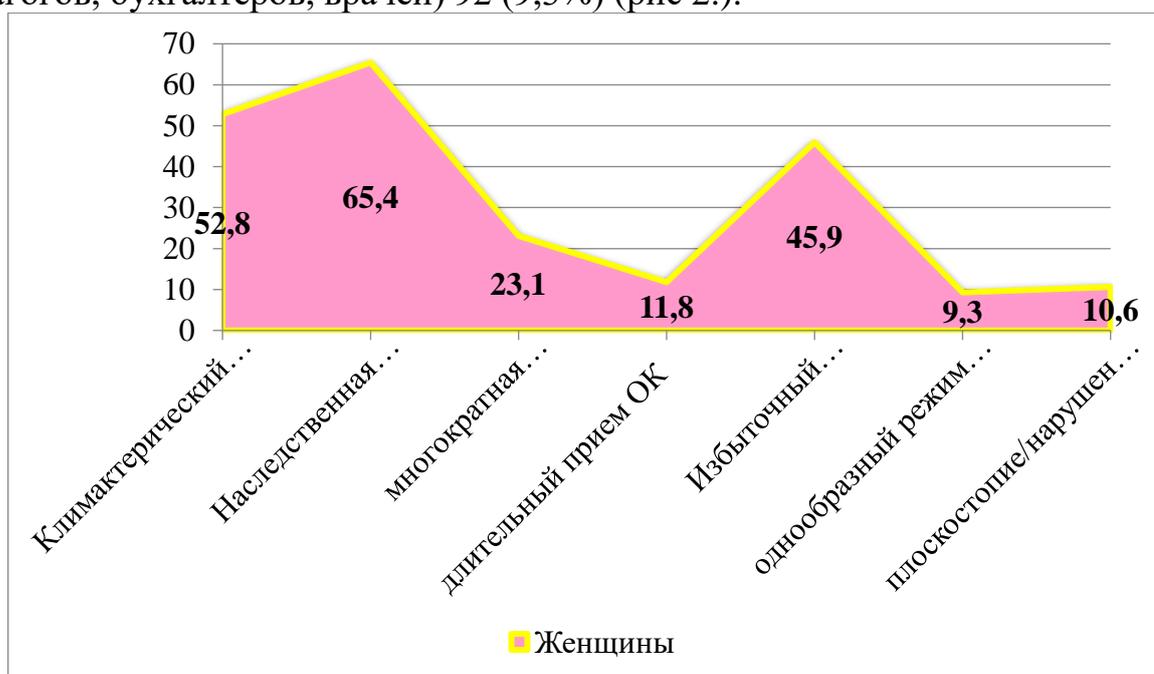


Рис.2. Факторы риска ОА у женщин (%)

С целью определения социальных характеристик больных ОА нами были изучены такие характеристики как место жительства, трудоспособность, вид профессиональной деятельности, длительность заболевания, частота и длительность стационарного лечения пациентов.

При распределении пациентов по трудоустроенности было выявлено преобладание трудоустроенных, т.е. имеющих постоянное место работы 488 (41,2%), на втором месте по распространенности были временно нетрудоспособные лица 103 (8,7%), безработными были 112 (9,5%)

пациентов, а лица утратившие трудоспособность (имеющие инвалидность) составили 153 (12,9%), на пенсионном отпуске находились 328 (27,7%).

Важно заметить, что освещаемый вопрос имеет государственное значение, т.к. сохранение и восстановление трудового потенциала страны является важнейшей социально-экономической задачей здравоохранения.

В структуре сопутствующих заболеваний, которые были диагностически подтверждены и встречались у 1054 (89,0%) больных с ОА, преобладающими были сердечно-сосудистые заболевания, такие как гипертоническая болезнь (ГБ) - 428 (36,1%) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) - 396 (33,4%). Также у большинства больных встречались заболевания ЖКТ: язвенная болезнь желудка и 12.п.к. наблюдалась у 102 (8,6%), хронический панкреатит у 255 (21,5%), хронический холецистит и желчекаменная болезнь (ЖКБ) у 352 (29,7%), что связано также с длительным приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Сахарный диабет 2 типа наблюдался у 116 (9,8%), мочекаменная болезнь у 89 (7,5%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) у 75 (6,3%), остальные сопутствующие заболевания встречались реже и не имели статистическую значимость. При этом 64,1% больных имели 2 и более хронических заболеваний.

При распределении больных по месту жительства было выявлено преобладание населения, проживающего в районах Бухарской области, преимущественно в сельской местности 810 (68,4%), по сравнению с городским населением (г.Бухара и г.Каган) которое составило 374 (31,6%).

В ходе ретроспективного анализа данных историй болезни было определено, что 827 пациентов (69,8%) получали преимущественно медикаментозное лечение, преимущественно инвазивное лечение (внутрисуставные инъекции, лаваж) получали 74 больных (6,3%), комбинированное лечение (медикаментозное, физиотерапевтическое и инвазивное) получали 283 (23,9%) больных.

Клинико-биохимические особенности ОА были изучены проспективно в нашем исследовании у 135 женщин среднего и пожилого возраста, распределенных на 3 основные группы: 1-группа -35 больных с ОА 1-степени; 2-группа -35 больных с ОА 2-степени; 3-группа -35 больных с ОА 3-степени. Контрольную группу составили 30 женщин без подтвержденного остеоартроза (ОА).

Так и в нашем исследовании, у обследованных женщин было определено 12 самых распространенных симптомов гонартроза. Среди них болевой синдром при активности и метеочувствительность суставов встречалась практически у всех 105 (100%) женщин с ОА, также эти 2 симптома встречались у 13,3% здоровых женщин, что подтверждает низкую специфичность этих симптомов для больных ОА. Частота встречаемости симптомов отличалась также по степени тяжести гонартроза, так атрофия мышечно-связочного аппарата сустава в 3 группе наблюдалось у 82,9%, т.е. в 10 раз чаще, чем в 1-группе (8,6%).

Параклинические анализы крови показали статистически значимые сдвиги в зависимости от степени тяжести течения ОА у женщин.

Уровень гемоглобина у женщин независимо от степени тяжести течения ОА соответствовал легкой степени анемии: у пациентов 1-й, 2-й и 3-й группы - $112,4 \pm 1,55$ г/л, $109,3 \pm 1,54$ г/л и $107,5 \pm 1,46$ г/л, соответственно. Также отмечалось достоверное снижение количества эритроцитов у пациентов всех групп наблюдения.

Установлено статистически значимое снижение лимфоцитов независимо от степени тяжести течения ОА у женщин ($p < 0,05$).

Картина белой крови показала относительный нейтрофильный лейкоцитоз у пациентов 1-й и 3-й группы наблюдения ($p < 0,05$).

У пациентов 3-й группы отмечается эозинофилия до $5,8 \pm 0,31$ /мкл против контроля - $1,6 \pm 0,13$ /мкл, ($p < 0,05$).

У всех обследуемых женщин количество тромбоцитов соответствовало референсным значениям $239,4 \pm 4,59 \times 10^9$ /л, $254,3 \pm 6,4 \times 10^9$ /л и $248,6 \pm 4,92 \times 10^9$ /л с относительным повышением по сравнению с контрольной группой - $228,5 \pm 4,8 \times 10^9$ /л.

СОЭ была повышена у всех пациентов независимо от степени тяжести ОА, ($p < 0,05$), самые высокие показатели которого наблюдались в 1- и 2-группе $26,2 \pm 1,63$ мм/ч и $23,1 \pm 1,58$ мм/ч, что было двукратно выше чем у здоровых женщин $12,0 \pm 0,6$ мм/ч (табл.2).

Табл. 2.

Биохимические параметры крови

Показатели	Контрольная группа(n=30)	1-группа (n=35)	2-группа (n=35)	3-группа (n=35)
Глюкоза (ммоль/л)	$5,1 \pm 0,12$	$5,06 \pm 0,18^*$	$5,67 \pm 0,14^*$	$5,4 \pm 0,28^*$
АЛТ (МЕ/л)	$27,0 \pm 1,22$	$25,2 \pm 0,87$	$24,7 \pm 1,52$	$26,1 \pm 1,78^*$
АСТ (МЕ/л)	$24,5 \pm 1,05$	$25,4 \pm 1,25$	$23,3 \pm 1,16$	$24,9 \pm 1,35^*$
Общий билирубин (мкмоль/л)	$16,9 \pm 0,62$	$9,82 \pm 0,56$	$9,47 \pm 0,66$	$10,1 \pm 0,71^{***}$
Общий белок (г/л)	$71,6 \pm 2,31$	$73,6 \pm 1,03$	$75,4 \pm 0,82^*$	$73,5 \pm 1,71^*$
Мочевина (ммоль/л)	$5,97 \pm 0,18$	$6,2 \pm 0,34$	$6,6 \pm 0,27^*$	$6,5 \pm 0,21^{**}$
Креатинин (мкмоль/л)	$55,4 \pm 3,64$	$77,7 \pm 2,88$	$73,0 \pm 2,71$	$79,3 \pm 2,26$
СРБ (МЕ/л)	$1,30 \pm 0,01$	$12,4 \pm 0,53^*$	$8,9 \pm 0,81^{***}$	$7,93 \pm 0,27^{***}$
АСЛО (МЕ)	$107,7 \pm 3,05$	$162,7 \pm 5,74^*$	$185,9 \pm 2,48^*$ *	$203,4 \pm 7,23^*$

*Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе ($P < 0,05 - 0,001$)*

Интересная тенденция наблюдалась у наших обследованных, так самый высокий показатель СРБ $12,4 \pm 0,53$ МЕ/л у больных 1-группы, что в 9,5 раза выше контрольных значений $1,30 \pm 0,01$ МЕ/л. Это свидетельствовало о недавнем начале заболевания и наличии реактивных повреждений суставов, что также связано с более молодым возрастом пациентов и наличием у них адекватного иммунного ответа. У 2-группы пациентов с утяжелением течения заболевания 2-степенью ОА показатель СРБ равный $8,9 \pm 0,81$ МЕ/л был в 7 раз выше контрольной группы, однако при сравнении с 1-группой парадоксально ниже на 1,4 раза, а в 3-группе значение СРБ было $7,93 \pm 0,27$ МЕ/л, что указывало на постепенное угасание неспецифической иммунной реакции организма с увеличением как возраста пациентов, так и давности патологического процесса.

В результате исследования показателей коагулограммы было выявлено достоверное повышение фибриногена независимо от степени тяжести ОА у женщин всех групп $4,1 \pm 0,1$ г/л, $4,2 \pm 0,18$ г/л и $3,83 \pm 0,05$ г/л по отношению к контрольной группе $2,90 \pm 0,07$ г/л. При этом остальные показатели коагулограммы были в пределах референсных значений.

С учетом данных мировой литературы, проводили анализы на определение уровня витамина D (25(OH)D3), сывороточного кальция, магния и железа в крови, а также кальция и фосфора в моче у пациентов группы обследования. В результате, на основании полученных анализов установлен статистически значимый дефицит концентрации витамина D независимо от степени тяжести ОА у женщин, $P < 0,01 - 0,001$ (табл.3.).

При этом выявили характерную особенность дисбаланса обмена кальция, которая заключается в достоверное снижение у пациентов 1-й группы в 1,4 раза (до $1,69 \pm 0,07$ ммоль/л, против контрольных значений- $2,4 \pm 0,12$ ммоль/л), табл.3.

Таблица 3.

Микроэлементы крови при ОА

Показатели	Контрольная группа (n=30)	1-группа (n=35)	2-группа (n=35)	3-группа (n=35)
25(OH)D3 (нг/мл)	$79,6 \pm 1,67$	$45,7 \pm 0,64^{***}$	$36,63 \pm 1,12^{***}$	$32,4 \pm 0,81^{**}$
Кальций (ммоль/л)	$2,4 \pm 0,12$	$1,69 \pm 0,07^{***}$	$2,8 \pm 0,06$	$1,95 \pm 0,04$
Магний (ммоль/л)	$1,1 \pm 0,03$	$2,07 \pm 0,06^*$	$2,2 \pm 0,05^{***}$	$1,98 \pm 0,08^{***}$
Железо (нмоль/л)	$14,4 \pm 0,45$	$14,8 \pm 0,2^{***}$	$18,6 \pm 0,57^*$	$37,9 \pm 0,84^{***}$

*Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе ($P < 0,05 - 0,001$)*

А у пациентов 2-й группы отмечается тенденция к повышению кальция в крови до $2,8 \pm 0,06$ ммоль/л, что видимо связано с интенсивным вымыванием кальция из костей в кровь для коррекции гипокальциемии.

У пациентов 3-й группы также отмечается дефицит кальция в крови до $1,95 \pm 0,04$ ммоль/л против контрольных значений $2,4 \pm 0,12$ ммоль/л.

В нашем исследовании концентрация витамина D (25(OH)D3) в крови у всех пациентов была в пределах нормы, однако сравнительно контрольной группы во 2- и 3- группах показатели в 2,5 раза были ниже, что объясняет наличие гипокальциемии в данных группах.

В результате из всех обследованных женщин показатели денситометра были в пределах от 1 SD до 2,5 SD у 6 больных (17,1%) 1-й группы, у 9 (25,7%) пациентов 2-й группы, у 11 (31,4%) пациентов 3-й группы, подтверждает наличие у них остеопении. У 3 (8,6%) женщин 1-й группы, у 8 (22,9%) больных 2-й группы и у 12 (34,3%) пациентов 3-й группы установлен остеопороз (рис.3).

Следует отметить, что ни в одной группе больных не были установлены переломы костей, но выявлены такие заболевания опорно-двигательного аппарата как сколиоз II степени в сочетании с плоскостопием II-III степени.

Таким образом, показатели ультразвукового денситометра указывали на наличие остеопении у 31,4% женщин 3-й группы, у пациентов 1-й и 2-й группы были на уровне 17,1% и 25,7% соответственно. Остеопороз преимущественно встречается у женщин 3-й группы-34,3% больных женщин, чем у пациентов 1-й и 2-й группы (рис.3.).

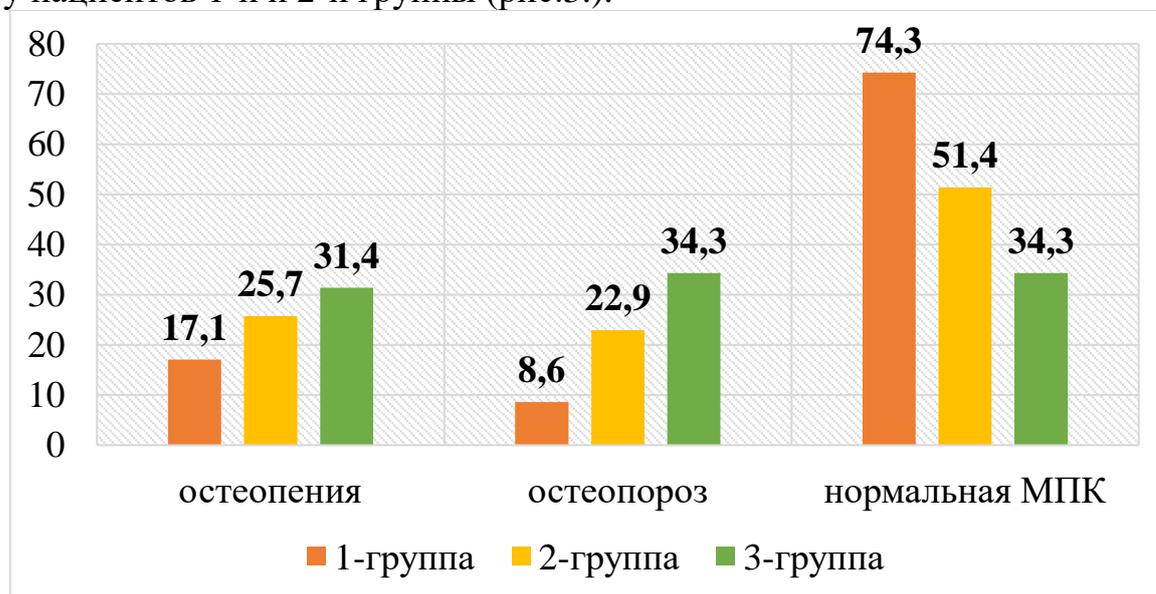


Рис.3. Оценка минеральной плотности костей при ОА у женщин (%)

Также выраженность остеопоретических изменений на больной и здоровой конечностях была неодинакова, в большей степени они проявлялись на больной конечности.

В исследовании также было установлено сочетание остеопороза с другими заболеваниями костной системы, такими как, со сколиозом II степени в сочетании с плоскостопием II степени.

Взаимосвязь факторов снижения минеральной плотности костей, наличия дегенеративных изменений костно-суставной системы на фоне метаболических нарушений указывает на необходимость изучения цитокинового статуса у данной категории больных.

В четвертой главе диссертации «**Результаты оценки цитокинового статуса и разработка иммунодиагностических критериев прогрессирования остеоартроза у женщин**» приведены результаты изучения концентрации цитокинов и факторов роста сыворотки крови, влияющих на прогрессирование остеоартроза, приводящих к потере трудоспособности, представлены результаты иммунологических исследований, определены маркеры ремоделирования костно-суставной системы, факторы защиты и повреждения с проведением корреляционного анализа показателей и разработкой диагностических критериев.

В нашем исследовании с целью изучения иммунного статуса больных ОА были отобраны наиболее информативные иммунологические показатели: цитокин костной резорбции - интерлейкин 17А (IL-17А), ростовые факторы TGF-β2, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A) и IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста), прокальцитонин (ПКТ) в качестве специфического маркера генерализованной и локальной инфекции при ревматических заболеваниях.

Установлено достоверное повышение уровня IL-17А у пациентов не зависимо от степени тяжести ОА. При этом самый максимальный подъем его уровня отмечается у пациентов первой группы-до 116,36±10,38 пг/мл против контрольных показателей-15,20±0,77 пг/мл, что указывает на повышение в 7,65 раза, чем у пациентов 2-й и 3-й группы: до 73,61± 3,30 пг/мл и 71,5± 1,88 пг/мл, то есть повышен в 4,8 раза и 4,7 раза против контрольной группы соответственно, p<0,001, табл.4.

Табл. 4.

Иммунологические параметры крови

Показатели	Контрольная группа(n=30)	1-группа (n=35)	2-группа (n=35)	3-группа (n=35)
IL-17 А (пг/мл)	15,4±1,08	116,4±2,36**	75,1 ± 3,05***	71,4± 2,29***
TGF-β2 (пг/мл)	33,4±1,85	167,2±2,42***	214,7±5,65***	228,1± 4,79***
IGF-1 (пг/мл)	95,1±2,73	155,3±2,86*	194,1±3,00***	97,9± 2,42
VEGF-A (пг/мл)	86,6±2,32	206,4±5,24*	232,8± 4,73***	197,1± 4,54*
ПКТ (нг/мл)	0,05±0,1 2	0,74±0,11*	1,08± 0,17*	0,2± 0,015

*Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе (P<0,05 - 0,001)*

В наших исследованиях у пациентов с ОА установлено повышение концентрации TGF- β 2 в крови у всех пациентов независимо от степени тяжести заболевания ($P < 0,001$). Хотя при сравнении показателей основных групп, результат 3-группы ($228,4 \pm 4,5$ пг/мл) был в 1,4 раза выше 1-группы ($167,76 \pm 10,65$ пг/мл).

Следовательно, повышение TGF- β 2 было пропорционально тяжести состояния и по уровню данного фактора роста имеется возможность прогнозирования разрушения хряща и костной ткани.

Анализ уровня IGF-1 при этом показал достоверное повышение у пациентов 1-й группы до $155,5 \pm 9,94$ пг/мл ($P < 0,05$), у больных 2-й группы до $194,19 \pm 5,41$ пг/мл по сравнению значений группы контроля - $99,91 \pm 0,31$ пг/мл ($P < 0,01$). При этом показатель IGF-1 у пациентов 3-й группы был на уровне контрольных значений с тенденцией к снижению до $97,8 \pm 1,7$ пг/мл.

С учетом выше приведенных данных, нами изучена концентрация VEGF при ОА у женщин в зависимости от степени тяжести заболевания. В результате установлено самое максимальное повышение у больных 2-й группы в 2,7 раза ($232,7 \pm 3,87$ пг/мл). При этом при 1-степени тяжести ОА отмечается его повышение в 2,4 раза ($206,7 \pm 24,9$ пг/мл), а при максимальной степени активности заболевания VEGF повышается в 2,3 раза ($197,1 \pm 13,5$ пг/мл), против контроля - $86,49 \pm 1,94$ пг/мл ($P < 0,05 - 0,001$) (табл.4).

Полученный результат подтверждает процесс активации ангиогенеза с высокой вероятностью обеспечения нормального кровообращения в зоне поражения.

Изучение биохимических медиаторов воспаления у женщин при ОА показало повышение уровня ПКТ в зависимости от степени активности патологического процесса.

У больных с сопутствующими заболеваниями при ОА 1-й и 2-й степени концентрация ПКТ была значительно выше, $0,74 \pm 0,11$ нг/мл и $1,08 \pm 0,17$ нг/мл соответственно, против контроля - $0,05 \pm 0,1$ нг/мл. При ОА 3-й степени тяжести у пациентов была отмечена тенденция к повышению до $0,2 \pm 0,015$ нг/мл, что подтверждает влияние сопутствующих заболеваний на развитие, течение и исход ОА у женщин (табл.4).

Таким образом, механизм развития ОА у женщин тесно взаимосвязан с дисфункцией эндотелия сосудов. У женщин в постменопаузальном периоде высокий риск развития и прогрессирования ОА независимо от степени тяжести. Для раннего выявления риска развития ОА у женщин необходимо регулярное обследование и изучение активности факторов роста и провоспалительных маркеров для профилактики осложнений основного заболевания.

С целью определения ранних признаков ремоделирования хрящевой ткани при гонартрозе нами были изучены олигомерный матриксный белок хряща (COMP) и N-терминальный телопептид коллагена I типа (NTX-I) в сыворотке крови больных женщин.

Концентрация COMP была статистически значимой во всех группах и достоверно превышала показатели контрольной группы, однако в 1-группе

результат был самым высоким. При сравнении с показателями здоровых ($842,8 \pm 6,33$ нг/мл) в начальной стадии ОА коленного сустава у женщин 1-группы ($2738,4 \pm 14,5$ нг/мл) матриксный хрящевой белок был в 3,25 раза выше контрольной группы, относительно 3-группы также превышал на 1,4 раза (рис.5). Следует отметить, что в 3-группе концентрация СОМР была близка к референсному значению (≤ 2000 нг/мл), а достоверно высокое значение в 1- и 2-группах ($2265,2 \pm 15,6$ нг/мл) указывает на то, что СОМР может быть использован в качестве раннего диагностического маркера ОА. Именно на начальном этапе формирования гонартроза, когда костные изменения еще незначительны и рентгенологическая визуализация дает скудную информацию, происходит усиленная деструкция хрящевой ткани под воздействием провоспалительных цитокинов.

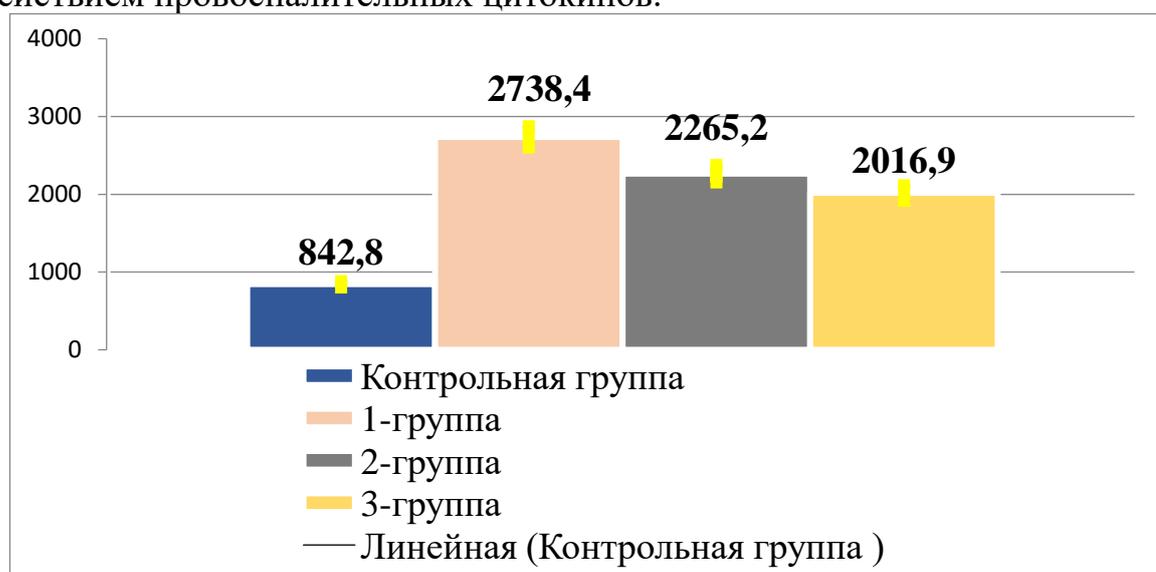


Рисунок 5. Концентрация олигомерного матриксного белка хряща (СОМР) у женщин с ОА (нг/мл)

NTX-I был двукратно повышен во 2-группе исследования ($1,074 \pm 0,08$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой ($0,544 \pm 0,07$ нг/мл), и в 5 раз выше в 3-группе ($2,945 \pm 0,05$ нг/мл) (рис.6). Телопептид коллагена I типа является также продуктом распада субхондральной кости и будучи маркером костной резорбции, наиболее информативен в прогнозировании тяжести течения ОА и по нашим наблюдениям указывает на быстрое прогрессирование заболевания. Тем самым, на ранних стадиях заболевания и до формирования гонартроза практически не информативен, так как патогенетически на 1- и 2-стадиях ОА отсутствуют проявления остеопороза.

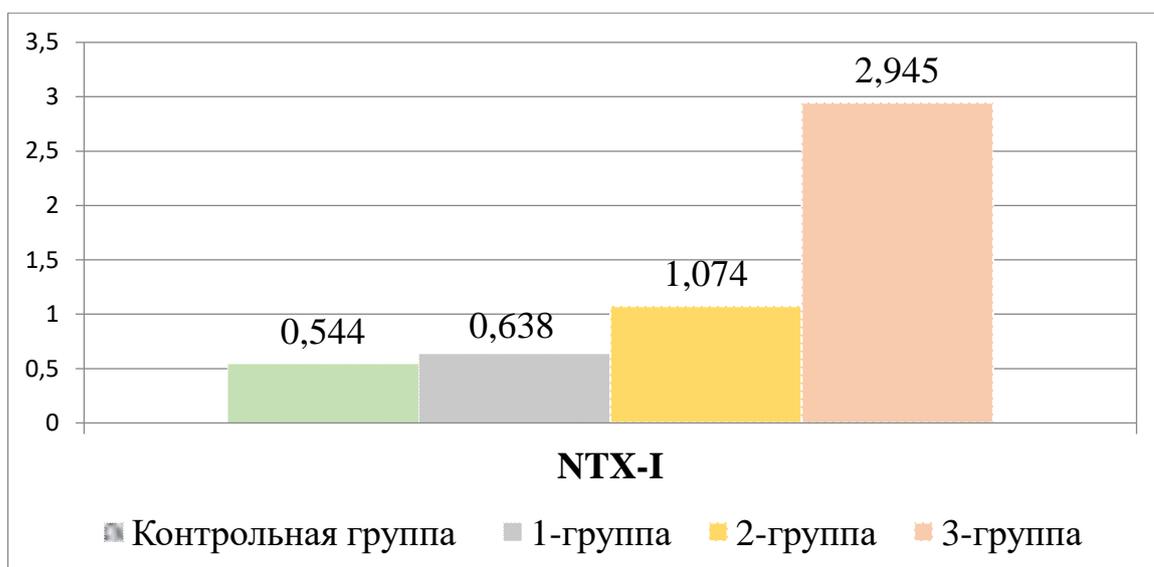


Рисунок 6. Концентрация N-терминального телопептида коллагена I типа (NTX-I) у женщин с ОА (нг/мл)

Таким образом, изменение маркеров костного метаболизма в сыворотке крови является релевантным методом оценки ОА и при комплексном подходе к диагностике позволяет разработать индивидуальный алгоритм ведения для каждого пациента. В нашем исследовании повышение концентрации СОМР был информативен в качестве раннего диагностического маркера ОА, а NTX-I как предиктор остеопороза субхондральной кости на более поздних стадиях заболевания.

В нашем исследовании была проведена оценка уровня эстрогенов для изучения влияния гормонального статуса на течение заболевания, так как дефицит эстрогенов является одним из предрасполагающих факторов ОА у женщин. Так как обследованные нами женщины были трех возрастных групп (молодого, среднего и пожилого возраста) для каждого возраста результаты сравнивались с соответствующими референсными значениями.

Определение эстрадиола в крови у женщин 1-группы молодого возраста, у которых менструальный цикл длился в среднем $29,4 \pm 0,12$ дней проводился в лютеиновую фазу, когда показатели гормона выше и можно объективно оценить функционирование яичников, а у женщин 2-группы среднего возраста от 45 до 59 лет, (соответствующих пременопаузе, климактерическому периоду и постменопаузе) и 3-группы пожилого возраста от 60 до 74 лет сбор крови был проведен в дни осмотра больных для исследования. Исходя из результатов анализа эстрадиола в крови у всех женщин средний показатель соответствовал референсным значениям. Однако при опросе женщин 2- и 3-группы имелись субъективные симптомы дефицита эстрогенов, поэтому с целью выявления взаимосвязи уровня эстрогенов с состоянием костного метаболизма, нами был проведен корреляционный анализ иммунологических параметров и маркеров костно-хрящевого ремоделирования СОМР и NTX-I (рис.7.и рис.8).

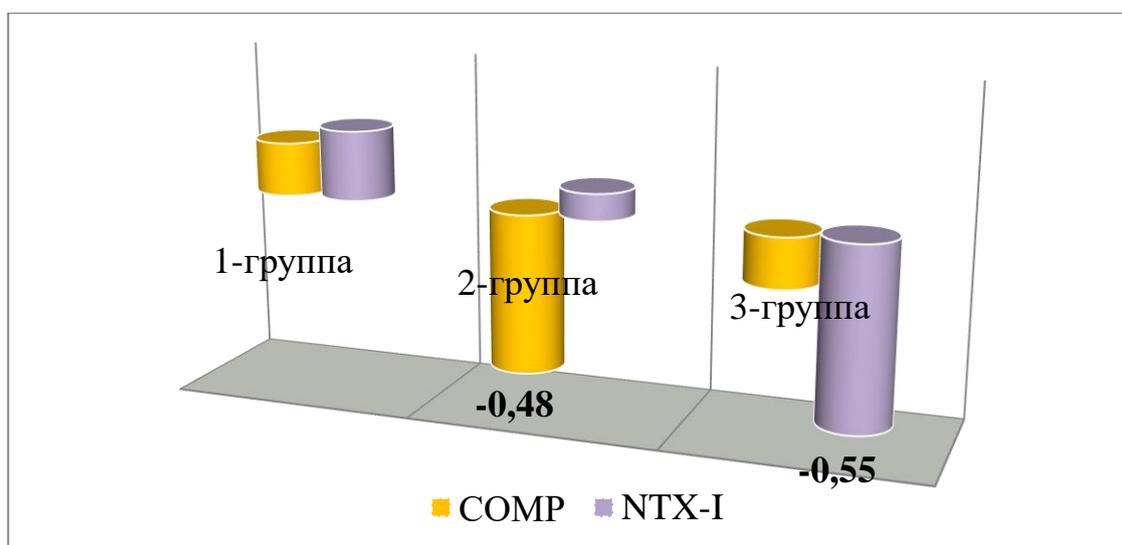


Рисунок 7. Корреляционная взаимосвязь эстрадиола с маркерами костного-хрящевой дегенерации

В нашем исследовании информативные результаты были получены у больных 2- и 3-группы, у которых наблюдался физиологический период снижения выработки эстрогенов, т.е. период менопаузы и пременопаузы, так значимая отрицательная связь между NTX-I и концентрацией эстрадиола ($r=-0,55$) свидетельствовала о наличии активного остеокластогенеза у женщин пожилого возраста, т.е. чем меньше уровень эстрадиола в крови, тем выше концентрация NTX-I – раннего маркера остеопороза. Во 2-группе также наблюдалась умеренная отрицательная связь эстрадиола с уровнем COMP ($r=-0,48$), что связано с уменьшением продукции протеогликанов коллагена хондроцитами при гипоэстрогении и усиленной деструкцией хряща при этом.

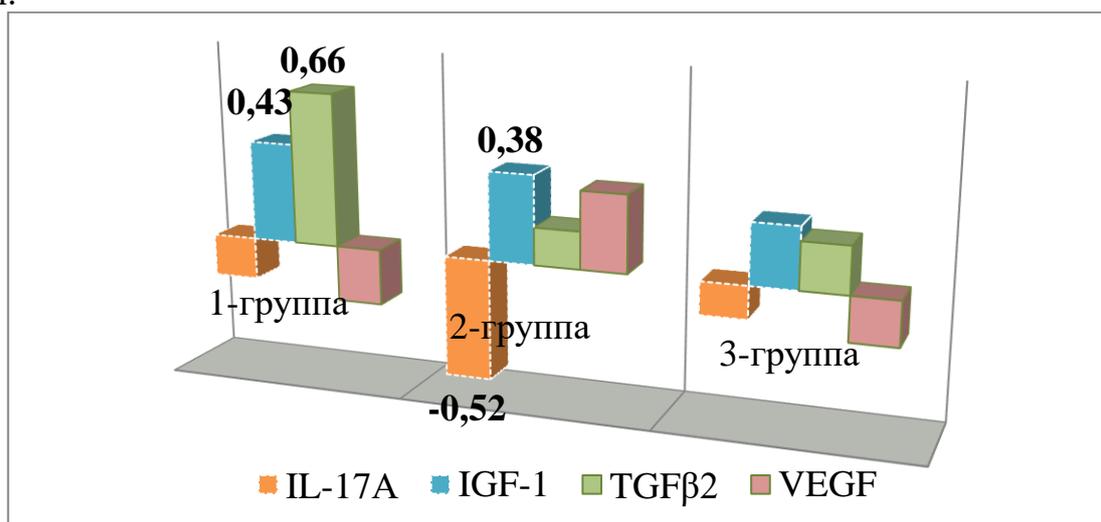


Рисунок 8. Корреляционная взаимосвязь эстрадиола с иммунологическими параметрами

При изучении корреляционной зависимости иммунологических показателей с эстрадиолом были получены весьма интересные, но разнонаправленные результаты, во 2-группе была определена значимая

отрицательная связь эстрадиола с ИЛ-17А ($r=-0,52$), а в 1-группе значимая положительная связь с TGF β 2 ($r=0,66$) и умеренная с IGF-1 ($r=0,43$). Так как эстрадиол в организме женщин выступает в качестве защитного фактора от возрастного костно-хрящевого ремоделирования, ИЛ-17А будучи цитокином костной резорбции и обладающим деструктивным провоспалительным эффектом относительно соединительной ткани имеет обратно пропорциональный прирост с уровнем женского полового гормона. Данная тенденция прослеживалась во 2 группе при средне-тяжелой стадии ОА, когда как повреждающие, так и защитные факторы костно-хрящевой системы имели одинаковую силу. В 1-группе в силу возрастных особенностей компенсаторной активации остеобластогенеза в ответ на повреждение коленного сустава, наблюдалась тенденция к повышению факторов роста.

По результатам корреляционного анализа, который был проведен избирательно между цитокином ИЛ-17А и маркерами повреждения суставов СОМР и NTX-I были получены нижеследующие результаты: Между NTX-I и ИЛ-17А в 3-группе обследованных женщин была выявлена сильная положительная корреляционная связь ($r=0,62$), во 2-группе средняя положительная - ($r=0,38$), в 1-группе корреляционная зависимость была слабой и неинформативной. В отношении СОМР и ИЛ-17А в 1-группе была определена также сильная положительная связь ($r=0,56$), а в остальных группах связь была слабой (рис.9.).

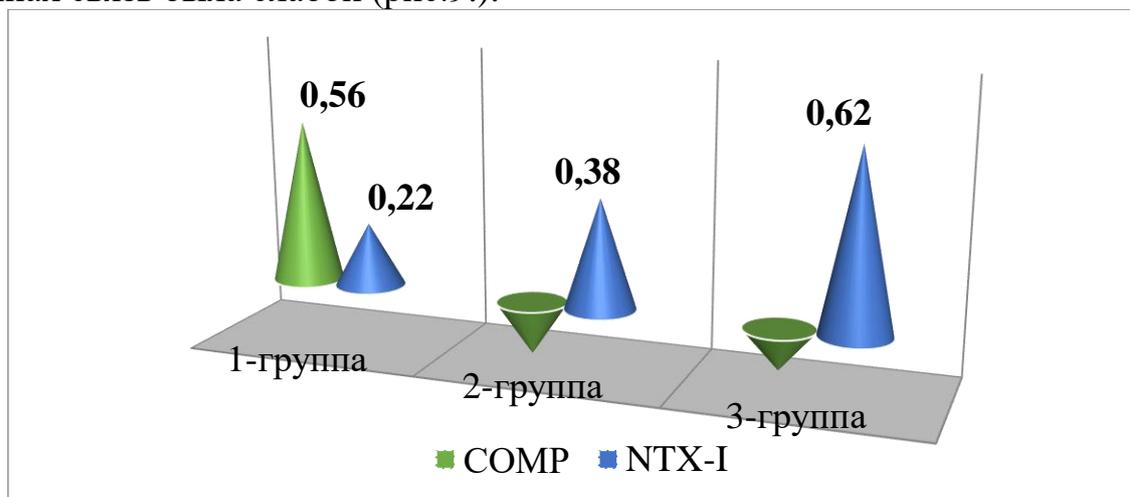


Рисунок 9. Корреляционная взаимосвязь ИЛ-17А с маркерами костного-хрящевой дегенерации

Полученные результаты свидетельствуют о том, что NTX-I будучи индикатором остеопороза индуцируется ИЛ-17А, известным как цитокин костной резорбции и оба показателя имеют однонаправленное действие, что подтверждается также рентгенологически у больных с 3-стадией ОА. С уменьшением частоты и интенсивности остеопороза у больных, уменьшается синтез как цитокина ИЛ-17А, так и NTX-I. Хотя абсолютная концентрация ИЛ-17А была самой высокой на ранних стадиях заболевания в 1-группе, несмотря на это корреляционный анализ показывает нам патогенетическое взаимодействие цитокина с NTX-I, т.е. нарастанием тяжести ОА нарастает и

степень костной деструкции. COMP имел также прямую сильную связь с ИЛ-17А в 1-группе, что указывает на возможность применения данного показателя в качестве раннего диагностического маркера в начальных стадиях ОА, когда рентгенологические изменения практически отсутствуют.

Корреляционный анализ ростовых факторов TGF- β 2, VEGF-A и IGF-1 с маркерами костно-хрящевой деструкции показал наиболее статистически значимые результаты с IGF-1 и COMP.

В нашем исследовании была определена высокая отрицательная связь между IGF-1 и COMP в 3-группе ($r=-0,72$) и средняя во 2-группе ($r=-0,39$), что подтверждает защитный механизм действия IGF-1, направленный на репарацию поврежденных участков хряща с усилением роста коллагеновых волокон и восстановлением субхондральной кости. В 3-группе у женщин с тяжелой степенью гонартроза чем выше концентрация COMP, тем меньше синтез IGF-1. Во 2 группе при средней тяжести заболевания этот процесс менее выражен, но повторяет такую же тенденцию. При этом в 1-группе наблюдалось противоположное явление, т.е. средняя прямая связь ($r=0,44$), что более характерно для защитно-компенсаторных механизмов в начале заболевания и немаловажное значение имеет молодой возраст пациентов, когда все силы иммунной системы направлены на коррекцию повреждений в суставах путем индукции ростовых факторов. Что касается NTX-I, то корреляционные связи с IGF-1 были слабыми и малоинформативными во всех группах обследованных (рис.10).

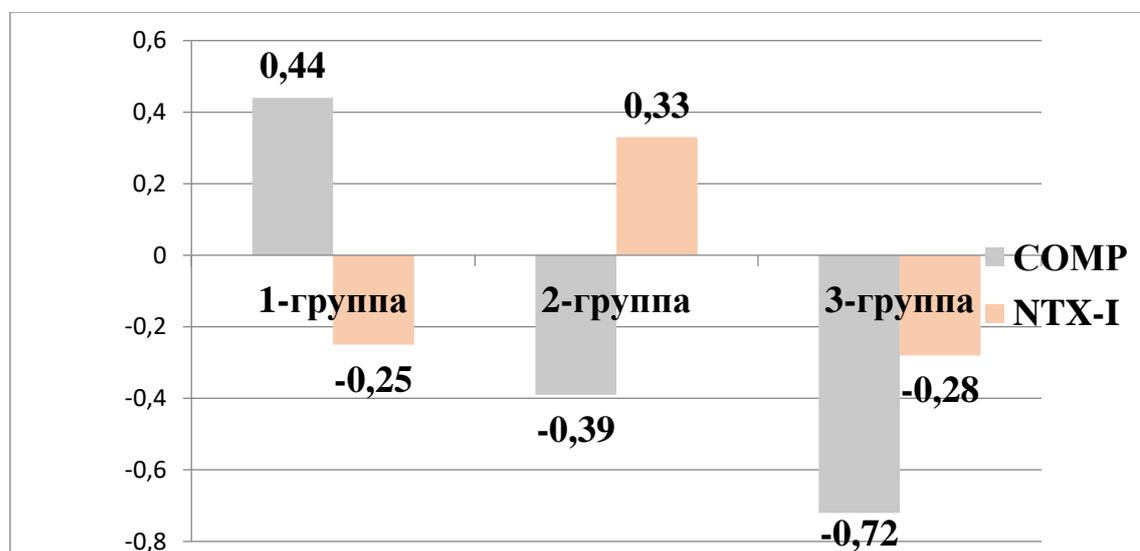


Рисунок 10. Корреляционная взаимосвязь IGF-1 с маркерами костного-хрящевой дегенерации

При проведении корреляционного анализа статистически значимые результаты были получены между ИЛ-17А и сывороточным кальцием в 3-группе ($r=0,42$) умеренная положительная связь, свидетельствующая о том, что чем выше кальций в крови, тем выше уровень цитокина костной резорбции. Однако относительно витамина D были получены отрицательные связи разной интенсивности: заметная отрицательная связь ($r=-0,56$)

наблюдалась в 1-группе, умеренная отрицательная ($r=-0,48$) во 2-группе, что можно объяснить разнонаправленностью механизмов действия, где 25(ОН)D3 способствует абсорбции кальция в кишечнике и тем самым увеличивает минеральную плотность костей, а ИЛ-17А напротив, в патогенезе ОА играет роль хондродеструктивного фактора (рис.9).

В нашем исследовании были определены маркеры ранней диагностики ремоделирования хрящевой ткани и раскрыто патогенетическое значение каждого из них с применением доступных диагностических методов. Следовательно, для осуществления инновационного подхода к раннему выявлению гонартроза у женщин были разработаны диагностические критерии ремоделирования коленного сустава с учетом возраста.

Для каждой возрастной категории были выделены факторы защиты и повреждения, которые необходимо учитывать для прогноза и оценки эффективности лечения.

Для **женщин молодого возраста (19-44 лет)** основным защитным фактором является синтез эстрогенов, поэтому нами рекомендовано определение концентрации эстрадиола в динамике каждые 6 месяцев. Факторами повреждения выделены ИЛ-17А, показывающий активность воспалительного процесса в соединительной ткани и СОМР как ранний маркер дегенерации хрящевой ткани.

Для **женщин среднего возраста (45-59 лет)** в качестве фактора защиты рекомендовано определение IGF-1 в сыворотке крови каждые 6 месяцев, повышение которого в динамике показывает регенерацию хрящей и восстановление поврежденных участков субхондральной кости. Факторами повреждения выделены ИЛ-17А и СОМР.

Для **женщин пожилого возраста (60-74 лет)** фактором защиты является оптимальный уровень витамина D в крови, факторами повреждения выделены ИЛ-17А и NTX-I (рис.11).

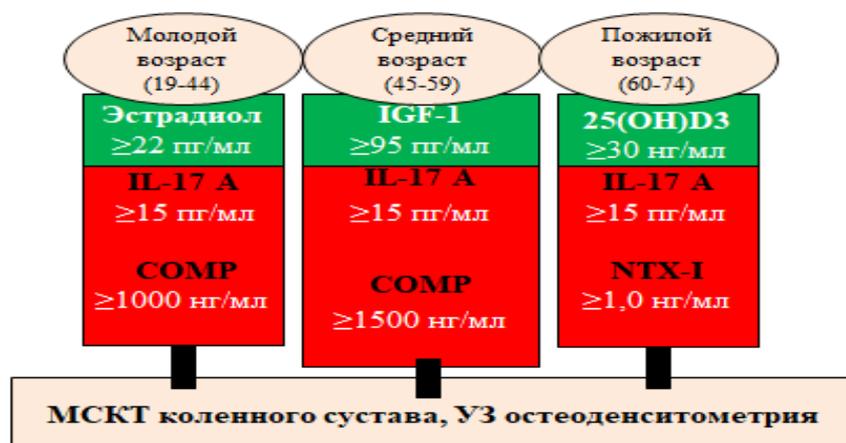


Рис.11. Диагностические критерии ремоделирования коленного сустава с учетом возраста

Примечание: Параметры в зеленых фигурах – защитные факторы, их нарастание в динамике отражает благоприятный прогноз и высокую эффективность лечения, в красных фигурах – факторы повреждения, нарастание которых указывает на прогрессирование ОА и необходимость изменения тактики лечения пациентов, МСКТ и УЗ остеоденситометрия остаются базовыми инструментальными методами подтверждения диагноза для всех возрастных категорий.

Таким образом, установлено достоверное повышение уровня ИЛ-17А у пациентов независимо от степени тяжести ОА. При этом самый максимальный подъем его уровня отмечается у пациентов первой группы, действие ИЛ-17А при ОА может быть связано с его участием в развитии синовиального воспаления и деструкции суставной ткани. Повышение TGF- β 2 было пропорционально тяжести состояния и по уровню данного фактора роста имеется возможность прогнозирования разрушения хряща и костной ткани. Анализ уровня IGF-1 при этом показал достоверное повышение у пациентов 1-й группы, у пациентов 3-й группы был на уровне контрольных значений с тенденцией к снижению, что указывает на истощение репаративных защитных механизмов восстановления хрящевой ткани у пожилых и обусловлено превалированием катаболических процессов.

Повышение концентрации СОМР был информативен в качестве раннего диагностического маркера ОА, а NTX-I как предиктор остеопороза субхондральной кости на более поздних стадиях заболевания. Также значимая отрицательная связь между NTX-I и концентрацией эстрадиола свидетельствовала о наличии активного остеокластогенеза у женщин пожилого возраста, т.е. чем меньше уровень эстрадиола в крови, тем выше концентрация NTX-I – раннего маркера остеопороза. Во 2-группе также наблюдалась умеренная отрицательная связь эстрадиола с уровнем СОМР, что связано с уменьшением продукции протеогликанов коллагена хондроцитами при гипоэстрогении и усиленной деструкцией хряща при этом.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что NTX-I будучи индикатором остеопороза индуцируется ИЛ-17А, известным как цитокин костной резорбции и оба показателя имеют однонаправленное действие, что подтверждается также рентгенологически у больных с 3-стадией ОА. СОМР имел также прямую сильную связь с ИЛ-17А в 1-группе, что указывает на возможность применения данного показателя в качестве раннего диагностического маркера в начальных стадиях ОА, когда рентгенологические изменения практически отсутствуют.

Резюмируя все полученные результаты исследования, с целью реализации инновационного подхода к раннему выявлению ОА у женщин были разработаны диагностические критерии ремоделирования коленного сустава с учетом возраста, были выделены факторы защиты и повреждения,

которые необходимо учитывать для прогноза и оценки эффективности лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При ретроспективном анализе историй болезни пациентов с ОА преобладали женщины 83,2%. В возрастном аспекте преобладали лица пожилого - 44,6% и старческого возраста - 34,8%, по локализации поражения чаще встречался гонартроз у 53,4% и коксартроз у 40,2%. Коморбидная патология встречалась у 89,0% с преобладанием сердечно-сосудистых заболеваний, ГБ - 36,1% и ИБС - 33,4%. По месту жительства преимущественно в сельской местности проживали 68,4%. Средняя продолжительность заболевания составила $12,54 \pm 2,16$ лет, средний возрастной показатель был $65,8 \pm 2,31$ лет.

2. Установлены гендерные особенности факторов риска при ОА: у мужчин чаще встречались перенесенные травмы костей и суставов – 23,1%, плоскостопие/нарушение осанки – 23,6%. У женщин основным фактором риска была наследственная предрасположенность - 65,4%, менопауза и климактерический период - 52,8%, избыточный вес/ожирение - 45,9%, многократная беременность и роды (более трех) - 23,1%.

3. Установлен статистически значимый дефицит концентрации витамина D независимо от степени тяжести ОА у женщин, выявлен дисбаланс обмена кальция: снижение сывороточного кальция у пациентов 1-й группы в 1,4 раза, а у пациентов 2-й группы отмечалась компенсаторная гиперкальциемия. Установлена остеопения у 32,4% женщин 3-группы, у 26,1% 1-группы и 26,4% женщин 2-группы. Остеопороз преимущественно встречался у 37,9% женщин пожилого возраста.

4. Установлено достоверное повышение концентраций IL-17A и TGF- β 2 у пациентов независимо от степени тяжести ОА и двукратное повышение IGF-1 в крови у женщин 1- и 2-группы, а также установлено повышение олигомерного матриксного белка хряща (COMP) в 3,25 раза у женщин молодого возраста в начальной стадии ОА, N-терминальный телопептид коллагена I типа (NTX-I) был двукратно повышен во 2-группе исследования и в 5 раз выше в 3-группе.

5. Разработаны диагностические критерии ремоделирования коленного сустава у женщин с учетом возраста. Установлены факторы защиты -эстрадиол, IGF-1 и 25(OH)D3, факторы повреждения – ИЛ-17А, маркеры ремоделирования хрящевой ткани COMP и деструкции субхондральной кости NTX-I.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING ACADEMIC DEGREES
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01
AT THE INSTITUTE OF HUMAN IMMUNOLOGY AND GENETICS
BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

TOKHIROVA NOZIGUL SAYFULLOEVNA

**AN INNOVATIVE APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF IMMUNO-
INFLAMMATORY STATUS IN OSTEOARTHRITIS IN WOMEN**

14.00.36 – Allergology and immunology

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PHD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2025

The topic of the doctoral dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation under number B2022.1.PhD/Tib2585.

The dissertation was completed at the Bukhara State Medical Institute

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and on the Information and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Scientific supervisor: **Ganieva Shakhzoda Shavkat kizi**
Doctor of Sciences, associate Professor

Official opponents: **XX**
Doctor of Sciences, Professor
XX
Doctor of Sciences, Professor

Leading organization: **Tashkent Pediatric Medical Institute**

Defense will take place on «___» _____ 2025 at _____ at the meeting of Scientific Council DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of Human Immunology and Genetics (address: 100060, Uzbekistan, Tashkent, Y.Gulyamov street.74. Phone/fax: (+99871) 207-08-30; e-mail: immunology@academy.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Institute of Human Immunology and Genetics (registered number №____). (Genetics (address: 100060, Uzbekistan, Tashkent, Y.Gulyamov street.74. Phone/fax: (+99871) 207-08-30)

Abstract of dissertation sent out on «___» _____ 2025 year
(mailing report № _____ on «___» _____ 2025 year)

T.U.Aripova,
Chairman of the Scientific Council on awarding of the scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academic

Kh.M.Khatamov,
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Sciences

A.A.Ismailova,
Chairman of the Scientific seminar of the scientific council on awarding of the scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the doctor of philosophy dissertation)

The objective of research work. Development of an innovative approach to the diagnosis of the immune-inflammatory condition in osteoarthritis in women.

The object of the research. The object of the study as a retrospective analysis, was the medical history of 1,184 patients, and 105 women aged 19 to 74 years who were treated with knee osteoarthritis in 2019-2021 at the rheumatology department of the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center and 30 practically healthy women.

The scientific novelty of the research work is as follows:

For the first time, it has been established that the main risk factor for osteoarthritis in women is hereditary predisposition, premenopause and menopause, overweight/obesity, multiple pregnancies and childbirth (more than three), whereas in men osteoarthritis is caused by bone and joint injuries, flat feet / posture disorders;

For the first time, an imbalance of calcium metabolism was established due to a statistically significant vitamin D deficiency in all women, regardless of the severity of osteoarthritis: in group 1, young patients showed a decrease in serum calcium levels, in group 2, compensatory hypercalcemia, and in older women, osteopenia and severe osteoporosis were detected.;

For the first time, a significant increase in concentrations of IL-17A, TGF- β 2, IGF-1 was found in women, regardless of the severity of osteoarthritis, against the background of increased levels of oligomeric matrix cartilage protein (COMP) and N-terminal telopeptide type I collagen (NTH-I);

for the first time, the determination of levels of protective factors (estradiol, IGF-1 and 25(OH) D3) and aggression factors (IL-17A, COMP markers of cartilage destruction), markers of subchondral bone resorption (NTH-I) as effective diagnostic criteria for age-related knee joint remodeling in women with osteoarthritis.

Implementation of the research results.

Based on scientific results obtained during the development of an innovative approach to the diagnosis of immune-inflammatory conditions in osteoarthritis in women:

the first scientific novelty: it has been established for the first time that the main risk factor for osteoarthritis in women is hereditary predisposition, premenopause and menopause, overweight/obesity, multiple pregnancies and childbirth (more than three), whereas in men osteoarthritis is caused by bone and joint injuries, flat feet / posture disorders, A methodological recommendation "A new method for assessing the immuno-inflammatory status in osteoarthritis in women" has been developed (approved by conclusion No. 23-m/154 dated December 4, 2023 of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute). This proposal was introduced into the practice of the Navoi Regional Center for Rehabilitation and Prosthetics of Persons with Disabilities by Order No. 53-I/H dated 09/16/2024. and in the Kashkadarya regional Multidisciplinary Medical Center by Order No. 136-I/H dated 09/16/2024. (Reference of the Scientific and

Technical Council under the Ministry of Health No. 10/62 dated December 10, 2024); *social efficiency*: the results obtained make it possible to detect osteoarthritis in women in a timely manner, conduct clinical and immunological diagnostics, optimize treatment tactics, reduce the development of complications, improve the quality of medical care, shorten hospital treatment and improve the quality of life; *economic efficiency*: the introduction of scientific results into the practical activities of the Navoi Regional Center for Rehabilitation and Prosthetics of Persons with Disabilities and Kashkadarya regional Multidisciplinary medical Center, the use of a new method for assessing the immune-inflammatory condition in osteoarthritis in women, is based on the fact that the determination of clinical and immunological parameters and the use of treatment methods provide economic efficiency in the amount of 17642,000 soums per one patient. *Conclusion*: The main risk factor for osteoarthritis in women is hereditary predisposition, premenopause and menopause, overweight / obesity, multiple pregnancies and childbirth (more than three), whereas in men osteoarthritis is caused by injuries to bones and joints, flat feet / impaired posture.

The second scientific novelty: for the first time, an imbalance of calcium metabolism was established due to a statistically significant vitamin D deficiency in all women, regardless of the severity of osteoarthritis: in group 1, young patients showed a decrease in serum calcium levels, in group 2, compensatory hypercalcemia, and in older women, osteopenia and severe osteoporosis were detected., A methodological recommendation "A new method for assessing the immuno-inflammatory status in osteoarthritis in women" has been developed (approved by conclusion No. 23-m/154 dated December 4, 2023 of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute). This proposal was introduced into the practice of the Navoi Regional Center for Rehabilitation and Prosthetics of Persons with Disabilities by Order No. 53-I/H dated 09/16/2024. and in the Kashkadarya regional Multidisciplinary Medical Center by Order No. 136-I/H dated 09/16/2024. (reference of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 10/62 dated December 10, 2024); *social effectiveness*: the results obtained make it possible to detect osteoarthritis in women in a timely manner, conduct clinical and immunological diagnostics, optimize treatment tactics, reduce the development of complications, improve the quality of medical care, shorten hospital treatment and improve the quality of life; *economic efficiency*: the introduction of scientific results into the practical activities of the Navoi Regional Center for Rehabilitation and Prosthetics of Persons with Disabilities and Kashkadarya regional Multidisciplinary medical Center, the use of a new method for assessing the immune-inflammatory condition in osteoarthritis in women, is based on the fact that the determination of clinical and immunological parameters and the use of treatment methods provide economic efficiency in the amount of 17642,000 soums per one patient. *Conclusion*: An imbalance of calcium metabolism due to a statistically significant vitamin D deficiency in all women, regardless of the severity of osteoarthritis, is manifested in group 1 in young patients by a decrease in serum calcium levels, in group 2 by compensatory hypercalcemia, and in older women by osteopenia and severe osteoporosis.

The third scientific novelty: for the first time, a significant increase in concentrations of IL-17A, TGF- β 2, IGF-1 was established in women, regardless of the severity of osteoarthritis, against the background of an increase in the level of oligomeric matrix cartilage protein (COMP) and N-terminal telopeptide type I collagen (NTH-I), a methodological recommendation "A new method" was developed. assessment of the immuno-inflammatory status in osteoarthritis in women" (approved by the conclusion No. 23-m/154 dated December 4, 2023 of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute). This proposal was implemented in the practice of the Navoi Regional Center for Rehabilitation and Prosthetics of Persons with Disabilities by Order No. 53-I/H dated 09/16/2024. and in the Kashkadarya Regional Multidisciplinary Medical Center by Order No. 136-I/H dated 09/16/2024 (reference of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 10/62 dated December 10, 2024); *social efficiency:* the results obtained make it possible to detect osteoarthritis in women in a timely manner, conduct clinical and immunological diagnostics, optimize treatment tactics, reduce the development of complications, improve the quality of medical care, shorten hospital treatment and improve the quality of life; *economic efficiency:* the introduction of scientific results into the practical activities of the Navoi Regional Center for Rehabilitation and Prosthetics of Persons with Disabilities and Kashkadarya regional Multidisciplinary medical Center, the use of a new method for assessing the immune-inflammatory condition in osteoarthritis in women, is based on the fact that the determination of clinical and immunological parameters and the use of treatment methods provide economic efficiency in the amount of 17642,000 soums per one patient. *Conclusion:* A significant increase in the concentrations of IL-17A, TGF- β 2, IGF-1 in women, regardless of the severity of osteoarthritis, is manifested against the background of an increase in the level of oligomeric matrix cartilage protein (COMP) and N-terminal telopeptide type I collagen (NTH-I).

the fourth scientific novelty: for the first time, the determination of the levels of protective factors (estradiol, IGF-1 and 25(OH)D3) and aggression factors (IL-17A, COMP markers of cartilage destruction), markers of subchondral bone resorption (NTH-I) has been proven as effective criteria for diagnosing age-related knee remodeling in women with osteoarthritis, A methodological recommendation "A new method for assessing the immuno-inflammatory status in osteoarthritis in women" has been developed (approved by conclusion No. 23-m/154 dated December 4, 2023 of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute). This proposal was implemented in the practice of the Navoi Regional Center for Rehabilitation and Prosthetics of Persons with Disabilities by Order No. 53-I/H dated 09/16/2024. and in the Kashkadarya Regional Multidisciplinary Medical Center by Order No. 136-I/H dated 09/16/2024 (reference of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 10/62 dated December 10, 2024); *social efficiency:* the results obtained make it possible to detect osteoarthritis in women in a timely manner, conduct clinical and immunological diagnostics, optimize treatment tactics, reduce the development of complications, improve the quality of medical care, shorten hospital treatment and improve the

quality of life; *economic efficiency*: the introduction of scientific results into the practical activities of the Navoi Regional Center for Rehabilitation and Prosthetics of Persons with Disabilities and Kashkadarya regional Multidisciplinary medical Center, the use of a new method for assessing the immune-inflammatory condition in osteoarthritis in women, is based on the fact that the determination of clinical and immunological parameters and the use of treatment methods provide economic efficiency in the amount of 17642,000 soums per one patient. *Conclusion*: The determination of levels of protective factors (estradiol, IGF-1 and 25(OH)D3) and aggression factors (IL-17A, COMP markers of cartilage destruction), markers of subchondral bone resorption (NTH-I) has been proven to be effective diagnostic criteria for age-related knee remodeling in women with osteoarthritis.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 112 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Tohirova N.S. Modern Aspects of Immuno-Inflammatory Status in Osteoarthritis in Women // Евразийский вестник педиатрии. - Ташкент, 2021. - № 2 (9). - С. 7-10. (14.00.00; № 27)
2. Тохирова Н.С., Ганиева Ш.Ш. Иммуно-патогенетические механизмы развития остеоартроза у женщин // Новый день в медицине. - Бухара, 2023. - № 1 (51). - С. 90-94. (14.00.00; № 22)
3. Tohirova N.S., Ganieva Sh.Sh. The Importance of Immunological Factors in the Early Diagnosis of Osteoarthritis in Women // Central Asian Journal of Medical and Natural Sciences. - 2023. - Volume: 04, Issue: 01. - P. 26-30 (14.00.00; № 29)
4. Тохирова Н.С. Инновационный подход к диагностике остеоартроза коленного сустава // Вестник Ташкентской медицинской академии. - Ташкент, 2023. - № 4. - С. 170-172. (14.00.00; № 13)
5. Tohirova N.S. Immunological and clinical features of osteoarthritis in women // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - 2023. - N 13 (2). - P. 190-192. (14.00.00; № 2)
6. Тохирова Н.С. Инновационный подход к диагностике иммуно-воспалительного статуса при остеоартрозе у женщин // Новый день в медицине. - Бухара, 2024. - № 2 (64). - С. 113-116. (14.00.00; № 22)

II қисм (II часть; II part)

7. Tohirova N.S., Ganieva Sh.Sh. Modern View On the Immune Mechanisms of Osteoarthritis Formation // World Bulletin of Public Health (WBRH). - 2022. - Volume 14. - P. 32-35 (Impact Factor - 10,355)
8. Тохирова Н.С., Ганиева Ш.Ш. Клинические особенности коморбидного течения остеоартроза и артериальной гипертензии // Research Journal of Trauma and Disability Studies. - 2022. - Volume: 01, Issue: 11. - P. 128-132 (Impact Factor - 7,3)
9. Tohirova N.S. Innovative method for diagnosing osteoarthritis of the knee joint // International scientific-online conference "Theoretical aspects in the formation of pedagogical sciences". - Great Britain. - 2021. - P. 31-32.
10. Тохирова Н.С. Инновационный метод диагностики периартроза и остеоартроза // International scientific-online conference "Theoretical aspects in the formation of pedagogical sciences". - Great Britain. - 2023. - P. 77-79.
11. Тохирова Н.С. Иммунологические показатели при остеоартрозе у женщин // Ilm-fan va innovatsiya ilmiy-amaliy konferensiyasi. - Тошкент, 2024. - С. 54-55.
12. Тохирова Н.С., Ганиева Ш.Ш. Клинико-рентгенологические

признаки остеоартроза и остеопороза у женщин // Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali. - Ташкент, 2023. - № 02 (01). - С. 27-30.

13. Тохирова Н.С. Новые аспекты диагностики остеоартроза коленных суставов у женщин // Yosh olimlar ilmiy-amaliy konferensiyasi. - Тошкент, 2024. - С. 1-2.

14. Тохирова Н.С. Особенность иммунологических факторов в ранней диагностике остеоартрита у женщин // Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali. - Ташкент, 2024. - № 02 (11). - С. 150-154.

15. Tohirova N.S., Ganiyeva SH.SH. Ayollarda osteoartrozni immunologik tashxislash dasturi. O'zbekiston Respublikasi Adliya vazirligi. DGU 32060-sonli guvohnoma, 24 dekabr 2023 yil.

16. Тохирова Н.С. Новый метод оценки иммуно-воспалительного статуса при остеоартрозе у женщин // Услужий тавсиянома. – Бухара, 2022. - 25 с.

Автореферат “Nazariy va klinik tibbiyot” журнали таҳририяти томонидан таҳрирдан ўтказилди, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Буюртма №

Босма табоги: 4,18 б.т , Бичими: 60x84 1/16

Адади: 100 дона, 2025 йил чоп этилди

Тошкент Тиббиёт Академияси Босмахонаси
100047, Тошкент шаҳри, Маҳтумкули кучаси-103уй.

Тел: +99871 289 44 01; Моб: +99893 503 60 03