

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТАШПУЛАТОВА МАКТУБА МУХАМЕДАЛИ ҚИЗИ

АЁЛЛАРДА ПОДАГРАНИНГ КЛИНИК ВА ГЕНЕТИК
ХУСУСИЯТЛАРИ

14.00.05 – Ички касалликлар

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of Doctor of Science (DSc)

Ташпулатова Мактуба Мухамедали қизи Аёлларда подагратинг клиник ва генетик хусусиятлари.....	3
Ташпулатова Мактуба Мухамедали қизи Клинико-генетические особенности подагры у женщин.....	26
Tashpulatova Maktuba Mukhamedali qizi Clinical and genetic features of gout in women.....	51
Эълон қилинган илмий ишлар рўйхати Список опубликованных научных работ List of published scientific works.....	59

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТАШПУЛАТОВА МАКТУБА МУХАМЕДАЛИ ҚИЗИ

АЁЛЛАРДА ПОДАГРАНИНГ КЛИНИК ВА ГЕНЕТИК
ХУСУСИЯТЛАРИ

14.00.05 – Ички касалликлар

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2025.1.DSc/Tib1214 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ҳамда «ZiyoNet» ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Набиева Дилдора Абдумаликовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар

Шодиқулова Гуландом Зикрияевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Абдуллаев Шерзод Сағдуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Гелдиева Маргарита Сабировна
биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Форобий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А. Г. Гадаев

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

Н.И. Пулатова

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

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Сўнгги ўн йилликларда подагра билан касалланиш сони нафақат юқори ижтимоий-иқтисодий турмуш даражасига эга бўлган мамлакатларда, балки у жуда кам учрайдиган патология деб ҳисобланган худудларда ҳам ўсишни давом этаётганлиги, хусусан аёллар орасида гиперурикемия ва хасталикни юзага келиш кўрсаткичларининг ортиб бораётганлиги ушбу муаммонинг тиббий ҳамда ижтимоий долзарблигини белгилаб беради. Қатор олимларнинг маълумотларига кўра, «...аёлларда подагранинг этиологияси ва патогенези ўртасидаги сабаб-оқибат муносабатларининг муҳим жиҳатларидан бири бу - генетикадир...»¹. Шу муносабат билан, сўнгги пайтларда тадқиқотчилар аёлларда подагра ривожланишининг молекуляр-ирсий омилларини ўрганишга, касалликни келтириб чиқарувчи хос генларни излашга ва уларнинг полиморфизмларини белгиларсиз гиперурикемия ҳамда подагра ривожланиш хавфи билан боғлиқлигини таҳлил қилишга кўпроқ аҳамият беришмоқда.

Жаҳонда эркалар билан бир қаторда ёш ва ўрта ёшдаги аёлларда ҳам подагра билан касалланиш кўрсаткичларининг ортиб бораётганлигини ҳисобга олган ҳолда, уни эрта ташхислаш ҳамда яқин ва узоқ муддатлардаги оқибатларини башоратлаш масаласи илмий-клиник тадқиқотларнинг етакчи мавзуларидан бирига айланмоқда. Бу изланишларнинг моҳияти аёл беморларда подагра ривожланишининг молекуляр-генетик омилларини ўрганиш, мойил генларни таҳлил қилиш ҳамда касалликнинг хавф омиллари билан генлар полиморфизмларининг ўртасидаги боғлиқликни изчил ўрганишга қаратилган. Шундан келиб чиққан ҳолда, подагра ва симптомсиз гиперурикемия кузатилган аёлларда пурин метаболизми (APEX1 (rs2307486)), урат транспортини кодловчи (URAT1(rs11231825)) ҳамда буйрак проксимал найчаларида урат транспортерларини модуляция қилувчи (PDZK1 (rs3753581)) генлар полиморфизмларини баҳолаш подагра хавфини камайтириш, тўғри ташхислаш ҳамда гипоурикемик терапия самарадорлигини ошириш имконини яратади.

Республикамызда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, уни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида турли даражадаги сурункали касалликлар тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор ишлар муваффақиятли амалга оширилмоқда. Бу борада «...кўрсатилаётган тиббий хизматларни аҳолига янада яқинлаштириш ва қулайлигини ошириш мақсадида республика худудларида тиббиёт кластерларини ташкил этиш. Жаҳон стандартлари асосида менежмент ва тиббий хизматлар сифатини бошқаришнинг энг намунали амалиётларини жорий этишни таъминлайдиган замонавий бошқарув тизимини шакллантириш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида турли даражадаги ревматологик касалликларни тарқалиши, клиник-патогенетик ва генетик жиҳатларини ташхислашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ҳамда сифатли тиббий хизмат

¹ Bhole V., de Vera M., Rahman M. et al. *Epidemiology of gout in women: Fifty-two-year followup of a prospective cohort // Arthritis Rheum.* - 2022. - Vol. 62 (4). - P. 1069-1076.

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

кўрсатишда илғор технологияларни кўллашни такомиллаштириш орқали хасталиклар асоратлари натижасида юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш имконини беради.

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

Тадқиқотнинг республика фан ва техника тараққиётининг асосий устувор йўналишларига мувофиқлиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналиш VI. "Тиббиёт ва фармакология" йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. Сўнгги йилларда аёлларда подагранинг клиник ва генетик хусусиятларини ўрганишга қаратилган кенг қамровли тадқиқотлар халқаро миқёсдаги нуфузли илмий-тадқиқот марказлари ва университетлар томонидан амалга оширилмоқда. Хусусан, подагранинг генетик негизидаги омиллар, гормонал ўзгаришлар ва индивидуал хавфларни баҳолаш соҳасида қуйидаги ташкилотлар илмий фаолият юритмоқда: American College of Rheumatology (АҚШ), Oxford University (АҚШ), University of California (АҚШ), Weill Cornell medical college of Cornell University (АҚШ), Department of public health Sciences (АҚШ); Harvard Medical School (АҚШ), University of Melbourne (Австралия), Paulista University (Бразилия), University of Miami (Маями), Universitat de Barcelona (Испания), Imperial College London (Буюк Британия), University of Edinburgh (Буюк Британия), University of Zurich (Швейцария), University of Copenhagen (Дания), Seoul National University (Корея), Сеченов номидаги Москва давлат биринчи тиббиёт университети (Россия Федерацияси), Қозон давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси), Тошкент давлат тиббиёт университети (Ўзбекистон).

Подагранинг аёлларда намоён бўлишидаги биологик ва молекуляр механизмлар, жинсий гормонлар, метаболик фон, жисмоний фаоллик ҳамда генетик омилларнинг ўзаро таъсири натижасида шаклланади. Хусусан, Genome-Wide Association Study (GWAS) асосида олиб борилган тадқиқотларда URAT1, ABCG2, PDZK1 ва APEX1 генлардаги мутациялар сийдик кислотаси концентрациясининг ошиши ва подагранинг юқори хавфи билан боғлиқ эканлиги аниқланган. Köttgen ва ҳаммуаллифлар (2020), Dehghan ва ҳаммуаллифлар (2019) томонидан амалга оширилган тадқиқотларда эса подагранинг ген-муҳит ўзаро таъсири орқали шаклланишига оид комплекс таҳлиллар олиб борилган. Шу жумладан, American College of Rheumatology ва University of Pittsburgh тадқиқотчилари сийдик кислота даражасини назорат қилувчи генетик маркёрлар,

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> ва бошқа манбаалар.

метаболик синдром кўрсаткичлари ва менопаузадан кейинги гормонал ўзгаришлар орасидаги боғлиқликни исботлаганлар.

Фармакогенетика соҳасидаги тадқиқотлар шуни кўрсатмоқдаки, подагра билан касалланган аёлларда гипоурикемик препаратларга (аллопуринол, фебуксостат) жавоб бериш даражаси турли генотипларга боғлиқ бўлади. Айниқса муайян генотипларга эга беморларда даволаш самарадорлигининг турли даражада намоён бўлиши шахсийлаштирилган терапия стратегияларини шакллантириш учун муҳим илмий асос бўлиб хизмат қилади (Taniguchi, 2022; Zhang, 2020).

Жаҳон тадқиқот марказларида подагранинг аёлларда клиник-генетик хусусиятларини инобатга олган ҳолда, сийдик кислота алмашинуви билан боғлиқ генетик полиморфизмларни аниқлаш, уларнинг подаграни ривожлантиришдаги ўрнини баҳолаш; гормонал дисфункция ҳолатлари мавжуд аёллардаги генетик ўзгаришларни таҳлил қилиш; уларда подагранинг клиник генотип-фенотип алоқаларини таҳлил қилиш орқали эрта ташхислаш ва хавф омилларини башорат қилиш тамойилларини ишлаб чиқиш; генетик маркерлар асосида гипоурикемик терапиянинг индивидуал самарадорлигини баҳолаш каби устувор масалаларда кенг кўламли илмий изланишлар олиб борилмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Подагра ва белгиларсиз гиперурикемияси бўлган аёл беморларда генлар полиморфизминини аниқлаш, касалликнинг ривожланиш хавфини ташхислаш, айниқса, рефрактер подагра билан оғриган аёл беморларда гипоурикемик терапия тамойилларини мувофиқлаштиришга оид илмий изланишлар доимий равишда, изчиллик билан амалга оширилмоқда. Даставвал, подагранинг жинслар ўртасидаги эпидемиологияси (Bhole V., 2010; Harrold L.R. ва ҳаммуал., 2006) таҳлил қилиниб, аёлларда касалликнинг хавф омиллари, ривожланиш механизмлари ҳамда клиник кечиш хусусиятлари батафсил баён қилинган (Meyers O.L. ва ҳаммуал., 2010). Кейинчалик эса гиперурикемия ва подагралари аёл беморларда касалликнинг лаборатор кўрсаткичлари эркактарники билан солиштирилиб ўрганилган (De Souza A., 2005; De Vera M.A., 2010).

Гиперурикемия ва подагра ривожланишида айниқса, SLC2A9 и ABCG2 генларининг полиморфизмлари муҳим аҳамият касб этиши атрофлича баён этилган (Wen C.C., Yeas W., Liang X. ва ҳаммуал., 2015; Кушнаренко Н.Н. ва ҳаммуал., 2020). Бошқа хорижий олимлар ўтказган илмий тадқиқот ишларида PDZK1 ва APEX1 генларининг полиморфизмлари эркактарга нисбатан аёлларда гиперурикемия ва подаграга кўпроқ сабабчи бўлиши ўз аксини топган (A/A kash V.Patel ва ҳаммуал., 2015). Ҳусусан, сўнгги йилларда подагра билан касалланган аёлларнинг ёш хусусиятлари билан полиген хавф омиллар ўртасидаги корреляцион боғлиқлик ҳам ўрганилган бўлиб, унга кўра 50 ёшгача бўлган подагралари аёлларда rs147750368 (SPANXN1), 50 ёш ва ундан юқори бўлган аёлларда эса подаграни келиб чиқишида етакчи омил ҳисобланган URAT1, CNTNAP2 ва GLRX5 генларининг полиморфизми кўп учраши қайд этилган (Chien-Yu Lin ва ҳаммуал., 2023).

Ҳусусан, бир миллион репродуктив ёшдаги аёлларда ўтказилган когорт текширувда гиперурикемия ва подагранинг оғирлик даражасига гормонал омилларнинг таъсири ҳам ўрганилди. Унда репродуктив ва постменопауза давридаги аёлларнинг жинсий гормонлари билан сийдик кислотасининг даражаси орасидаги боғлиқлик чуқур таҳлил қилинди (Yeonghee Eun ва ҳаммуал., 2021). Бундан келиб чиққан ҳолда, аёлларда гиперурикемияни бартараф этиш ва

подаграни даволаш мақсадида эстроген терапия ўтказилиб, юборилган экзоген гормоннинг сийдик ва қон зардобидаги сийдик кислотасининг даражаларига таъсири баҳоланган (Nicholls A. ва ҳаммуал., 2021).

Клиник амалиётда подаграни ташхислашга қаратилган таснифий мезонлар ҳамда даволаш тамойилларининг мавжуд эканлигига қарамасдан, касалликнинг эрта босқичларида аёл жинсли беморларга подагра ташхисини қўйиш ҳамда муқобил даволаш тамойилларини белгилаш муайян қийинчиликларни юзага келтирмоқда. Шундай экан, генетик полиморфизмни баҳолаш ёрдамида касалликнинг ривожланиш хавфини камайтириш ва рефрактер подагра билан оғриган аёл беморларда мақбул гипоурикемик терапия тамойилларини танлаш орқали ногиронликни олдини олиш ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имкони яратилади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01.070070 «Аутоиммун касалликларни эрта ташхислаш ва даволашга инновацион ёндашиш усулларини ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган (2019-2022 й).

Тадқиқотнинг мақсади аёлларда подагранинг клиник, патогенетик ва молекуляр генетик хусусиятларини баҳолаш асосида унинг олдини олиш ва даволашга индивидуал ёндошувларни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

подагра билан оғриган аёл беморларда касалликнинг ўзига хос клиник кечиш хусусиятларини баҳолаш;

подагра ва симптомсиз гиперурикемияли аёлларда APEX1 (rs2307486), URAT1(rs11231825), PDZK1 (rs3753581) генлар полиморфизмининг алеллари ва генотипик шакллариининг учраш даражасини аниқлаш;

аёлларда тадқиқ этилаётган ген полиморфизмларининг турли генотипик шакллариини, касалликнинг фенотипик белгилари, оғирлик даражаси ва клиник-лаборатор кўрсаткичларга таъсириини баҳолаш;

аёлларда тадқиқ этилаётган ген полиморфизмларининг интергенетик муносабатларини асослаш;

аёлларда подаграни гипоурикемик даволаш самарадорлигида генлар полиморфизмининг аҳамиятини таҳлил қилиш;

аёлларда подаграни эрта аниқлаш учун профилактик скрининг алгоритмини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг артрологик ихтисослашган амбулатор даволаш курси бўлимида диспансер назоратда турувчи, кардиоревматология, ревматология, умумий терапия, травматология ва ортопедия бўлимиларида даволанаётган 202 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларнинг қон зардоби, рентгенологик, магнит-резонансли томография, ультратовуш текшириш усуллари ҳамда бўғим синдромининг динамикасини объектив ва субъектив кўрсаткичларини баҳолаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник визуал аналог шкала (ВАШ), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Gout Severity Index (GSI)

кўрсаткичлари, беморларнинг ҳаёт сифати эса Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) ҳамда EQ-5D (EuroQol-5 Dimension) қийматлари орқали баҳоланди. Шунингдек, умумклиник, биокимёвий, гормонал (эстроген, прогестерон, тестостерон), генетик (APEX1 (rs2307486), URAT1 (rs11231825) ва PDZK1 (rs3753581)), синовиал суюқликни поляризация микроскопияси, асбобий (бўғимларнинг рентгенологик, магнит-резонансли томографияси, ультратовуш текширув) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

подагра билан оғриган аёлларда APEX1 (rs2307486), URAT1 (rs11231825) ва PDZK1 (rs3753581) генлар полиморфизмларининг хавfli генотиплари (T/G, G/G, T/T, T/A, G/G, A/G) юқори сонда учраши ва уларнинг подагра ривожланиши билан ишончли боғлиқ эканлиги аниқланган;

хавfli генотипларнинг қондаги сийдик кислота миқдори, тофуслар сони, ҳажми, подагрик артрит хуружларининг учраш даражаси ва яллиғланиш биомаркёрлари билан кучли корреляцияси ($r = 0.6 - 0.9$; $p < 0.01$) касалликни оғир клиник фенотипи ривожланишида аҳамиятли эканлиги аниқланган;

Generalized Multifactor Dimensionality Reduction (GMDR) ва корреляцион таҳлиллар белгиларсиз гиперурикемия ва подагра билан оғриган аёлларда URAT1(rs11231825) ва PDZK1 (rs3753581) ўртасидаги синергик боғланиш яллиғланишни кучайтириши, APEX1 (rs2307486) ва PDZK1 (rs3753581) орасидаги антагонистик муносабатлар эса касалликнинг юмшоқроқ кечишига таъсир кўрсатиши асосланган;

генетик полиморфизмларга қараб гипоурикемик терапия самарадорлиги фарқли бўлиб, APEX1 (rs2307486) T/T ва URAT1 (rs11231825) A/A генотипли беморларда аллопуринолнинг 300–600 мг/сут., PDZK1 (rs3753581) A/A генотиплиларда фебуксостатнинг 40 мг/сут. дозаси самарали бўлганлиги, PDZK1 (rs3753581) G/G генотипли беморларда эса фебуксостатнинг юқори дозалари (80–120 мг/кун) талаб этилиши асосланган;

аёлларда подаграни эрта ташхислаш, хавф омилларини баҳолаш, генетик таҳлил натижаларига асосланган ҳолда самарали гипоурикемик даволашни белгилаш мақсадида 4 босқичли профилактик скрининг алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

аёлларда подагранинг атипик ва яширин кечиш хусусиятлари аниқланиб, уларда бўғим синдроми кеч намоён бўлиши ва юқори коморбидлик негизида кеч ташхисланиш хавфини ҳисобга олган ҳолда клиник скрининг меъёрлари қайта ишлаб чиқилган;

APEX1 (rs2307486), URAT1 (rs11231825) ва PDZK1 (rs3753581) ген полиморфизмларининг хавfli генотиплари подагранинг генетик предикторлари сифатида тавсия этилиб, ушбу маркерлар асосида индивидуал хавфни баҳолаш тизими яратилган;

генетик хавfli генотиплар билан сийдик кислотаси даражаси, яллиғланиш биомаркерлари ва клиник кўрсаткичлар ўртасидаги кучли корреляция аниқланди ва подагранинг оғирлик даражасини баҳолаш учун комплекс алгоритми тузилган;

APEX1 (rs2307486), URAT1 (rs11231825) ва PDZK1 (rs3753581) генлари ўртасидаги интергенетик алоқалар ўрганилиб, генетик синергизм ва антагонизмнинг клиник аҳамияти аниқланди, бу эса таргетланган профилактика ҳамда даволаш стратегияларини ишлаб чиқишга асос бўлган;

генетик профил асосида гипоурикемик терапия (аллопуринол ва фебуксостат) доза ва турини индивидуал танлаш усуллари ишлаб чиқилди, бу эса подаграли аёлларда даволаш самарадорлигини сезиларли оширишга хизмат қилган; аёлларда подаграни эрта аниқлаш ва профилактикаси учун 4 босқичли скрининг алгоритми ишлаб чиқилди, у хавф омилларини эрта аниқлаш ҳамда гипоурикемик терапияни ўз вақтида бошлаш имконини берган;

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Тадқиқотни амалга оширишда қўлланилган барча ёндашувлар, олиб борилган тадқиқотда фойдаланилган усулларнинг кенг ахборот бериш имкониятига эга эканлиги, назарий ва амалий жиҳатдан аниқлиги, тадқиқот объектларининг етарлилиги, замонавий ташхислаш усулларнинг қўлланилганлиги, ўзаро бир бирини тўлдирувчи клиник, анамнестик, биокимёвий, гормонал, генетик, инструментал ҳамда статистик усулларга таянганлиги, олинган маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, шу билан бирга, тадқиқот давомида олинган натижаларнинг маҳаллий ва хорижий илмий изланишлар билан солиштирилганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти подагра ва белгиларсиз гиперурикемияси мавжуд аёлларда пурин (APEX1 rs2307486), сийдик кислотаси ташилиши (URAT1 rs11231825) ва урат транспортерларини бошқариш (PDZK1 rs3753581) билан боғлиқ генлар полиморфизминини таҳлил қилиш ҳамда ушбу генетик омилларнинг касалликни клиник кечиши ва гипоурикемик даволаш самарадорлигидаги аҳамиятини аниқлаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти подагра билан оғриган аёл беморларда бўғим синдромининг хусусиятлари ва касалликнинг ўзига хос клиник кечишини аниқлаш орқали унга эрта даврларда аниқ ташхис қўйиш ҳамда генетик полиморфизмларни ҳисобга олган ҳолда муқобил даво чораларини кўриш, бўғим функционал етишмовчилиги ривожланишини секинлаштириш, коморбид ҳолатлар, касаллик асоратлари ва беморларнинг ногиронлигини олдини олиш ҳамда уларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Аёлларда подагранинг клиник ва генетик хусусиятларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: подаграли аёлларда APEX1 (rs2307486), URAT1 (rs11231825) ва PDZK1 (rs3753581) полиморфизмларининг хавфли генотиплари (T/G, G/G, T/T, T/A, G/G, A/G) юқори частотада учраши ва уларнинг подагра ривожланиши билан ишончли боғлиқ эканлигининг аниқланганлиги Қорақалпоғистон Республикаси У.Халмуратов номидаги Республика кўп тармоқли тиббиёт марказининг 19.04.2025 йилдаги 19-сонли, Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий маркази Наманган филиалининг 11.03.2025 йилдаги 44-сонли ва Бекобод туман бирлашмасининг 12.03.2025-йилдаги 067-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2025 йил 22 майдаги №18/70-сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: APEX1, URAT1 ва PDZK1 генларидаги муайян полиморфизмлар подаграни ривожлантиришда генетик хавф омили сифатида хизмат қилиши мумкинлигини аниқлаш орқали, аёлларда подаграни эрта аниқлаш, юқори хавфли гуруҳларни скринингдан ўтказиш ва шахсийлаштирилган профилактика ҳамда даволаш чораларини амалга ошириш имкони яратилади. Иқтисодий самарадорлик: юқори хавфли генотипларга эга

бўлган аёлларда подаграни эрта диагностика қилиш орқали касалликнинг оғирлашиш ҳолатларини олдини олиш, стационар даволаниш кунларини қисқартириш ва дори-дармон харажатларини камайтириш ҳисобига соғлиқни сақлаш тизими учун маблағ тежалишига эришилади. Хулоса: APEX1, URAT1 ва PDZK1 генларидаги хавфли генотипларнинг аниқланиши подаграни аёллар тақдирини башоратлаш, шахсийлаштирилган ёндашувни жорий этиш ҳамда уларнинг саломатлиги, меҳнатга лаёқатлилиги ва ҳаёт сифатини узок муддат сақлаб қолиш имконини беради.

иккинчи илмий янгилик: хавфли генотипларнинг қондаги сийдик кислота миқдори, тофуслар сони, ҳажми, подагрик артрит хуружларининг учраш даражаси ва яллиғланиш биомаркёрлари билан кучли корреляцияси ($r = 0.6 - 0.9$; $p < 0.01$) подагранинг оғир клиник фенотипи ривожланишида аҳамиятли эканлигининг аниқланганлиги Қорақалпоғистон Республикаси У.Халмуратов номидаги Республика кўп тармоқли тиббиёт марказининг 19.04.2025 йилдаги 19-сонли, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази Наманган филиалининг 11.03.2025 йилдаги 44-сонли ва Бекобод туман бирлашмасининг 12.03.2025-йилдаги 067-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2025 йил 22 майдаги №18/70-сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: юқори хавфли генотипларнинг клиник ва биокимёвий кўрсаткичлар билан аниқ боғлиқлиги подагранинг оғир шаклларини эрта башоратлаш ва юқори хавфли беморларга шахсийлаштирилган назорат ва даволашни жорий этиш имконини беради. Бу ҳолат подаграни оғир кечиши билан боғлиқ асоратларнинг олдини олишда аҳамиятлидир. Иқтисодий самарадорлиги: подаграни оғир клиник фенотипи ривожланишига мойил генотипларга эга беморларни эрта аниқлаш орқали асоратлар, қимматбаҳо дори воситалари ва узок муддатли стационар даволанишга кетадиган маблағларнинг сезиларли даражада тежалишига эришилади. Хулоса: хавфли генотиплар билан подагранинг клиник ва биомаркёр кўрсаткичлари ўртасидаги кучли корреляция уларни прогнозик биомаркёр сифатида қўллаш имконини яратади ҳамда оғир фенотип ривожланишига қарши самарали, шахсийлаштирилган профилактика ва даво чораларини белгилаш имконини беради.

учинчи илмий янгилик: Generalized Multifactor Dimensionality Reduction (GMDR) ва корреляцион таҳлиллар симптомсиз гиперурикемия ва подагра билан оғриган аёлларда URAT1(rs11231825) ва PDZK1 (rs3753581) ўртасидаги синергик боғланиш яллиғланишни кучайтириши, APEX1 (rs2307486) ва PDZK1 (rs3753581) орасидаги антагонистик муносабатлар эса касалликнинг юмшоқроқ кечишига таъсир кўрсатиши баҳоланганлиги Қорақалпоғистон Республикаси У.Халмуратов номидаги Республика кўп тармоқли тиббиёт марказининг 19.04.2025 йилдаги 19-сонли, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази Наманган филиалининг 11.03.2025 йилдаги 44-сонли ва Бекобод туман бирлашмасининг 12.03.2025-йилдаги 067-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2025 йил 22 майдаги №18/70-сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: генлар ўртасидаги синергик ва антагонистик муносабатларнинг клиник аҳамиятини баҳолаш орқали симптомсиз гиперурикемия фонида подагранинг ривожланиш хавфини прогноз қилиш ва яллиғланиш реакциясининг даражасини баҳолаш имкони яратилади. Бу эса шахсийлаштирилган профилактика ва назорат чораларини самарали қўллашга ёрдам беради. Иқтисодий самарадорлиги: яллиғланишни кучайтирувчи генетик жуфтликларни аниқлаш

орқали подаграни оғир кечишининг олдини олиш, беморларни эрта даволашга йўналтириш ва мураккаб асоратлар ривожланишини чеклаш натижасида тиббий хизматларга бўлган харажатларни қисқартириш имкони яратилади. Хулоса: APEX1, URAT1 ва PDZK1 генлари ўртасидаги ўзаро таъсирларнинг баҳоланиши подагранинг клиник фенотипига таъсир қилувчи муҳим омил сифатида хизмат қилиб, шахсийлаштирилган диагностика ва терапевтик ёндашувларни такомиллаштиришга туртки беради.

тўртинчи илмий янгилик: генетик полиморфизмларга қараб гипоурикемик терапия самарадорлиги фарқли бўлиб, APEX1 (rs2307486) T/T ва URAT1 (rs11231825) A/A генотипли беморларда аллопуринолнинг (300–600 мг/сут), PDZK1 (rs3753581) A/A генотиплиларда фебуксостатнинг 40 мг дозаси самарали бўлганлиги, PDZK1 (rs3753581) G/G генотипли беморларда эса фебуксостатнинг юқори дозалари (80–120 мг/кун) талаб этилиши асосланганлиги Қорақалпоғистон Республикаси У.Халмуратов номидаги Республика кўп тармоқли тиббиёт марказининг 19.04.2025 йилдаги 19-сонли, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази Наманган филиалининг 11.03.2025 йилдаги 44-сонли ва Бекобод туман бирлашмасининг 12.03.2025-йилдаги 067-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2025 йил 22 майдаги №18/70-сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: генетик профилни ҳисобга олган ҳолда гипоурикемик терапияни шахсийлаштириш орқали подагралли беморларда даволаш самарадорлигини ошириш, ноўя таъсирларни камайтириш ва беморнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имкони яратилади. Иқтисодий самарадорлиги: дори воситаларини индивидуал танлаш орқали даволашнинг юқори самарасига эришиш, дори дозаларини самарали тарзда бошқариш ҳамда дори сарфи ва қайта-қайта даволаш харажатларини камайтириш орқали соғлиқни сақлаш тизими учун маблағ тежалишига олиб келади. Хулоса: генетик полиморфизмлар асосида шахсийлаштирилган гипоурикемик терапия подаграни даволашда янги индивидуал ёндашув сифатида амалий аҳамият касб этиб, беморларнинг ремиссияга тез ва барқарор чиқишига замин яратади.

бешинчи илмий янгилик: аёлларда подаграни эрта ташхислаш, хавф омилларини баҳолаш, генетик таҳлил натижаларига асосланган ҳолда самарали гипоурикемик даволашни белгилаш мақсадида ишлаб чиқилган 4 босқичли профилактик скрининг алгоритми Қорақалпоғистон Республикаси У.Халмуратов номидаги Республика кўп тармоқли тиббиёт марказининг 19.04.2025 йилдаги 19-сонли, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази Наманган филиалининг 11.03.2025 йилдаги 44-сонли ва Бекобод туман бирлашмасининг 12.03.2025-йилдаги 067-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2025 йил 22 майдаги №18/70-сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: подагранинг эрта ташхисланиши, шахсийлаштирилган хавф баҳоси ва мақсадли терапия орқали аёл беморларнинг соғлиғини сақлаш, касалликни оғирлашишдан олдин тўхтатиш ва ҳаёт сифатини яхшилашга эришилади. Иқтисодий самарадорлиги: эрта скрининг ва индивидуал ёндашув орқали подагра асоратларининг олди олинади, даволаш ва текширув харажатлари камаяди, стационар даволаниш кунлари қисқаради ҳамда соғлиқни сақлаш тизимида маблағ тежалишига эришилади. Хулоса: аёлларда подаграни эрта аниқлаш ва самарали назорат қилишда тўрт босқичли профилактик скрининг алгоритмининг жорий этилиши шахсийлаштирилган тиббиёт тамойилларига асосланган замонавий ёндашув бўлиб, илмий ва амалий аҳамиятга эга.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 20 та халқаро ва 35та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 46 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан 9 таси маҳаллий ва 3 таси халқаро илмий журналларда нашр этилган. Шу билан бир қаторда диссертация иши юзасидан 2та услубий тавсиянома, битта рационализаторлик таклифи ҳамда битта ЭХМ дастури (DГУ) яратилган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, етита боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Аёлларда подагранинг клиник-патогенетик хусусиятлари ҳамда гипоурикемик даво самарадорлигида генлар полиморфизмининг аҳамияти»** деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Бунда аёлларда подагранинг этиопатогенези ва унинг клиник хусусиятларига замонавий қарашлар бўйича маълумотлар кенг ёритилган. Касалликни ташхислашда замонавий лаборатор ва асбобий усулларга тўхталиб ўтилган. Шунингдек, аёлларда подагранининг клиник ва молекуляр-генетик хусусиятларига алоҳида урғу берилган.

Диссертациянинг **«Подагра ва симптомсиз гиперурикемияли аёлларнинг умумий клиник тавсифи ва қўлланилган тадқиқот методологияси»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот дизайни, материал ва тадқиқот усуллари, беморларнинг клиник тавсифи, умумий ва махсус текширув усуллари, текширув натижаларини статистик ҳисоблаши ва клиник материалнинг умумий белгилари келтирилган.

Клиник тадқиқот 2021-2025 йилларда Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникаси ревматология, кардиоревматология ва артрологик ИАДК бўлимларида олиб борилди. Проспектив текширувга 102 та подаграга чалинган, ўртача $54,5 \pm 8,7$ ёшдаги аёл жинсли беморлар ҳамда 100 та подагра билан касалланган ўртача $53,1 \pm 1,2$ ёшли эркаклар жалб қилиниб, уларда касалликнинг кечиш давомийлиги $10,5 \pm 3,5$ йилни ташкил қилди. Аёлларда подагранинг клиник кечиш хусусиятларини баҳолаш илмий-тадқиқот ишимизнинг биринчи босқичи бўлиб, уни амалга ошириш мақсадида беморлар икки гуруҳга бўлинди: I гуруҳ подагра билан касалланган 102 нафар аёлни ташкил этди; II гуруҳ подагра билан оғриган 100 нафар эркакдан ташкил топди. Подагранинг молекуляр-генетик хусусиятларини таҳлил қилиш мақсадида беморлар уч гуруҳга бўлинди: I гуруҳ подагра билан касалланган 102 нафар аёлни ташкил этди; II гуруҳ, симптомсиз гиперурикемия аниқланган 101 та аёлдан иборат бўлди; III гуруҳ, подагра билан

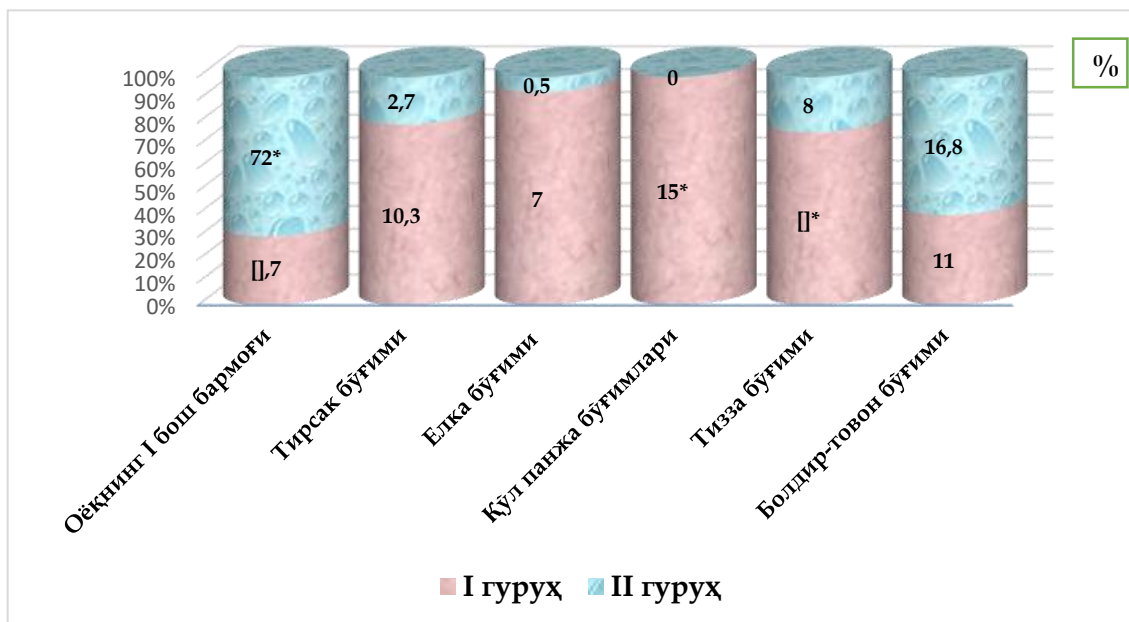
оғриган 100 нафар эркакдан ташкил топди. Назорат гуруҳининг таркибига эса асосий гуруҳ беморларининг ёши билан мутаносиб бўлган, клиник, лаборатор ва инструментал текширувларда патологик ўзгаришлар аниқланмаган 20 та амалий соғлом аёллар киритилди. Барча беморлар ва назорат гуруҳидагилар ўзбек миллатига мансуб эканликлари қайд этилди. Ташхис Америка ревматологлар жамияти ва Европа ревматизмга қарши лигада (ACR/EULAR, 2015 й.) қабул қилинган таснифий мезонларга асосан қўйилди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларнинг қон зардоби, рентгенологик, магнит-резонансли томография, ультратовуш текшириш усуллари, урат кристалларини поляризацион микроскопия ёрдамида аниқлаш мақсадида синовиял суюқлик ва/ёки тоғусдан олинган биоптат ҳамда бўғим синдромининг динамикасини объектив ва субъектив кўрсаткичларини баҳолаш материаллари олинган. Тадқиқотда умумклиник визуал аналог шкала (ВАШ), подагрининг оғирлик индексини комплекс баҳолаш тести, ҳаёт сифати кўрсаткичлари, бўғим синдроми динамикасини ва даволаш самарадорлигини баҳолаш анкеталари, биокимёвий, гормонал (эстроген, прогестерон, тестостерон), генетик ((APEX1 (rs2307486), URAT1(rs11231825), (PDZK1 (rs3753581))), асбобий (бўғимларнинг рентгенологик, магнит-резонансли томографияси, ультратовуш текширув, поляризацион микроскопия) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Кузатувдаги беморларнинг ўртача ёши $52,2 \pm 3,2$ ёшни ташкил қилди. Чунончи, 30-49 ёшли аёлларда подагра билан касалланиш 20,3% (n=21) ҳолатлардагина учраган бўлса, 50-69 ёшлиларда 46,6% (n=48), 70 ёшдан ошганларда эса 30% (n=31) ҳолларда қайд этилганлиги кузатилди. Эркакларда ушбу ёшда подагрининг учраш частотаси 41% (n=41)ни ташкил қилди. 50-69 ёш оралиғидаги эркакларда подагра билан касалланиш 34% (n=34) бўлган бўлса, 30-49 ёшлиларда эса бу кўрсаткич 20% (n=20)дан иборат бўлди. Тадқиқот ишига жалб қилинган беморларни касаллик давомийлиги бўйича таҳлил қилганимизда 5-10 йиллик анамнез эркак беморларнинг 53% қисмида, аёлларнинг эса деярли ярмида (49%) кузатилди. Олинган натижаларга статистик ишлов беришда STATISTICA StatSoft, 6,1–8,0 дастурий пакетидан фойдалинилди. Корреляцион таҳлилда Пирсоннинг корреляция даражаси (r) ёки Спирмен бўйича унвонли корреляция ишлатилди. Шунингдек, Манн-Уитни U-меъзони гуруҳлар орасидаги ўртача фарқларни солиштириш учун қўлланилган. Пирсон корреляцияси подагрининг клиник-генетик ва лаборатор кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш учун ҳисоблаб чиқилган.

Диссертациянинг «Аёлларда подагрининг клиник хусусиятлари» деб номланган учинчи бобда аёлларда подагра ривожланишининг ҳавф омиллари, уларда подагрининг клиник хусусиятлари ҳамда подагрининг “ниқоблари” атрофлича таҳлил этилган. Шунингдек, аёлларда подагрининг оғирлик индекси комплекс баҳоланган. Аёлларда ортиқча тана вазни ва семизлик подагрининг ривожланишида муҳим ҳавф омил сифатида қаралиши кўплаб адабиётларда ўз аксини топган. Айниқса постменопауза давридаги аёлларда тана вазни индекси (ТВИ) пременопаузани бошидан кечираётган подагралли беморларга нисбатан юқори кўрсаткичларни ташкил қилган. Дарҳақиқат, постменопаузадаги подагралли аёлларда семизликнинг учраш даражаси (ТВИ - 30-34,9) пременопаузадаги беморларга нисбатан статистик ишончли тарзда баланд бўлганлигига гувоҳ бўлиш мумкин ($p < 0,5$). Подагра дебютида бўғим синдромининг бирламчи намоён бўлиш хусусиятлари қуйидаги 1-расмда ўз аксини топган. Унга кўра, Унга кўра, аёл

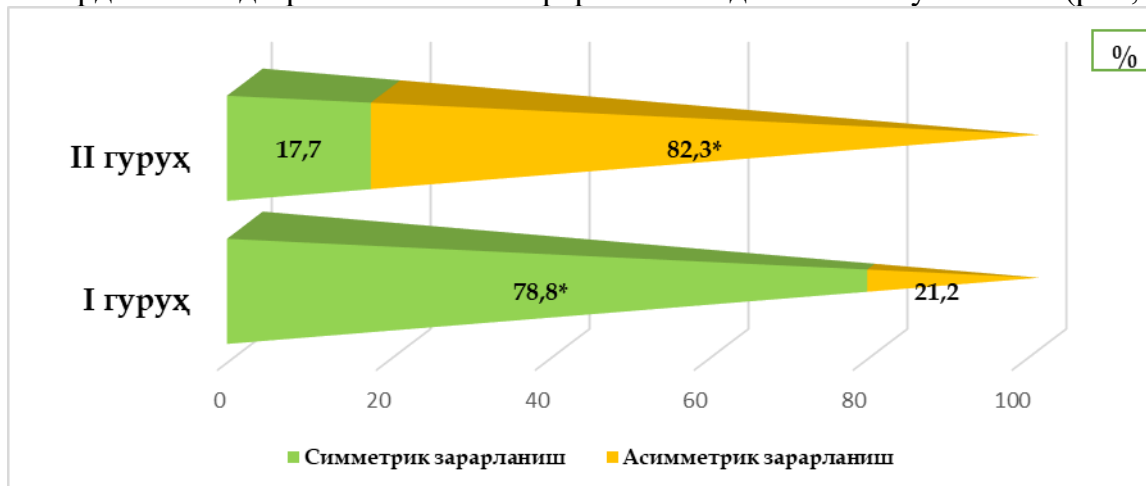
жинсли беморларда касаллик эркакларники каби классик бўғим синдроми билан кечмайди. 72% эркакларда оёқнинг I бош бармоғининг зарарланиши устунлик қилган бўлса, аёлларда эса бундай зарарланиш фақатгина 31,7% ҳолатлардагина қайд этилган. Нозик жинс вакилларида подагра клиникаси, асосан, периферик (қўл панжаси, кафт-билак, тизза) бўғимларнинг зарарланиши билан бошланган. Бундан ташқари, патологик жараёнга тирсак ва елка бўғимларининг жалб этилиш ҳолатлари ҳам аёлларда эркакларга нисбатан кўпроқ учраганлиги аниқланди.



Изоҳ: *- $p < 0,01$ Эркаклар кўрсаткичларига нисбатан ишончли тафовут

1-расм. Подагра дебютида бўғим синдроминанинг бирламчи намоён бўлиши (%)

Касаллик 65% эркакларда классик моноартрит ва атиги 15-20% ҳолатларда олиго- ва полиартрит шаклида кечган. Аксинча, аёл жинсли беморларда бўғим синдроми кўпроқ полиартрит кўринишида намоён бўлган (65%). 15% аёллардагина подагра классик моноартрит шаклида кечиши кузатилган ($p < 0,05$).



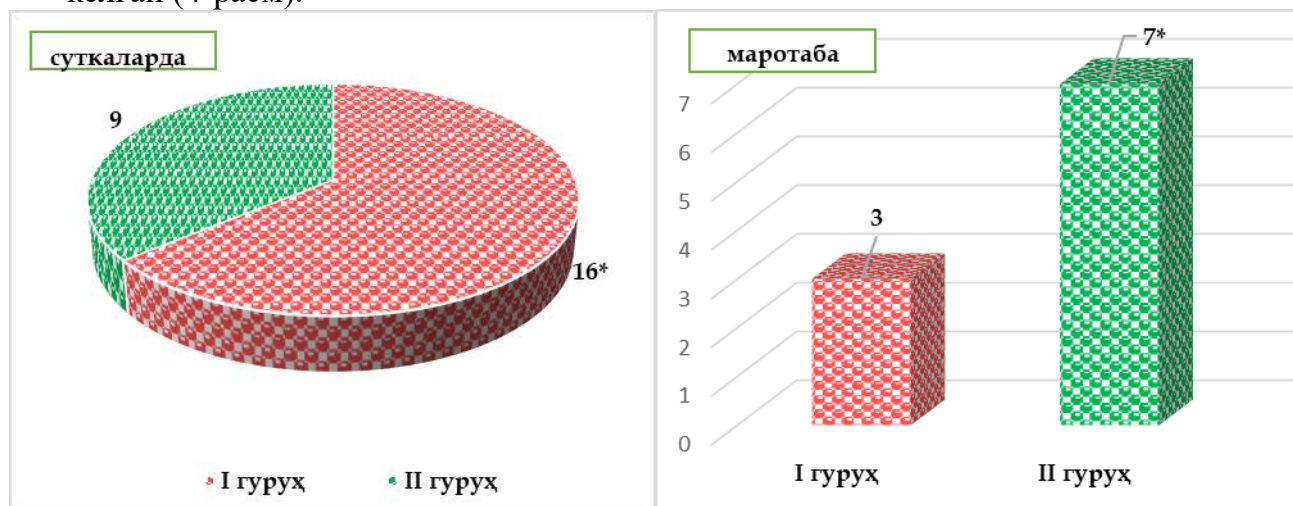
Изоҳ: *- $p < 0,01$ Солиштирилаётган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли тафовут

2- расм. Бўғимларнинг зарарланиш тавсифи (%)

Бўғим синдроминанинг таҳлил натижаларига кўра, аёлларда бўғимларнинг зарарланиши кўпинча симметрик, эркакларда эса аксинча асимметрик характерга эга бўлган ($p < 0,05$)(2- расм).

Қуйидаги 3-расмдаги диаграммада подагрик артритнинг илк хуружининг ўртача давомийлиги суткаларда ўз аксини топган. Унда келтирилган

маълумотларга асосан, аёлларда подагрик артрит белгилари эркакларга нисбатан кўпроқ вақт мобайнида сақланиб турган (16 ва 9 сутка, мос ҳолда). Йиллик хуружлар сони бўйича эса эркаклар аёлларга нисбатан статистик ишонarli равишда устунликка эга бўлишган. Эркакларда 1 йил давомида 7 маротаба ўткир подагрик артрит хуружи безовта қилган бўлса, аёлларда бу ҳолат 3 маротаба юзага келган (4-расм).



Изоҳ: *- $p < 0,01$ Солиштирилаётган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли тафовут

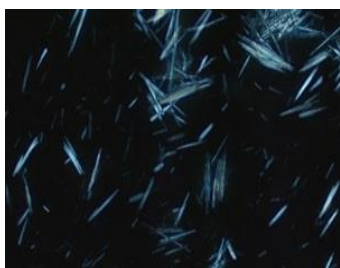
3- расм. Подагрик артритнинг илк хуружининг ўртача давомийлиги (сутка)

4- расм. Подагрик артрит хуружлари сонининг қиёсий таҳлили (маротаба)

Диссертациянинг «Аёлларда подаграни ташҳислашнинг ўзига ҳослиги» деб номланган тўртинчи бобида аёлларда подаграни умумклиник ва биокимёвий усулларда ташҳислашнинг қиёсий таҳлили ўтказилиб, уларда подаграни ташҳислашда поляризацион микроскопия усулининг самарадорлиги атрофлича чуқур баҳоланган. Шунингдек аёл жинсли беморларда подагранинг ултратовушли текширув (УТТ) ва компютер томография (КТ) белгиларини касалликнинг клиник-лаборатор кўрсаткичларига боғлиқ ҳолда ўзгариши ҳам таҳлил қилинган.

Подаграга шубҳа қилинган, узоқ муддат давом этувчи оғрик, шиш, ҳаракат чекланиши билан кечган бўғим синдроми, дифференцияланмаган артрит, консерватив даволашдан самара кузатилмаган остеоартритли аёллар, қайталанувчи ва чўзилган синовит белгилари ва гиперурикемияси мавжуд артритли аёллардан олинган синовиал суюқликнинг пункцион наъмунаси ҳамда артроскопия амалиёти вақтида олинган биоптат таркибидан цитологик препаратлар таёрланиб, Романовский-Гимза усулида бўялди ва поляризацион микроскоп остида кўрилди. Бунда урат кристалларининг игнасимон шаклда “чакнаб” кўриниши ҳамда тофус таркибида аниқланган моноурат натрий тузлари ҳам аёлларда подаграни верификация қилинишига асос бўлди (6- ва 7-а,б расмлар).

Унга кўра, артрит белгилари мавжуд гиперурикемияли аёлларнинг 84%ида ва 37% дифференцияланмаган артрит ташҳиси қўйилган беморларнинг синовиал суюқлигида моноурат натрий кристаллари аниқланди. Шуниси эътиборлики, ҳатто остеоартрит ташҳиси билан узоқ йиллардан бери консерватив даволаниб юрган синовитли аёлларнинг 15%ининг синовиал суюқлигида ҳам урат тузлари топилди. Шунингдек, доимий равишда қайталанувчи ва чўзилган синовит белгилари бор аёллардан ҳам синовиал суюқлик олиб текширилди. Унга кўра, 26% аёлларнинг бўғим суюқлигида уратлар аниқланиб, подагра ташҳиси тасдиқланди.



6-расм. Синовиал суюқликнинг пункцион наъмунасида моноурат натрий кристалларини игна шаклида кўриниши



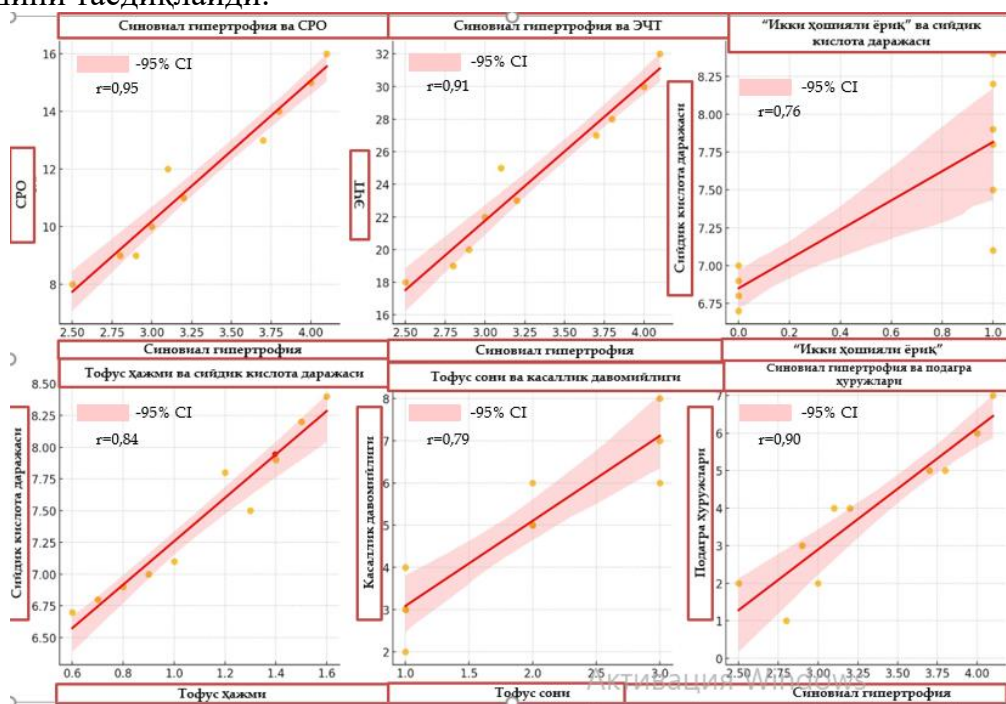
а.



б.

7-расм. Артроскопия амалиёти вақтида олинган биоптат (а. болдир-товон бўғимидан олинган тофус; б. тирсак бўғимидан олинган тофус).

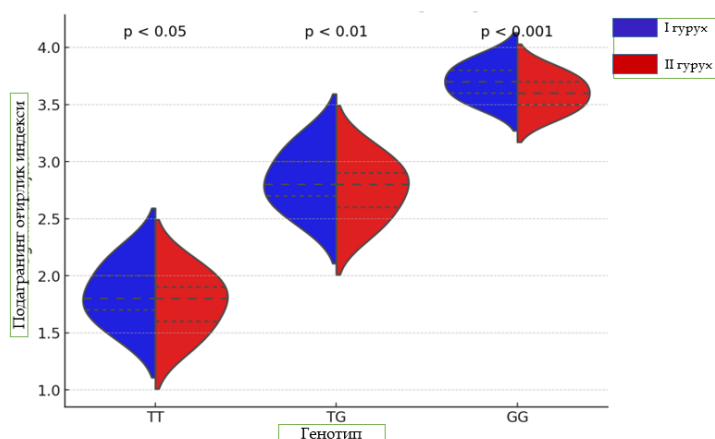
Куйида акс эттирилган 8-расмдаги тасвирда чизиқли тарқалиш диаграммаси тасвирланган бўлиб, унда икки ўзгарувчи ўртасидаги боғланиш ва унинг интенсивлиги кўрсатилган. Қизил чизиқ бу регрессия тренди бўлиб, у юқори корреляцияни акс эттиради. Графиклардаги корреляция коэффицентлари $r = 0.75 - 0.95$ оралиғида бўлиб, бу кучли ва ишончли боғланиш мавжудлигини кўрсатади. Тасвирланган диаграмма орқали синовиал гипертрофия даражаси билан СРО концентрацияси ва ЭЧТ ўртасида кучли боғланиш мавжуд эканлигини кўриш мумкин. Яъни, синовиал гипертрофия ҳажми ортгани сари ЭЧТ даражаси ва СРО концентрацияси ҳам ошиб боради. Шунингдек, подагра хуружлари сони билан синовиал гипертрофия орасида ҳам мусбат корреляция мавжуд бўлиб, бу ҳолат подагра хуружлари кўп бўлган беморларда синовиал гипертрофиянинг юқори даражада бўлишини ҳамда яллиғланиш жараёнларининг сурункали тарзда кечишини тасдиқлайди.



8-расм. Аёлларда подагранинг ултратовушли текширув белгилари билан касалликнинг клиник-лаборатор кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцион муносабат

“Аёлларда подагранинг молекуляр-генетик хусусиятларини баҳолаш” номли бешинчи бобида дастлаб подагра ва симптомсиз гиперурикемияли аёлларда APX1 (rs2307486) ген полиморфизмининг Т/Т, Т/Г ва Г/Г каби генотипик вариантларининг учраш частотаси гуруҳлар орасида солиштирма таққосланган.

Унга кўра, подагралли аёллар орасида Т/Г (45%) ва G/G (15%) генотипларининг юқори даражада учраганлиги мазкур мутацияларнинг подагра ривожланишидаги аҳамияти юқори эканлигидан дарак беради. Симптомсиз гиперурикемияли аёлларда Т/Г (40%) генотиби юқори, лекин G/G (10%) нисбатан камроқ қайд этилган. Подагралли эркеклар орасида эса Т/Г (50%) ва G/G (15%) генотиплари анча юқори даражаларда учраган, бу ҳолат эса ушбу мутациянинг подагра билан боғлиқ бўлиши эҳтимоли мавжудлигини тасдиқлайди. Назорат гуруҳида Т/Т генотиби (70%) устунлик қилганлигига гувоҳ бўлиш мумкин, бу эса касаллик мавжуд эмаслигида нормал генотип устун бўлишини аңлатади.



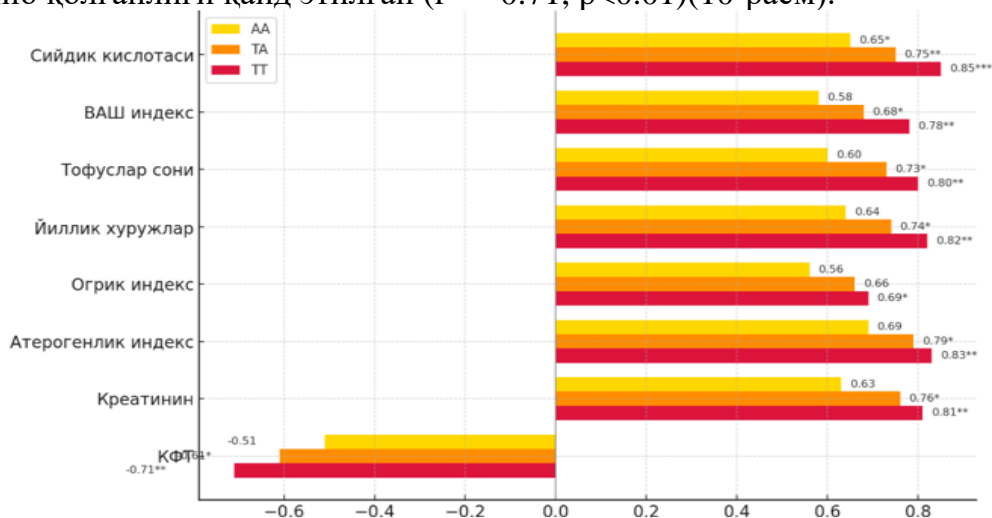
Изоҳ: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,05$; $p < 0,001$ - солиштирилаётган кўрсаткичлар ўртасида статистик ишончли тафовут

9-расм. АРЕХ1 (rs2307486) полиморфизми ва подагранинг оғирлик индекси ўртасидаги солиштирма таҳлил

Юқоридаги 9-расмда келтирилган виолин плот диаграммасида жинслар ўртасида АРЕХ1 (rs2307486) полиморфизми ва подагранинг оғирлик индекси бўйича таҳлил келтирилган. Унда касалликнинг оғирлик даражасининг таҳлили генотиплар (Т/Т, Т/Г, G/G) бўйича кўрсатилган. Ундаги маълумотларга асосан, Т/Т генотиби ҳар иккала гуруҳда ҳам енгил ва ўртача оғирликдаги ҳолатлар билан кўпроқ боғлиқ бўлса, Т/Г генотиби подагранинг ўртача ва оғир кечиш ҳолатлари билан намоён бўлади. G/G генотипик шакл эса касалликнинг энг оғир клиник шаклларида кузатилган. Т/Т генотиби учраган ҳар иккала гуруҳ беморларида касаллик энг кам хавфли ва енгил клиник кечиш билан характерланган. Т/Г генотиби мавжуд иккала жинс вакилларида сийдик кислота миқдори ва ВАШ индекси юқори бўлган. G/G генотипик шаклни сақлаган беморлар орасида тофуслар сони ва йиллик хуружлар сонининг юқорилиги бўйича эркеклар устунликка эга бўлишган.

Подагралли беморларда URAT1(rs11231825) ген полиморфизмининг турли генотипик вариантларининг учраш частотасини аниқлаш бўйича олинган натижаларга кўра, Т/А (гетерозигота) генотиби подагралли беморларда энг кўп учраган генотип эканлиги, у подагралли аёлларда 45%, эркекларда эса 50% ҳолатда аниқланиши қайд этилган. Бу ҳолат rs11231825 полиморфизми подагра ривожланишига генетик мойиллик билан боғлиқ бўлиши мумкинлигидан дарак беради. Т/Т (гомозигота рецессив) генотиби эса симптомсиз гиперурикемияли аёлларда 50% ҳолатларда қайд этилган. Хусусан, URAT1(rs11231825) ген полиморфизмининг Т/Т, Т/А, А/А генотипик шакллари сақлаган подагралли эркек ва аёл беморларда сийдик кислота даражаси, ВАШ индекси, тофуслар сони ва йиллик хуружлар сони ўртасида сезиларли фарқ кузатилган. Унга кўра, Т/Т

генотипли беморларда сийдик кислота даражаси, тофуслар сони, йиллик хуружлар сони ва ВАШ индекси энг юкори даражаларда бўлиши аниқланган. КФТ (коптокча филтрация тезлиги) эса А/А генотипли беморларда энг юкори кўрсаткичларда сақланиб қолганлиги қайд этилган ($r = -0.71$, $p < 0.01$) (10-расм).



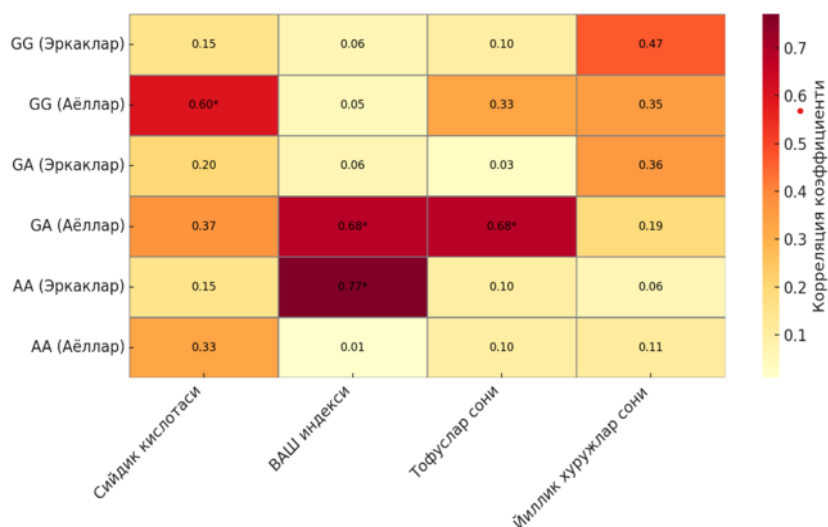
Изох: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - солиштирилаётган кўрсаткичлар ўртасида статистик ишончли тафовут

10-расм. URAT1 (rs11231825) ген полиморфизмининг генотипик вариантлари ва лаборатор кўрсаткичлар ўртасидаги корреляция таҳлили

PDZK1 генидаги rs3753581 полиморфизми сийдик кислота метаболизми билан чамбарчас боғлиқ муҳим SNP ҳисобланади. Унинг G/G генотиби подагралли аёлларда энг кўп ҳолатларда (40%) кузатилган бўлиб, бу эса ушбу генотипик шаклга нисбатан касалликка генетик мойилликни оширувчи омил сифатида қарашга асос бўлади. Соғлом ва симптомсиз гиперурикемияли аёлларда А/А генотиби устунликка эга бўлганлиги унинг химояловчи аллель сифатида баҳолашга асос яратган.

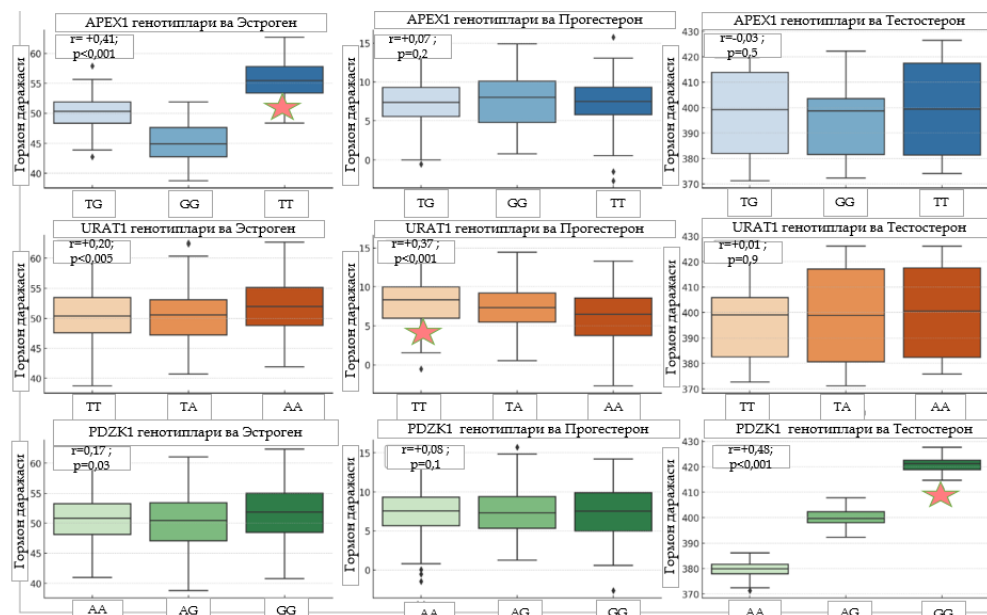
Қуйидаги 11-расмдан хулоса қилиб айтиш мумкинки, PDZK1 генининг полиморфизми ва фенотипик кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқлик жинс ва генотипга қараб фарқ қилади. G/G генотипига эга аёлларда сийдик кислотаси ва ВАШ индекси ўртасида кучли мусбат боғлиқлик, G/A ва А/А генотипидаги эркакларда эса йиллик хуружлар ва тофуслар сони ўртасида салбий корреляцион муносабатлар мавжудлиги қайд этилди. А/А генотипли эркаклар ва аёлларда подагра нисбатан енгил кечиши аниқланди. Ушбу генотипли аёлларда оғрик даражаси ошса ҳам, тофуслар кам ва йиллик хуружлар сони паст бўлиши қайд этилди. G/G генотипик шаклга эга эркакларда касалликнинг энг оғир клиник кечиши ҳамда сийдик кислота, тофуслар, йиллик хуружлар сони ўртасида кучли ижобий корреляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланди.

PDZK1 полиморфизмининг турли генотипик шакллари мавжуд бўлган подагралли эркаклар ва аёллар ўртасида сийдик кислота, атерогенлик индекси, креатинин ва КФТ каби муҳим лаборатор кўрсаткичларнинг боғлиқлиги ўрганилганда, ушбу ген полиморфизми подагранинг оғирлик даражаси ва лаборатор кўрсаткичларга жинс ва генотипга қараб турлича таъсир кўрсатиши маълум бўлди. G/G генотипик шакл кўпроқ патологик ўзгаришлар билан боғлиқ бўлиб, бу генетик омилларнинг касаллик патогенезидаги аҳамиятини кўрсатади.



Изоҳ: * $p < 0,05$ - солиштирилаётган кўрсаткичлар ўртасида статистик ишончли тафовут
11-расм. Подаграга чалинган беморлар гуруҳлари орасида PDZK1 (rs3753581) ген полиморфизмининг касалликнинг фенотипик белгиларига таъсирини солиштирма баҳолаш

Ген-генотип-гормон муносабатларини Пирсон корреляцияси орқали таҳлил қилиш натижасида эстроген даражаси APEX1 (rs2307486) генининг T/T генотиби билан боғлиқ ҳолда юқори бўлиши ушбу ген экспрессиясида эстроген таъсирининг мавжудлигини кўрсатади. URAT1 (rs11231825)нинг T/T генотибида прогестерон даражаси эътиборли даражада юқорилиги қайд этилди. PDZK1 (rs3753581)нинг G/G генотибида тестостерон даражаси юқори бўлиши аниқланди. Бу ҳолат подагранинг эркакларда интенсивроқ кечиши билан боғлиқ бўлиши мумкин (12-расм).

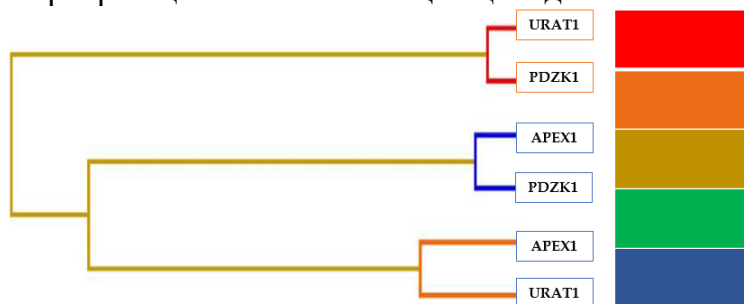


Изоҳ: p – солиштирилаётган кўрсаткичлар ўртасида статистик аҳамиятли тафовутлар;
 r – солиштирилаётган кўрсаткичлар ўртасида статистик аҳамиятли корреляция;

12-расм. Ген-генотип-гормон муносабатларини Пирсон корреляцион таҳлили

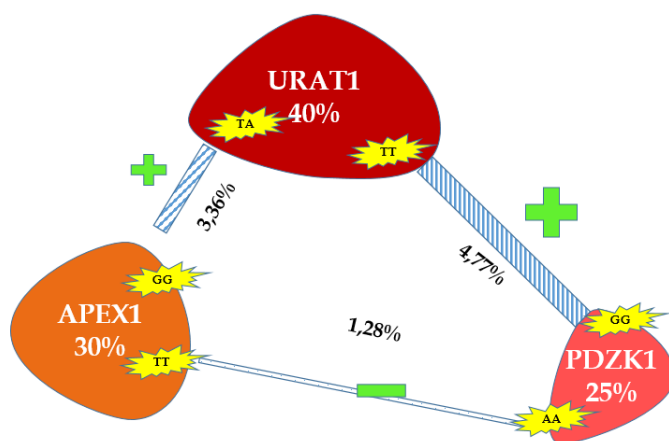
Диссертациянинг олтинчи бобида “Аёлларда подагра ривожланишига сабаб бўлувчи генларнинг интергенетик муносабатлар”и MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) ва GMDR (Generalized Multifactor Dimensionality Reduction) асосида таҳлил қилинган. 13-расмда кўрсатилган дендрограммани

тахлил қиладиган бўлсак, қисқа чизиқлар кўрсатилган локуслар орасидаги кучли боғлиқликни акс эттиради; узун бўлганлари эса улар орасидаги муносабат заиф эканлигини англатади. Қизил ранг синергик ўзаро таъсирнинг юқори даражасини, сабзиранг камроқ даражадаги синергизм мавжудлигини, жигарранг синергизм ва антагонизм ўртасидаги оралик босқични (алоҳида локуслар таъсирининг алоқаси ёки мустақиллиги йўқлиги), яшил ва кўк ранглар эса антагонистик таъсирнинг юқори ёки паст даражада эканлигидан дарак беради. Дарҳақиқат, APEX1(rs2307486) гени PDZK1 (rs3753581) билан суств, лекин URAT1(rs11231825) билан оксидатив стресс орқали кучли боғланган бўлиб, бу ҳолат APEX1(rs2307486) ва URAT1 (rs11231825) синергизмда ишлашини кўрсатади. APEX1 (rs2307486) генининг T/G, G/G генотиплари оксидатив стрессни кучайтириш орқали буйрак каналчаларини зарарланишига ва бу орқали URAT1 (rs11231825) дисфункциясига олиб келади. Бунинг натижасида эса қонда сийдик кислота даражаси ортади. URAT1 (rs11231825) генининг T/T ва PDZK1 (rs3753581) генининг G/G генотипларининг комбинацияси мембранада урат ташувчи оксилларнинг нотўғри локализациясига сабаб бўлади, натижада уратлар экскрецияси пасаяди. PDZK1 (rs3753581) генининг A/A генотипи урат транспортерларининг барқарорлигини сақлаб қолади ва шу орқали APEX1 (rs2307486) G/G генотипи билан боғлиқ дисфункционал таъсирларни қисман компенсация қилади.



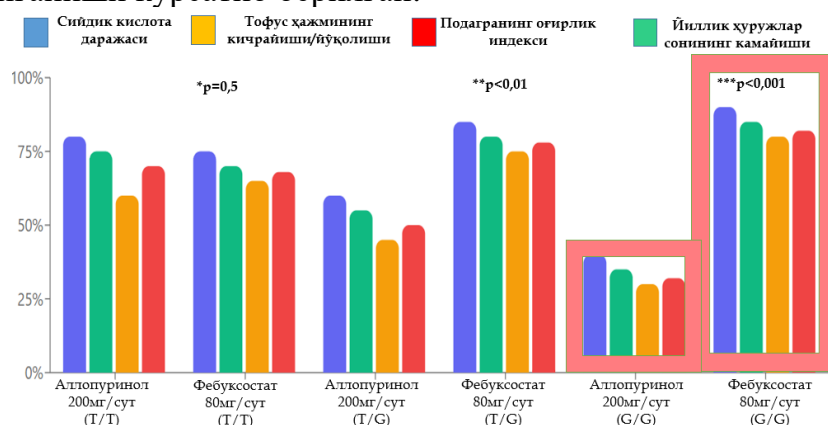
13-расм. Подагра билан оғриган беморларда ўрганилаётган генларнинг ўзаро таъсирининг кластер тузилишининг дендрограммаси

Қуйидаги 14-расмда тасвирланган Фрюхтерман–Рейнгольд схемаси орқали APEX1(rs2307486), URAT1 (rs11231825) ва PDZK1 (rs3753581) генлари ўртасидаги интергенетик алоқалар баҳоланди. URAT1(rs11231825) гени подагранинг ривожланишида муҳим нишон сифатида намоён бўлди (40%). URAT1 (rs11231825) ва PDZK1(rs3753581) ўртасидаги боғлиқлик (4.77%) эса синергик патоген таъсир мавжудлигини кўрсатади. APEX1 (rs2307486) генининг G/G гомозигот мутацияси эса нисбатан камроқ учрасада, аммо модулятор (рағбатлантирувчи) таъсирга эга бўлиши билан ажралиб турди. Фрюхтерман-Рейнгольд схемаси асосида интергенетик муносабатлар таҳлили натижасига кўра, URAT1 (rs11231825) (40%) > APEX1 (rs2307486) (30%) > PDZK1(rs3753581) (25%) бўлиб, чизиқлар қалинлиги ўзаро таъсир кучини ифодалайди. Икки ва уч локусли GMDR моделлари таҳлилида APEX1 (G/G) + URAT1 (T/T) комбинацияси подаграни ривожлантирувчи энг ишончли интергенетик модель сифатида қайд этилди ($P < 0,01$). APEX1 (G/G) + URAT1 (T/T) + PDZK1 (G/G) уч локусли комбинацияси эса подагра ривожланиш хавфини аниқлашда энг юқори аниқликка эга бўлган модель бўлиб чиқди ($P < 0,005$). Симптомсиз гиперурикемияли аёлларда APEX1 (T/T) + URAT1 (A/A) + PDZK1 (A/A) комбинацияси эса генетик муҳофазани таъминлаши ўз тасдиғини топди.



14-расм. Фрюхтерман-Рейнгольд схемаси асосида интергенетик муносабатлар таҳлили

“Аёлларда подаграни гипоурикемик даволаш самарадорлигида генлар полиморфизмининг аҳамиятини баҳолаш ҳамда эрта диагностик-профилактик скрининг алгоритмини такомиллаштириш”га бағишланган еттинчи бобда персоналлаштирилган терапия орқали самарасиз даволаш ҳолатлари камайиши, ҳаёт сифати кўрсаткичлари яхшиланиши ҳамда профилактик имкониятлар кенгайиши кўрсатиб берилган.

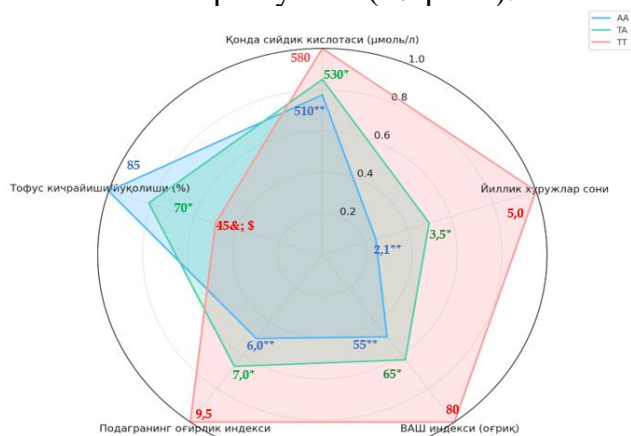


Изоҳ: * - Аллопуринол қабул қилган Т/Т генотипининг ташувчилари билан солиштирганда фарқларнинг аҳамияти; ** - Аллопуринол қабул қилган Т/Г генотипининг ташувчилари билан солиштирганда фарқларнинг аҳамияти; *** - Аллопуринол қабул қилган G/G генотипининг ташувчилари билан солиштирганда фарқларнинг аҳамияти.

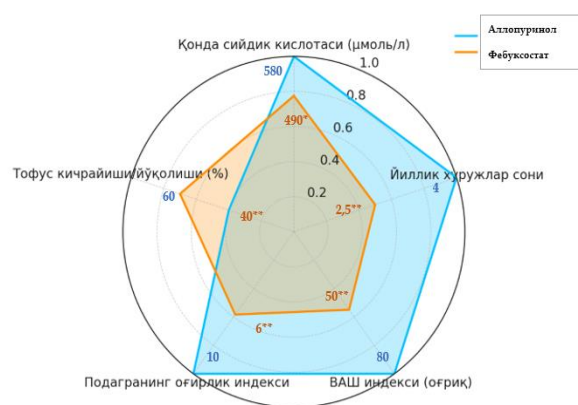
15-расм. APEX1 (rs2307486) генотипининг турли вариантларида гипоуремик терапия фонида асосий клиник кўрсаткичлар динамикаси

Аллопуринол ва фебуксостатнинг самарадорлиги APEX1 (rs2307486) генотипига боғлиқ равишда фарқ қилган: Т/Т генотипида иккала дори воситаси бирдек самарали бўлган бўлса ($p=0.5$), Т/Г ва G/G генотипларида эса фебуксостат афзал бўлиб, уни қўллаганда сийдик кислотаси ва клиник кўрсаткичлар сезиларли даражада яхшиланган ($p<0.01$). Хусусан, G/G генотипида фақат фебуксостат 80мг/сутка дозаси самарали бўлиб, аллопуринол 200мг/сут миқдори деярли фойда бермаганлиги аниқланган. URAT1 (rs11231825) ген полиморфизмининг Т/Т генотипик шакли беморларида подагранинг оғир, сурункали ва даволашга резистент клиник кўриниши кузатилган. Ушбу генотипли беморларда Аллопуринолнинг ўртача 580мг дозасигина клиник самарага эришишга ёрдам берган бўлса, аксинча, А/А генотип химояловчи омил бўлиб, Аллопуринолнинг ўртача 300мг дозасидаёқ барча клиник кўрсаткичлар бўйича энг яхши натижалар қайд этилган (16-расм). Фебуксостат (80мг/сут) қабул қилган беморларда сийдик кислота даражаси, йиллик хуружлар сони, оғриқ даражаси, касаллик оғирлиги

бўйича самарадорлик Аллопуринол (ўртача 420мг) қабул қилган беморларга нисбатан юкори бўлган (17-расм).



Изоҳ: *-p<0.1; **-p<0.05 - ТТ генотип кўрсаткичларига нисбатан фарқларнинг аҳамияти;
 &S- p<0.001 - АА генотип кўрсаткичларига нисбатан фарқларнинг аҳамияти;
 &S- p<0.05 - ТА генотип кўрсаткичларига нисбатан фарқларнинг аҳамияти;

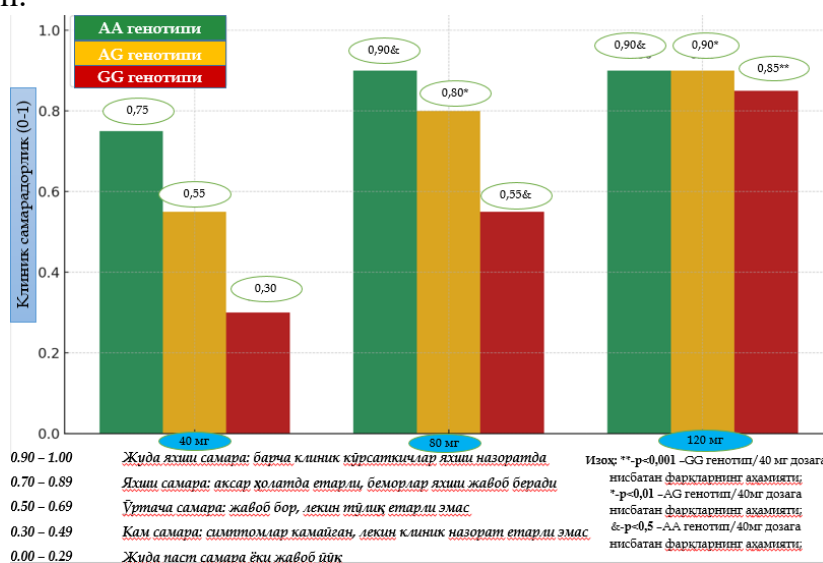


Изоҳ: p - Аллопуринол кўрсаткичларига нисбатан фарқларнинг аҳамияти;

16-расм. URAT1 (rs11231825) генотипик вариантлари бўйича гипоуремик терапия самарадорлиги (Аллопуринол 300-600мг дозаларда қўлланилганда)

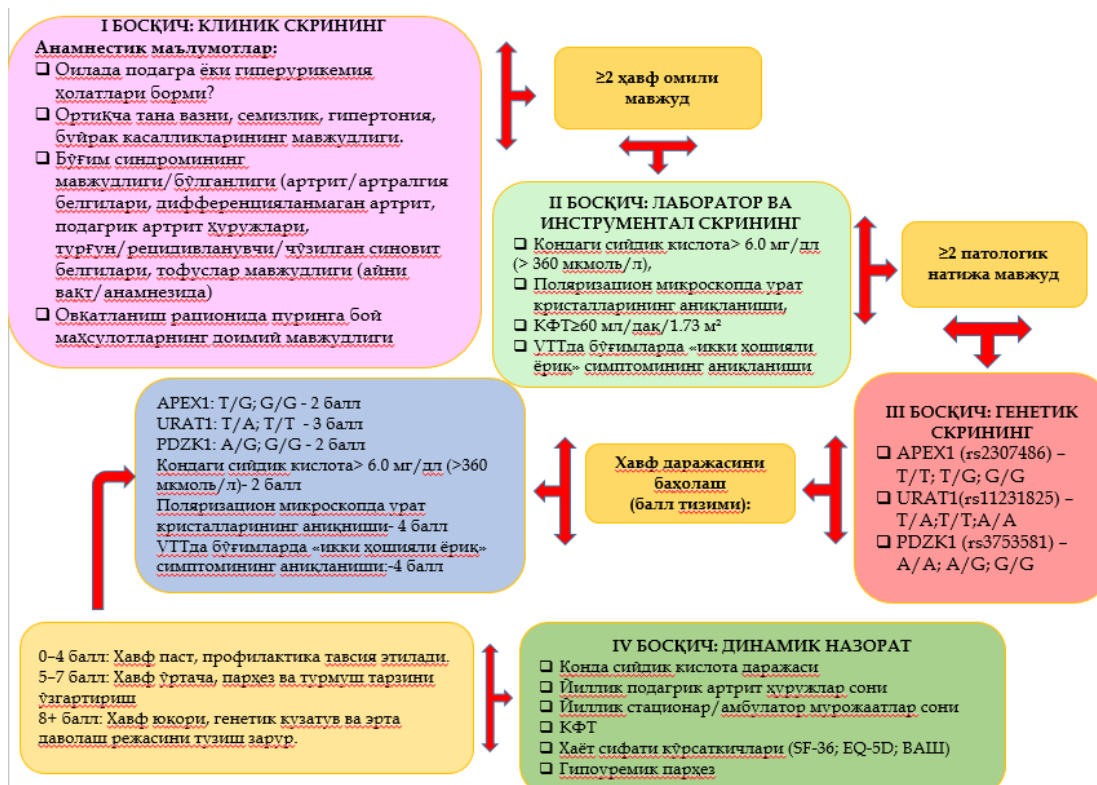
17-расм. URAT1 (rs11231825) генининг Т/Т генотиби мавжуд подаграли беморларда аллопуринол ва фебуксостат препаратларининг самарадорлиги

PDZK1 (rs3753581) полиморфизмида А/А генотипли беморларда фебуксостатнинг паст дозасида ҳам юкори самара кузатилган бўлиб, дозани ошириш талаб этилмаган. А/Г ва G/G генотипларда эса юкори дозаларда самара ошган, аммо G/G генотипда ҳатто 120 мгда ҳам самара А/А генотипга нисбатан паст бўлиб қолган.



18-расм. Фебуксостат дозасига нисбатан PDZK1 (rs3753581) генотипларининг жавобини таққосланиши

Аёлларда подаграни эрта аниқлаш ва шахсийлаштирилган динамик кузатувни таъминлаш мақсадида тўрт босқичли профилактик скрининг алгоритми ишлаб чиқилди, унда клиник, лаборатор, генетик ва мониторинг кўрсаткичлар комплекс баҳоланади. Генетик паспорт асосида APEX1, URAT1 ва PDZK1 полиморфизмларини инобатга олган ҳолда шахсийлаштирилган гипоуремик терапия тактикалари белгиланиб, самарасиз даволаш ва асоратлар хавфи камайтиради (19-расм).



19-расм. Аёлларда подагани эрта аниқлаш учун профилактик скрининг алгоритми

Шунингдек, биз томондан яратилган генетик паспорт подаграга индивидуал мойиллик, гипоурикемик дори воситаларга нисбатан фармакогенетик жавоб ҳамда минимал самарали дозани аниқлаш имконини яратиб, гипоуремик терапия самарадорлигини оширади, асоратлар хавфини камайтиради ҳамда клиник-иктисодий самарадорликни таъминлашга хизмат қилади (1-жадвал).

1-жадвал.

Аёлларда подаганинг генетик паспорти

1. Аёлнинг маълумотлари:	
Ф.И.Ш.:	
Ёши:	
Миллати:	
Оилавий анамнез: Подагра/гиперурикемия ҳолатлари	бор/йўқ
Соматик касалликлари:	бор/йўқ (бўлса қандай)
2. Клиник маълумотлар:	
Подагра ташхиси қўйилган сана:	
Касалликнинг тахминий давомийлиги:	
Кўпроқ зарарланган бўғимлар:	йирик/майда
Зардобда сийдик кислотаси даражаси:	мкмоль/л
Сийдикда сийдик кислотаси даражаси:	мг/сутка
Поляризация микрокопия таҳлили:	урат кристаллари: бор/йўқ
Бўғимлар УТТ/МРТ/КТ ёки рентген натижалари:	
3. Генетик таҳлил натижалари:	
APEX1	TT +/-; TG +/-; G/G +/-
URAT1	TA +/-; T/T +/-; AA +/-
PDZK1	AA +/-; AG +/-; G/G +/-
4. Генетик хавф баҳоси:	
Юқори	
Ўртача	
Паст	
5. Эпигенетик ва атроф-муҳит омиллари:	
Гормонал ҳолат:	перименопауза менопауза постменопауза
Овқатланиш рақсон:	гўшт, дуккаклилар, спиртли ичимликлар
ТВИ (семизлик, ортикча тана вазни)	мавжуд/йўқ
Кондаги қанд даражаси	ошган/норма/пасайган
Турмуш тарзи:	фаол/нофаол
6. Генетик ҳолатга асосланган профилактика ва терапия таклифлари:	
7. Даврий назорат ва таҳлиллар графиги:	
8. Махсус диета ва ҳаёт тарзи бўйича тавсиялар:	

ХУЛОСАЛАР

«Аёлларда подагранинг клиник ва генетик хусусиятлари» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича докторлик (DSc) диссертацияси юзасидан олиб борилган изланишлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилган:

1. Аёлларда подагранинг кўп ҳолларда атипик ва яширин кечиши, бўғим синдромининг юқори коморбидлик фонида кеч ривожланиши касаллик клиник фенотипининг "юмшоқ" шаклда намоён бўлиши ва бошқа ревматик касалликлар "ниқоби" остида кеч ташхисланишига олиб келади.

2. Подагралли аёлларда APEX1 (rs2307486), URAT1 (rs11231825) ва PDZK1 (rs3753581) ген полиморфизмларининг хавфли генотиплари (T/G, G/G, T/T, T/A, G/G, A/G) юқори частотада учраши ҳамда уларнинг подагра ривожланиши билан ишончли боғлиқ эканлиги аниқланди ($p < 0.05-0.001$).

3. Ҳавфли генотипларнинг қондаги сийдик кислота миқдори, тофуслар сони, ҳажми, подагрик артрит ҳужайраларининг учраш даражаси ва яллиғланиш биомаркерлари билан кучли корреляцияси ($r=0.6-0.9$; $p < 0.01$) касалликни оғир клиник фенотипи ривожланишида аҳамиятли эканлиги асосланди;

4. Generalized Multifactor Dimensionality Reduction (GMDR) ва корреляцион таҳлиллар симптомсиз гиперурикемия ва подагра билан оғриган аёлларда URAT1(rs11231825) ва PDZK1 (rs3753581) ўртасидаги синергик боғланиш яллиғланишни кучайтириши, APEX1 (rs2307486) ва PDZK1 (rs3753581) орасидаги антагонистик муносабатлар эса касалликнинг юмшоқроқ кечишига олиб келиши аниқланди;

5. Генетик полиморфизмларга қараб гипоурикемик терапия самарадорлиги фарқли бўлиб, APEX1 (rs2307486) T/T ва URAT1 (rs11231825) A/A генотипли беморларда аллопуринолнинг 300–600 мг/суткалик дозаси, PDZK1 (rs3753581) A/A генотиплиларда фебуксостатнинг 40 мг кунлик миқдори самарали бўлганлиги, PDZK1 (rs3753581) G/G генотипли беморларда эса фебуксостатнинг юқори дозалари (80–120 мг/кун) талаб этилиши асосланди;

6. Аёлларда подаграни эрта аниқлаш мақсадида ишлаб чиқилган 4 босқичли профилактик скрининг алгоритми хавф омиллари, лаборатор-инструментал кўрсаткичлар ва генетик полиморфизмларни комплекс баҳолаш орқали персоналлаштирилган профилактика ҳамда гипоурикемик терапияни такомиллаштиришга ёрдам беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ТАШПУЛАТОВА МАКТУБА МУХАМЕДАЛИ КИЗИ

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДАГРЫ У
ЖЕНЩИН**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2025.1.DSc/Tib1214

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tashpmi.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный консультант: **Набиева Дилдора Абдумаликовна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Шодикулова Гуландом Зикрияевна**
доктор медицинских наук, профессор

Абдуллаев Шерзод Сагдуллаевич
доктор медицинских наук, доцент

Гелдиева Маргарита Сабировна
доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация: Центр развития профессиональной квалификации
медицинских кадров

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, Ташкент, улица Фаробий, дом 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован за № _____). Адрес: 100109, Ташкент, улица Фаробий, дом 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2025 года.

(реестр протокола рассылки №__ от «___» _____ 2025 года).

А.Г. Гадаев

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

Н.И. Пулатова

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

А.Л. Аляви

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации на соискание учёной степени доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости подагрой не только в странах с высоким социально-экономическим уровнем жизни, но и в регионах, где ранее подагра считалась крайне редким заболеванием. Особенно тревожит увеличение показателей гиперурикемии и подагры среди женщин, что подчёркивает её медицинскую и социальную значимость. По данным ряда исследователей, «...одним из ключевых факторов, определяющих причинно-следственные связи между этиологией и патогенезом подагры у женщин, является генетика...»¹. В последние годы усилился научный интерес к изучению молекулярно-генетических факторов, обуславливающих развитие подагры у женщин. Особое внимание уделяется выявлению специфических генов, участвующих в патогенезе заболевания, и анализу связи их полиморфизмов с риском развития бессимптомной гиперурикемии и подагры.

Во всем мире с учётом роста заболеваемости подагрой у женщин молодого и среднего возраста наряду с мужчинами, вопросы ранней диагностики заболевания и прогнозирования его краткосрочных и долгосрочных последствий становятся одним из ведущих направлений научно-клинических исследований. Суть этих исследований заключается в изучении молекулярно-генетических механизмов развития подагры у женщин, анализе предрасполагающих генов и последовательной оценке взаимосвязи между факторами риска и генетическими полиморфизмами. Исходя из этого, изучение полиморфизмов генов пуринового обмена — APEX1 (rs2307486), ответственного за процессы репарации ДНК, URAT1 (rs11231825), кодирующего уратный транспортер, и PDZK1 (rs3753581), модулирующего активность уратных транспортеров в проксимальных канальцах почек, у женщин с подагрой и бессимптомной гиперурикемией представляется перспективным направлением для снижения риска заболевания, повышения точности диагностики и эффективности гипоурикемической терапии.

В нашей стране успешно проводится ряд работ по развитию медицинской отрасли, адаптации ее к требованиям мировых стандартов, снижению и предупреждению распространения хронических заболеваний различной степени тяжести среди населения. В этой связи поставлены такие задачи, как «...организовать медицинские кластеры в регионах республики в целях дальнейшего приближения оказываемых медицинских услуг к населению и повышения их удобства. Сформировать современную систему управления, обеспечивающую внедрение наиболее образцовых практик управления и контроля качества медицинских услуг на основе мировых стандартов...»². Реализация этих задач позволит вывести уровень современных медицинских услуг на новый уровень в диагностике распространения ревматологических заболеваний различной степени тяжести среди населения, их клинико-патогенетических и генетических аспектов, а также улучшить использование передовых технологий при оказании качественных медицинских услуг, тем самым снизить показатели инвалидизации и смертности от осложнений заболеваний.

¹ Bhole V., de Vera M., Rahman M. et al. *Epidemiology of gout in women: Fifty-two-year followup of a prospective cohort* // *Arthritis Rheum.* - 2022. - Vol. 62 (4). - P. 1069-1076.

² Указ Президента Республики Узбекистан «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года № УФ-60

Настоящее диссертационное исследование способствует реализации задач, обозначенных в Указе Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О стратегии развития нового Узбекистана в 2022-2026 годах», Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № ПФ-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 28 июля 2021 года № ПП-5199 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения» и других нормативно-правовых актов, регулирующих эту сферу.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Диссертационная работа выполнена в рамках приоритетных направлений развития науки и технологий Республики Узбекистан по направлению VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. В последние годы обширные исследования, направленные на изучение клинико-генетических особенностей подагры у женщин, проводятся престижными международными научными центрами и университетами. Особое внимание уделяется генетическим факторам, гормональным изменениям и индивидуальной оценке риска подагры. В этой области работают следующие организации: Американский колледж ревматологии (США), Оксфордский университет (США), Калифорнийский университет (США), Медицинский колледж Вейл Корнелл Корнельского университета (США), Департамент наук о здоровье населения (США); Гарвардская медицинская школа (США), Мельбурнский университет (Австралия), Университет Паулиста (Бразилия), Университет Майами (Майами), Барселонский университет (Испания), Имперский колледж Лондона (Великобритания), Эдинбургский университет (Великобритания), Цюрихский университет (Швейцария), Копенгагенский университет (Дания), Сеульский национальный университет (Корея), Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Российская Федерация), Казанский государственный медицинский университет (Российская Федерация), Ташкентский государственный медицинский университет (Узбекистан).

Биологические и молекулярные механизмы, лежащие в основе развития подагры у женщин, формируются взаимодействием половых гормонов, метаболического фона, физической активности и генетических факторов. В частности, исследования, основанные на полногеномном ассоциативном исследовании (GWAS), показали, что мутации в генах URAT1, ABCG2, PDZK1 и APXH1 связаны с повышенной концентрацией мочевой кислоты и более высоким риском подагры. Исследования Köttgen et al. (2020) и Dehghan et al. (2019) провели комплексный анализ формирования подагры через взаимодействие генов и окружающей среды. В частности, исследователи из Американского колледжа ревматологии и Питтсбургского университета доказали связь между генетическими маркерами, контролирующими уровень мочевой кислоты, показателями метаболического синдрома и гормональными изменениями в постменопаузе.

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.kisma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> va бошқа манбаалар.

Исследования в области фармакогенетики показывают, что степень ответа на гипоурикемические препараты (аллопуринол, фебуксостат) у женщин с подагрой зависит от разных генотипов. Различия в эффективности лечения у пациенток с разными генотипами являются важной основой для разработки персонализированных терапевтических стратегий (Taniguchi, 2022; Zhang, 2020).

Мировые исследовательские центры активно изучают ключевые вопросы, связанные с подагрой у женщин. Одним из приоритетов является выявление генетических полиморфизмов, связанных с метаболизмом мочевой кислоты, и их роли в развитии заболевания. Также ведётся анализ генетических изменений у женщин с гормональной дисфункцией. Особое внимание уделяется разработке методов ранней диагностики и прогнозирования факторов риска на основе клинических генотип-фенотипических связей подагры. Кроме того, проводится оценка индивидуальной эффективности гипоурикемической терапии с учётом генетических маркеров.

Степень изученности проблемы. У женщин с подагрой и бессимптомной гиперурикемией активно и последовательно проводятся научные исследования, направленные на выявление генетических полиморфизмов, оценку риска прогрессирования заболевания, а также на оптимизацию принципов гипоурикемической терапии, особенно при рефрактерной подагре. На ранних этапах изучались эпидемиологические особенности подагры с учётом гендерных различий (Bhole V., 2010; Harrold L.R. и соавт. 2006), подробно описаны факторы риска, механизмы развития и клиническое течение заболевания у женщин (Meuyers O.L. и соавт., 2010). В дальнейшем лабораторные показатели у женщин с гиперурикемией и подагрой сравнивались с таковыми у мужчин (De Souza A., 2005; De Vera M.A., 2010).

Установлено, что полиморфизмы генов SLC2A9 и ABCG2 играют ключевую роль в развитии гиперурикемии и подагры (Wen C.C., Yee S.W., Liang X. et al., 2015; Kushnarenko N.N. et al., 2020). Научные исследования, проведенные другими зарубежными учеными, показали, что полиморфизмы генов PDZK1 и AREG1 с большей вероятностью вызывают гиперурикемию и подагру у женщин, чем у мужчин (A/A kash V.Patel et al., 2015). В частности, в последние годы изучалась взаимосвязь возрастных особенностей женщин, больных подагрой, с полигенными факторами риска, в результате чего было отмечено, что у женщин с подагрой в возрасте до 50 лет выше частота встречаемости rs147750368 (SPANXN1), а у женщин в возрасте 50 лет и старше выше частота полиморфизмов в генах URAT1, CNTNAP2 и GLRX5, которые считаются ведущими факторами возникновения подагры (Chien-Yu Lin et al., 2023).

В крупном когортном исследовании, охватившем более миллиона женщин репродуктивного возраста, также было изучено влияние гормональных факторов на тяжесть гиперурикемии и подагры. Анализ выявил значительную взаимосвязь между уровнем половых гормонов и концентрацией мочевой кислоты в крови у женщин в репродуктивный и постменопаузальный периоды (Yeonghee Eun и соавт., 2021). В этом контексте оценивалась эффективность эстрогенной терапии в коррекции гиперурикемии у женщин, а также влияние экзогенного гормона на уровни мочевой кислоты в моче и сыворотке крови (Nicholls A. и соавт., 2021).

В клинической практике разработаны классификационные критерии диагностики и стандартные принципы лечения подагры. Однако на ранних стадиях заболевания постановка диагноза у женщин и выбор адекватной терапии остаются

затруднительными. В связи с этим, оценка генетических полиморфизмов может способствовать снижению риска прогрессирования заболевания, выбору эффективной гипоурикемической терапии при рефрактерной подагре у женщин, профилактике инвалидизации и улучшению качества жизни пациенток.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено по плану научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № №01.070070 в рамках темы: «Разработка инновационных подходов к ранней диагностике и лечению аутоиммунных заболеваний» (2019-2022 г.).

Цель работы. Разработка индивидуальных подходов к профилактике и лечению подагры у женщин на основе выявления ее клинико-патогенетических и молекулярно-генетических особенностей.

Задачи исследования:

оценить особенности клинического течения подагры у женщин;

определить частоту встречаемости аллелей и генотипических вариантов полиморфизмов *APEX1* (rs2307486), *URAT1* (rs11231825) и *PDZK1* (rs3753581) у женщин с подагрой и бессимптомной гиперурикемией;

изучить влияние различных генотипических вариантов исследуемых полиморфизмов на фенотипические проявления заболевания, степень его тяжести и клинико-лабораторные показатели у женщин;

проанализировать интергенетические взаимодействия исследуемых полиморфизмов у женщин;

проанализировать значимость полиморфизмов генов в эффективности гипоурикемической терапии у женщин, страдающих подагрой.

разработать алгоритм профилактического скрининга для раннего выявления подагры у женщин;

Объектом исследования стали 202 пациентки, проходившие лечение или диспансерное наблюдение в подразделениях артрологического амбулаторного курса, кардиоревматологии, ревматологии, общей терапии, травматологии и ортопедии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии.

Предметом исследования послужили материалы, полученные в результате оценки показателей сыворотки крови, рентгенологических, магнитно-резонансных, ультразвуковых методов обследования, а также динамики суставного синдрома на основании объективных и субъективных данных.

Методы исследования. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использовались общеклинические методы (визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ), опросники Health Assessment Questionnaire (HAQ) и Gout Severity Index (GSI), шкалы оценки качества жизни SF-36 и EQ-5D (EuroQol-5 Dimension)), биохимические, гормональные (эстроген, прогестерон, тестостерон) и генетические методы (полиморфизмы *APEX1* (rs2307486), *URAT1* (rs11231825) и *PDZK1* (rs3753581)), поляризационная микроскопия синовиальной жидкости, инструментальные методы (рентгенография, МРТ, УЗИ суставов), а также статистические методы анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

У женщин с подагрой были обнаружены генотипы высокого риска (T/G, G/G, T/T, T/A, G/G, A/G) полиморфизмов генов *APEX1* (rs2307486), *URAT1* (rs11231825) и *PDZK1* (rs3753581), которые достоверно ассоциированы с развитием

подагры;

определённые генотипы высокого риска демонстрировали сильную корреляцию с уровнем мочевой кислоты в крови, количеством и размером тофусов, частотой приступов подагрического артрита, а также с воспалительными биомаркерами ($r = 0,6-0,9$; $p < 0,01$), и были значимыми для развития тяжёлого клинического фенотипа заболевания;

оценка по Generalized Multifactor Dimensionality Reduction (GMDR) и корреляционный анализ показали, что у женщин с бессимптомной гиперурикемией и подагрой синергическое взаимодействие между *URAT1* (rs11231825) и *PDZK1* (rs3753581) усиливает воспаление, тогда как антагонистическое взаимодействие между *APEX1* (rs2307486) и *PDZK1* (rs3753581) ассоциировано с более лёгким течением заболевания;

установлено, что эффективность гипоурикемической терапии варьируется в зависимости от генетических полиморфизмов. Аллопуринол в дозе 300–600 мг/сут оказался эффективным у пациентов с генотипами *APEX1* (rs2307486) T/T и *URAT1* (rs11231825) A/A. Доза 40 мг фебуксостата была эффективна у пациентов с генотипом *PDZK1* (rs3753581) A/A, тогда как более высокие дозы (80–120 мг/сут) требовались пациентам с генотипом *PDZK1* (rs3753581) G/G;

разработан четырёхэтапный алгоритм профилактического скрининга, направленный на раннюю диагностику подагры у женщин, оценку факторов риска и выбор эффективной гипоурикемической терапии на основе результатов генетического анализа.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Выявлены особенности атипичного и скрытого течения подагры у женщин: позднее проявление суставного синдрома и высокая коморбидность. Эти факторы повышают риск поздней диагностики заболевания. На основании полученных данных клинические критерии скрининга были пересмотрены и усовершенствованы;

полиморфизмы генов *APEX1* (rs2307486), *URAT1* (rs11231825) и *PDZK1* (rs3753581) рекомендованы в качестве генетических предикторов подагры, и на их основе была разработана система индивидуальной оценки генетического риска;

выявлена выраженная корреляция между "рискованными" генотипами, уровнем мочевой кислоты, биомаркерами воспаления и клиническими показателями, что позволило создать комплексный алгоритм оценки тяжести подагры;

изучены интергенетические взаимодействия между *APEX1*, *URAT1* и *PDZK1*, выявлены клинически значимые феномены генетического синергизма и антагонизма, которые легли в основу разработки таргетированных профилактических и терапевтических стратегий;

предложены подходы к индивидуальному подбору дозы и вида гипоурикемической терапии (аллопуринол или фебуксостат) в зависимости от генетического профиля, что позволило существенно повысить эффективность лечения у женщин, страдающих подагрой;

предложен четырёхэтапный алгоритм скрининга, направленный на раннюю диагностику подагры, оценку факторов риска и выбор эффективной гипоурикемической терапии.

Достоверность результатов исследования. Применённые в исследовании

методы обладают высокой информативностью и основаны на клинических, анамнестических, биохимических, инструментальных и статистических данных с использованием современных компьютерных технологий. В ходе исследования полученные данные были сопоставлены, на основе сравнения результатов с отечественными и зарубежными научными исследованиями.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в анализе полиморфизмов генов, участвующих в пуриновом обмене (APEX1 rs2307486), транспорте мочевой кислоты (URAT1 rs11231825) и регуляции уратных транспортеров (PDZK1 rs3753581), а также в выявлении их влияния на клиническое течение подагры и эффективность гипоурикемической терапии у женщин.

Практическая значимость заключается в возможности ранней диагностики подагры у женщин на основе специфики суставного синдрома и клинического фенотипа заболевания, подбора альтернативной терапии с учётом генетических полиморфизмов, замедления прогрессирования суставной недостаточности и снижения частоты коморбидных состояний и осложнений, а также профилактики инвалидизации и улучшения качества жизни пациенток.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при анализе особенностей суставного синдрома и особенностей клинического течения заболевания у женщин, больных подагрой, выявлении полиморфизмов генов, связанных с регуляцией пуринов (APEX1 rs2307486), транспорта мочевой кислоты (URAT1 rs11231825) и транспортеров уратов (PDZK1 rs3753581), а также разработке эффективных принципов лечения путем подтверждения значимости этих генетических факторов в эффективности гипоурикемической терапии:

Первая научная новизна: высокая частота опасных генотипов (T/G, G/G, T/T, /T/A, G/G, A/G) полиморфизмов APEX1 (rs2307486), URAT1 (rs11231825) и PDZK1 (rs3753581) у женщин, больных подагрой, и их достоверная ассоциация с развитием подагры внедрена в практику Приказы №19 Республиканского многопрофильного медицинского центра им. У. Халмуратова Республики Каракалпакстан от 19.04.2025 г., №44 Наманганского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи от 11.03.2025 г. и №067 Бекабадского районного объединения от 12.03.2025 г. (Заключение Министерства здравоохранения от 22 мая 2025 г. №18/70). Социальная эффективность: Выявление того, что определенные полиморфизмы в генах APEX1, URAT1 и PDZK1 могут служить генетическим фактором риска развития подагры, позволит проводить раннее выявление подагры у женщин, проводить скрининг групп высокого риска и проводить персонализированные профилактические и лечебные мероприятия. Экономическая эффективность: Ранняя диагностика подагры у женщин с генотипами высокого риска позволит сэкономить средства системы здравоохранения за счет предотвращения обострений заболевания, сокращения дней пребывания в стационаре и снижения расходов на лекарственные препараты. Заключение: Выявление генотипов риска в генах APEX1, URAT1 и PDZK1 позволит прогнозировать судьбу женщин с подагрой, реализовать персонализированный подход и сохранить их здоровье, трудоспособность и качество жизни в долгосрочной перспективе.

Вторая научная новизна: Выявлена значительная корреляция генотипов риска с уровнями мочевой кислоты в крови, количеством и объёмом тофусов,

частотой приступов подагрического артрита и воспалительными биомаркерами ($r = 0,6 - 0,9$; $p < 0,01$), которые играют ключевую роль в формировании тяжёлого клинического фенотипа подагры. Введен в практику приказами №19 Республиканского многопрофильного медицинского центра им. У. Халмуратова Республики Каракалпакстан от 19 апреля 2025 г., №44 Наманганского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи от 11 марта 2025 г. и №067 Бекабадского районного объединения от 12 марта 2025 г. (Заключение Министерства здравоохранения от 22 мая 2025 г. №18/70). Социальная эффективность: четкая корреляция генотипов высокого риска с клиническими и биохимическими показателями позволяет осуществлять раннее прогнозирование тяжелых форм подагры и внедрять персонализированный мониторинг и лечение пациентов с высоким риском. Это важно для профилактики осложнений, связанных с тяжелой подагрой. Экономическая эффективность: раннее выявление пациентов с генотипами, предрасположенными к развитию тяжелого клинического фенотипа подагры, приводит к значительной экономии на осложнениях, дорогостоящих препаратах и длительном стационарном лечении. Заключение: сильная корреляция между генотипами риска и клиническими и биомаркерными параметрами подагры позволяет использовать их в качестве прогностических биомаркеров и выявлять эффективные персонализированные профилактические и терапевтические меры против развития тяжелого фенотипа.

Третья научная новизна: генерализованное многофакторное снижение размерности (GMDR) и корреляционный анализ показали, что у женщин с бессимптомной гиперурикемией и подагрой синергическая связь между URAT1 (rs11231825) и PDZK1 (rs3753581) усиливает воспаление, а антагонистическая связь между APEX1 (rs2307486) и PDZK1 (rs3753581) влияет на более легкое течение заболевания. Это введено в практику приказами № 19 Республиканского многопрофильного медицинского центра им. У. Халмуратова Республики Каракалпакстан от 19.04.2025 г., № 44 Наманганского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи от 11.03.2025 г. и № 067 Бекабадского районного объединения от 12.03.2025 г. (Заключение Минздрава № 18/70 от 22 мая 2025 г.). Социальная эффективность: оценивая клиническую значимость синергических и антагонистических взаимоотношений между генами, можно прогнозировать риск развития подагры на фоне бессимптомной гиперурикемии и оценивать уровень воспалительного ответа. Это поможет эффективно реализовывать персонализированные меры профилактики и контроля. Экономическая эффективность: выявляя генетические пары, усиливающие воспаление, можно предупредить тяжелое течение подагры, направить пациентов на раннее лечение и сократить расходы здравоохранения за счет ограничения развития сложных осложнений. Заключение: оценка взаимодействия генов APEX1, URAT1 и PDZK1 служит важным фактором, влияющим на клинический фенотип подагры, и дает импульс для совершенствования персонализированных диагностических и терапевтических подходов.

Четвертая научная новизна: эффективность гипоурикемической терапии варьирует в зависимости от генетических полиморфизмов, при этом аллопуринол (300–600 мг/сут) был эффективен у пациентов с генотипами APEX1 (rs2307486) T/T и URAT1 (rs11231825) A/A, доза фебуксостата 40 мг была эффективна у пациентов с генотипами PDZK1 (rs3753581) A/A, а более высокие дозы фебуксостата (80–120 мг/сут) потребовались у пациентов с генотипами PDZK1

(rs3753581) G/G. Исследование проведено Республиканским многопрофильным медицинским центром им. У. Халмуратова Республики Каракалпакстан №19 от 19.04.2025 г., Наманганским филиалом Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи №44 от 11.03.2025 г. и Бекабадским районным объединением. Введено в практику приказом №067 от 12.03.2025 г. (Заключение Министерства здравоохранения от 22 мая 2025 г. №18/70). Социальная эффективность: персонализация гипоурикемической терапии с учетом генетического профиля позволяет повысить эффективность лечения больных подагрой, снизить побочные эффекты, улучшить качество жизни пациента. Экономическая эффективность: достижение высокой эффективности лечения за счет индивидуального подбора лекарственных препаратов, эффективного управления дозами лекарственных препаратов, снижения расхода лекарственных средств и затрат на повторное лечение приводит к экономии средств системы здравоохранения. Заключение: персонализированная гипоурикемическая терапия на основе генетических полиморфизмов имеет практическое значение как новый индивидуальный подход к лечению подагры, создающий основу для быстрой и стойкой ремиссии у больных.

Пятая научная новизна: разработанный 4-х этапный алгоритм профилактического скрининга для ранней диагностики подагры у женщин, оценки факторов риска и определения эффективной гипоурикемической терапии на основе результатов генетического анализа был внедрен в практику приказами №19 Республиканского многопрофильного медицинского центра им. У. Халмуратова Республики Каракалпакстан от 19.04.2025 г., №44 Наманганского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи от 11.03.2025 г. и №067 Бекабадского районного объединения от 12.03.2025 г. (Заключение Министерства здравоохранения от 22 мая 2025 г. №18/70). Социальная эффективность: ранняя диагностика подагры, персонализированная оценка риска и таргетная терапия позволят сохранить здоровье пациенток, остановить заболевание до его ухудшения, улучшить качество жизни. Экономическая эффективность: раннее обследование и индивидуальный подход позволят предотвратить осложнения подагры, снизить затраты на лечение и обследование, сократить дни пребывания в стационаре, сэкономить средства в системе здравоохранения. Заключение: внедрение четырехэтапного алгоритма профилактического скрининга для раннего выявления и эффективного контроля подагры у женщин является современным подходом, основанным на принципах персонализированной медицины, и имеет научное и практическое значение.

Апробация результатов исследования. Результаты диссертационной работы были обсуждены на **20 международных и 35 республиканских научно-практических конференциях.**

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 46 научных работ, в том числе 12 статей в рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РУз. Из них 9 статей опубликованы в отечественных, а 3 - в международных научных журналах. В рамках диссертации разработаны 2 методические рекомендации, подано 1 рационализаторское предложение и создана 1 электронная программа ЭВМ (DGU).

Структура и объём диссертации Диссертация включает введение, шесть глав, заключение, практические рекомендации и список использованной литературы. Общий объём работы составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении представлены обоснование актуальности и необходимость исследования, а также изложены цель, задачи, охарактеризованы объект и предмет исследования, показано соответствие темы приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, раскрыта научная новизна и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе, под названием **«Клинико-патогенетические особенности подагры у женщин и значение полиморфизмов генов в эффективности гипоурикемической терапии»** представлен обзор литературы, освещены современные представления об этиопатогенезе и клинических особенностях подагры у женщин. Также рассмотрены современные лабораторные и инструментальные методы диагностики, с особым акцентом на молекулярно-генетические аспекты заболевания у женщин.

Вторая глава, **«Общая клиническая характеристика женщин с подагрой и бессимптомной гиперурикемией и используемая методология исследования»** включает описание дизайна исследования, материалов и методов, клинические характеристики больных, используемые общеклинические и специальные методы обследования, особенности статистической обработки и общие характеристики клинического материала.

Клиническое исследование проводилось в 2021–2025 годах на базе многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии, в отделениях ревматологии, кардиоревматологии и амбулаторного артрологического обслуживания. В проспективное исследование были включены 102 женщины с подагрой (средний возраст $54,5 \pm 8,7$ года) и 100 мужчин с подагрой (средний возраст $53,1 \pm 1,2$ года); средняя длительность заболевания у пациентов составляла $10,5 \pm 3,5$ лет. Первый этап научного исследования — оценка клинического течения подагры у женщин — был проведён путём сравнения двух групп: I группа — 102 женщины с подагрой, II группа — 100 мужчин с подагрой. Для молекулярно-генетического анализа пациенты были распределены по следующим группам: I группа — 102 женщины с подагрой, II группа — 101 женщина с бессимптомной гиперурикемией, III группа — 100 мужчин с подагрой. Контрольную группу составили 20 клинически здоровых женщин, сопоставимых по возрасту с основной группой, у которых по данным клинико-лабораторного и инструментального обследования не было выявлено патологий. Все участники исследования были представительницами узбекской национальности. Диагноз подагры устанавливался на основании классификационных критериев ACR/EULAR (2015 г.).

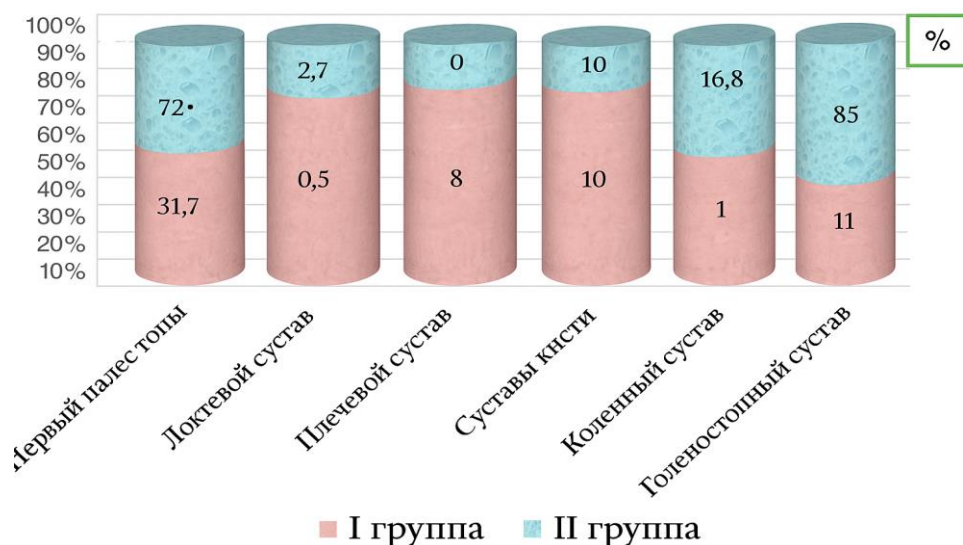
Предметом исследования явились: показатели сыворотки крови, данные рентгенографии, МРТ, УЗИ, биоптаты синовиальной жидкости и/или тофусов с выявлением уратных кристаллов методом поляризационной микроскопии, объективные и субъективные показатели динамики суставного синдрома. В исследовании применялись: общеклинические методы, визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ), шкала комплексной оценки тяжести подагры, опросники для оценки качества жизни и динамики суставного синдрома, биохимические, гормональные (эстроген, прогестерон, тестостерон), цитокиновые (IL-6, IL-10, TNF- α), генетические (APEX1 (rs2307486), URAT1 (rs11231825), PDZK1

(rs3753581)), инструментальные (рентгенография, МРТ, УЗИ, поляризационная микроскопия), статистические методы анализа.

Средний возраст обследованных пациентов составил $52,2 \pm 3,2$ года. Заболеваемость подагрой среди женщин в возрасте 30–49 лет составила 20,3% (n=21), в возрасте 50–69 лет — 46,6% (n=48), а старше 70 лет — 30% (n=31). У мужчин частота подагры в аналогичных возрастных диапазонах составила: 30–49 лет — 20% (n=20), 50–69 лет — 34% (n=34), в целом — 41% (n=41). Анализ продолжительности заболевания показал, что минимальные значения приходились на пациентов с длительностью болезни 1 год (3% женщин и 5% мужчин), 5–10 лет болезни наблюдались у 53% мужчин и 49% женщин, 1–5 лет — у 37% женщин, но только у 12% мужчин, почти третьей части мужчин заболевание длилось более 10 лет.

Для статистической обработки данных использовался программный пакет STATISTICA StatSoft, версии 6.1–8.0. В корреляционном анализе использовались коэффициенты Пирсона и Спирмена. Для сравнения средних значений между группами применялся U-критерий Манна–Уитни. Расчёт корреляций между клинико-генетическими и лабораторными показателями подагры проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

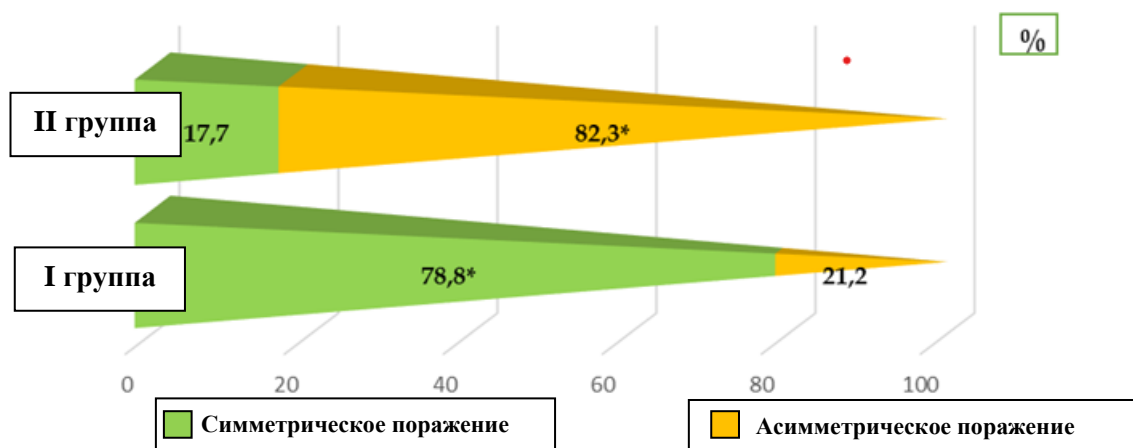
В третьей главе «**Клинические особенности подагры у женщин**» подробно проанализированы факторы риска развития подагры у женщин, клинические особенности её течения, а также «маски» заболевания. Кроме того, у пациенток проведена комплексная оценка индекса тяжести подагры. Избыточный вес и ожирение признаны ведущими факторами риска развития подагры у женщин. Особенно это касается женщин в постменопаузальном периоде, у которых индекс массы тела (ИМТ) был значительно выше, чем у пациенток в пременопаузе. Ожирение I степени (ИМТ 30–34,9), в постменопаузе, встречалось значительно чаще ($p < 0,05$), что подтверждает данные литературы о роли гормонального дисбаланса в развитии метаболических нарушений. В частности, особенности суставного синдрома при дебюте заболевания представлены на рисунке 1. Согласно полученным данным, у женщин подагра редко начинается с классического моноартрита I плюснефалангового сустава: данный признак выявлен у 72% мужчин, но только у 31,7% женщин.



Примечание: $-p < 0,01$ — достоверное отличие по сравнению с показателями у мужчин

Рисунок 1. Первичное проявление суставного синдрома при дебюте подагры (%)

У женщин суставной синдром чаще всего дебютировал в виде полиартрита, что наблюдалось в 65% случаев. Лишь у 15% пациенток подагра проявлялась в классической моноартикулярной форме ($p < 0,05$), что подтверждает наличие статистически значимых различий в клиническом дебюте заболевания между мужчинами и женщинами.



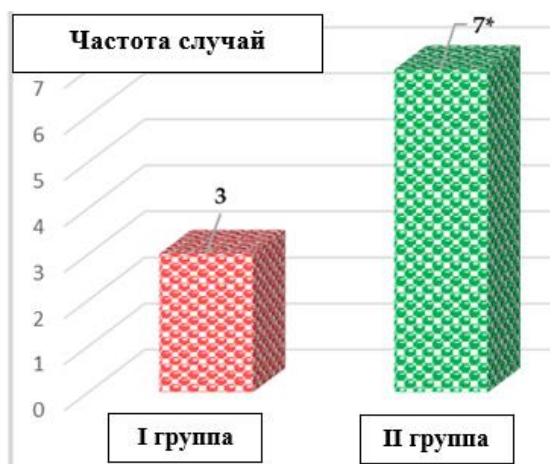
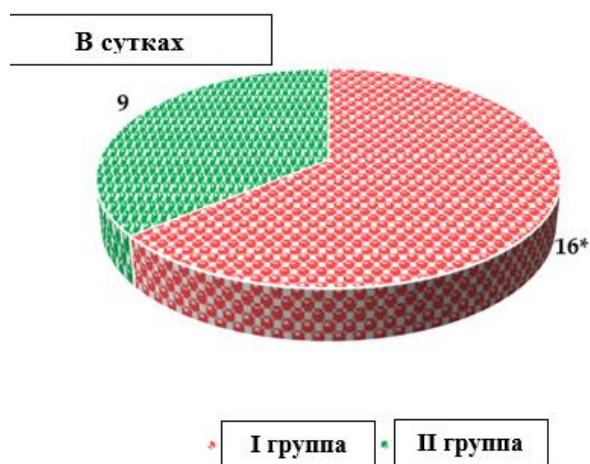
Примечание: $-p < 0,01$ — достоверное отличие по сравнению с показателями сравниваемых групп

Рисунок 2. Характеристика поражения суставов (%)

Согласно результатам анализа, у женщин суставной синдром чаще проявлялся симметричным поражением суставов, в то время как у мужчин преобладало асимметричное поражение ($p < 0,05$) (рис. 2).

На рисунке 3 представлено, что продолжительность первого приступа подагрического артрита у женщин была значительно больше, чем у мужчин: в среднем 16 суток против 9 суток соответственно.

Что касается частоты годовых приступов, мужчины имели статистически значимое преимущество: в среднем 7 приступов в год, тогда как у женщин этот показатель составил 3 приступа ($p < 0,01$) (рис. 4).



Примечание: $-p < 0,01$ — достоверное отличие по сравнению с показателями сравниваемых групп

Рисунок 3. Средняя продолжительность первого приступа подагрического артрита (в сутках)

Рисунок 4. Сравнительный анализ количества приступов подагрического артрита (в год)

В четвертой главе диссертации под названием «**Особенности диагностики подагры у женщин**» проведён сравнительный анализ общеклинических и биохимических методов диагностики подагры у женщин. Особое внимание уделено эффективности поляризационной микроскопии для выявления уратных кристаллов у женщин, страдающих подагрой. Также рассмотрены особенности ультразвуковых (УЗИ) и компьютерно-томографических (КТ) признаков подагры в зависимости от клинико-лабораторных параметров заболевания у пациенток женского пола.

У женщин с подозрением на подагру, с длительно протекающим болевым синдромом, отёком, ограничением подвижности, а также при наличии недифференцированного артрита, остеоартрита с отсутствием эффекта от консервативного лечения, при рецидивирующем или затяжном синовите, а также у пациенток с гиперурикемией и признаками артрита, были проведены исследования синовиальной жидкости и/или биоптатов, полученных во время артроскопии. Образцы исследовались методом поляризационной микроскопии. Желеобразный биоматериал из полости сустава, в необработанном виде, под поляризационным микроскопом демонстрировал игольчатые кристаллы моноурата натрия (рис. 6 и 7-а,б).

Согласно полученным данным, у 84% женщин с гиперурикемией и клиническими признаками артрита, а также у 37% пациенток с диагнозом «недифференцированный артрит» в синовиальной жидкости были обнаружены кристаллы моноурата натрия. Особо примечательно, что у 15% женщин с длительным анамнезом остеоартрита, получающих консервативную терапию, но страдающих хроническим синовитом, в синовиальной жидкости также были выявлены уратные кристаллы. Кроме того, у женщин с часто рецидивирующим или затяжным синовитом также производился забор и исследование синовиальной жидкости. В результате, у 26% этих пациенток были обнаружены ураты, что позволило верифицировать диагноз подагры.

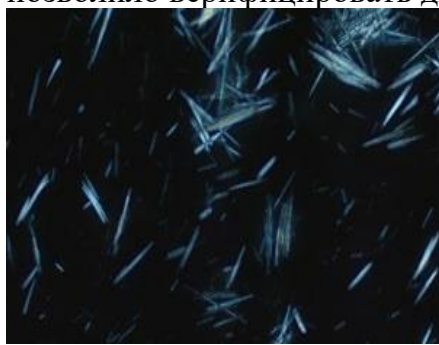


Рисунок 6. Игольчатый вид кристаллов моноурата натрия в образце синовиальной жидкости, полученном путем пункции.



а.



б.

Рисунок 7. Биоптат, взятый во время артроскопической процедуры (а. Тофус, взятый из икроножно-пяточного сустава; б. Тофус, взятый из локтевого сустава).

На рисунке 8 представлена диаграмма линейного рассеяния с линиями регрессии и доверительными интервалами. Диаграмма демонстрирует наличие связи между двумя переменными и отражает степень интенсивности этой связи. Красная линия обозначает линию регрессии, показывающую тренд высокой

корреляции. Заштрихованная область вокруг линии — доверительный интервал (CI, confidence interval), указывающий диапазон вероятного разброса данных. На графиках коэффициенты корреляции составляют $r = 0.75–0.95$, что свидетельствует о сильной и достоверной взаимосвязи между параметрами. В частности, установлена тесная положительная корреляция между степенью синовиальной гипертрофии и такими воспалительными маркерами, как уровень С-реактивного белка (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Это означает, что по мере увеличения объёма синовиальной гипертрофии показатели СРБ и СОЭ также возрастали.

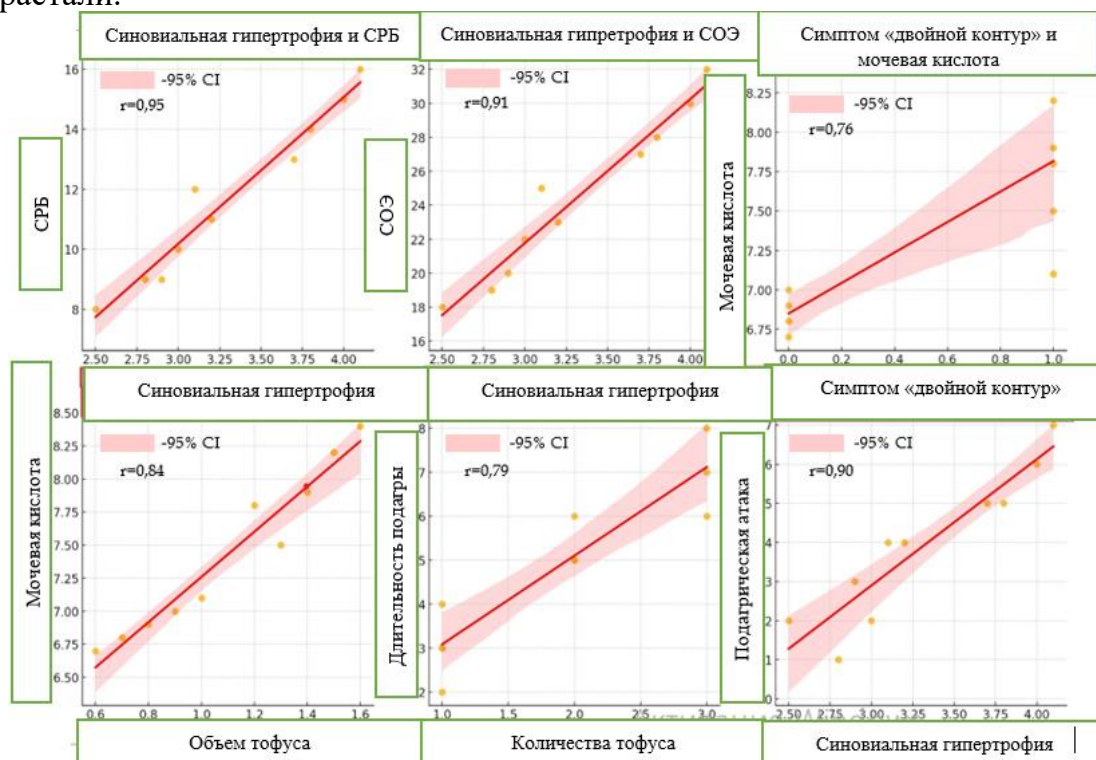
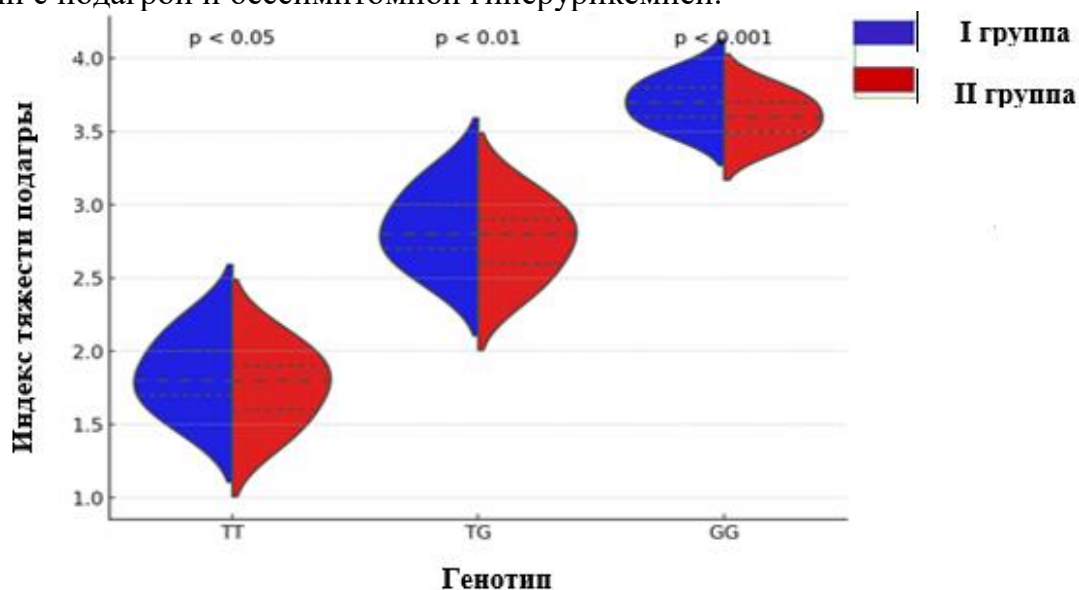


Рисунок 8. Корреляционная взаимосвязь между признаками ультразвукового исследования подагры и клинико-лабораторными показателями у женщин

В пятой главе диссертации под названием «Оценка молекулярно-генетических особенностей подагры у женщин» был проведён анализ частоты встречаемости генотипических вариантов полиморфизма АРЕХ1 (rs2307486) у женщин с подагрой и бессимптомной гиперурикемией.



Примечание: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,05$; $p < 0,001$ - статистически значимая разница между сравниваемыми параметрами.

Рисунок 9. Сравнительный анализ полиморфизма АРЕХ1 (rs2307486) и индекса тяжести подагры

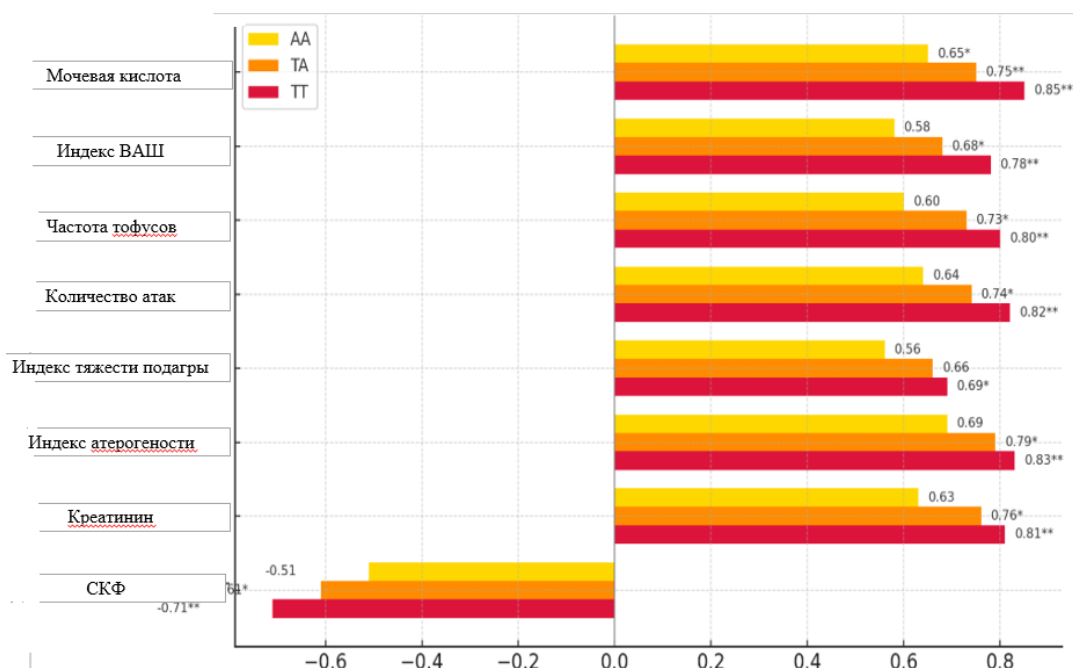
Диаграмма violin plot на рисунке 9 демонстрирует анализ полиморфизма АРЕХ1 (rs2307486) и индекса тяжести подагры с учётом половых различий. На графике представлен анализ тяжести заболевания в зависимости от генотипов (Т/Т, Т/Г, Г/Г).

Согласно полученным данным, генотип Т/Т чаще ассоциировался с лёгкими и среднетяжёлыми формами заболевания у обеих групп пациентов. Генотип Т/Г наблюдался при среднетяжёлых и тяжёлых случаях подагры, тогда как генотип Г/Г ассоциировался с наиболее тяжёлыми клиническими проявлениями. В обеих группах пациентов с генотипом Т/Т подагра имела наименее тяжёлое клиническое течение. У пациентов с генотипом Т/Г уровень мочевой кислоты и индекс ВАШ (визуальная аналоговая шкала боли) были выше по сравнению с другими генотипами. Среди пациентов с генотипом Г/Г мужчины демонстрировали большее количество тофусов и более высокую частоту ежегодных приступов подагры.

Анализ частоты различных генотипических вариантов полиморфизма гена URAT1 (rs11231825) показал, что наиболее распространённым генотипом у больных подагрой был гетерозиготный генотип Т/А, выявленный у 45% женщин и 50% мужчин с подагрой. Это указывает на возможную связь полиморфизма rs11231825 с генетической предрасположенностью к развитию подагры.

Генотип Т/Т (гомозиготный рецессивный) был выявлен у 50% женщин с бессимптомной гиперурикемией. Выявлены статистически значимые различия между уровнем мочевой кислоты, индексом ВАШ, количеством тофусов и числом ежегодных приступов у пациентов с генотипами Т/Т, Т/А и А/А. У пациентов с генотипом Т/Т наблюдались самые высокие уровни мочевой кислоты, наибольшее количество тофусов и атак подагры, а также самый высокий индекс ВАШ.

Интересно, что скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оставалась на наиболее высоком уровне у пациентов с генотипом А/А ($r = -0,71$, $p < 0,01$) (рис. 10).



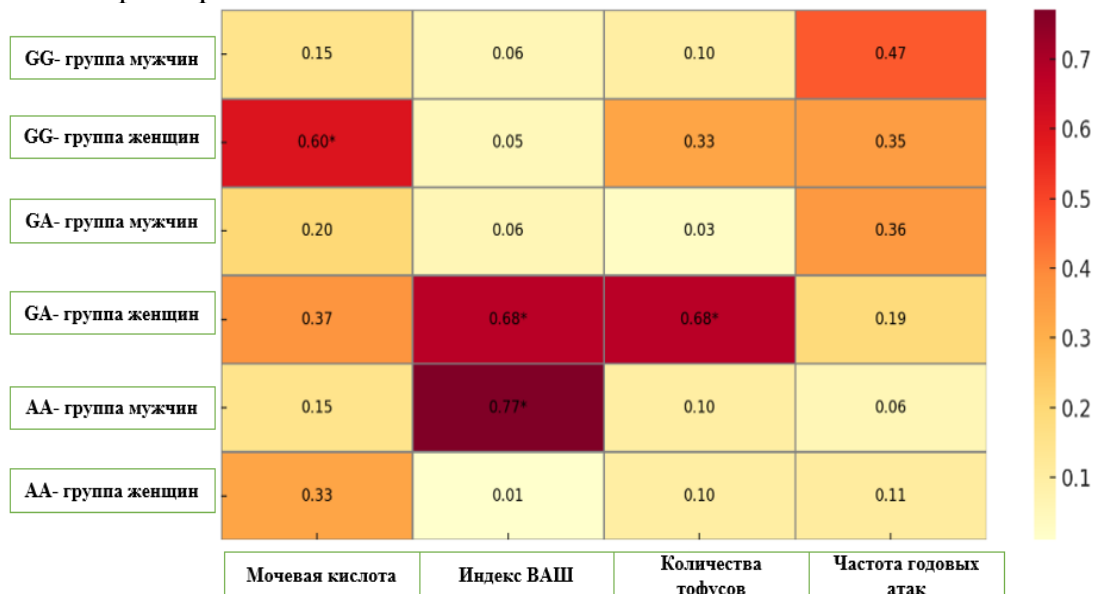
Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — статистически значимые различия между сравниваемыми показателями.

Рисунок 10. Корреляционный анализ между генотипическими вариантами полиморфизма гена URAT1 (rs11231825) и лабораторными показателями

Полиморфизм rs3753581 в гене PDZK1 является важным SNP, тесно связанным с метаболизмом мочевой кислоты. Его генотип G/G наблюдался в наибольшем количестве случаев (40%) у женщин с подагрой, что дает основание рассматривать эту генотипическую форму как фактор, повышающий генетическую восприимчивость к заболеванию. Преобладание генотипа A/A у здоровых и бессимптомных женщин с гиперурикемией дало основание рассматривать его как протективный аллель.

Из нижеприведенного рисунка 11 можно заключить, что связь полиморфизма гена PDZK1 с фенотипическими параметрами различается в зависимости от пола и генотипа. У женщин с генотипом G/G отмечена сильная положительная корреляция между мочевой кислотой и индексом ВАШ, тогда как у мужчин с генотипами G/A и A/A отмечена отрицательная корреляция между количеством ежегодных приступов и тофусами. У мужчин и женщин с генотипом A/A подагра протекала относительно легко. Хотя у женщин с этим генотипом отмечались повышенные боли, меньшее количество тофусов и меньшее количество ежегодных приступов. У мужчин с генотипом G/G была выявлена сильная положительная корреляция между наиболее тяжелым клиническим течением заболевания и мочевой кислотой, тофусами и количеством ежегодных приступов. При изучении взаимосвязи таких важных лабораторных показателей, как мочевая кислота, индекс атерогенности, креатинин и СКФ у мужчин и женщин с подагрой с разными генотипами полиморфизма PDZK1 было выявлено, что данный полиморфизм гена по-разному влияет на тяжесть подагры и лабораторные показатели в зависимости от пола и генотипа. Генотип G/G связан с большим

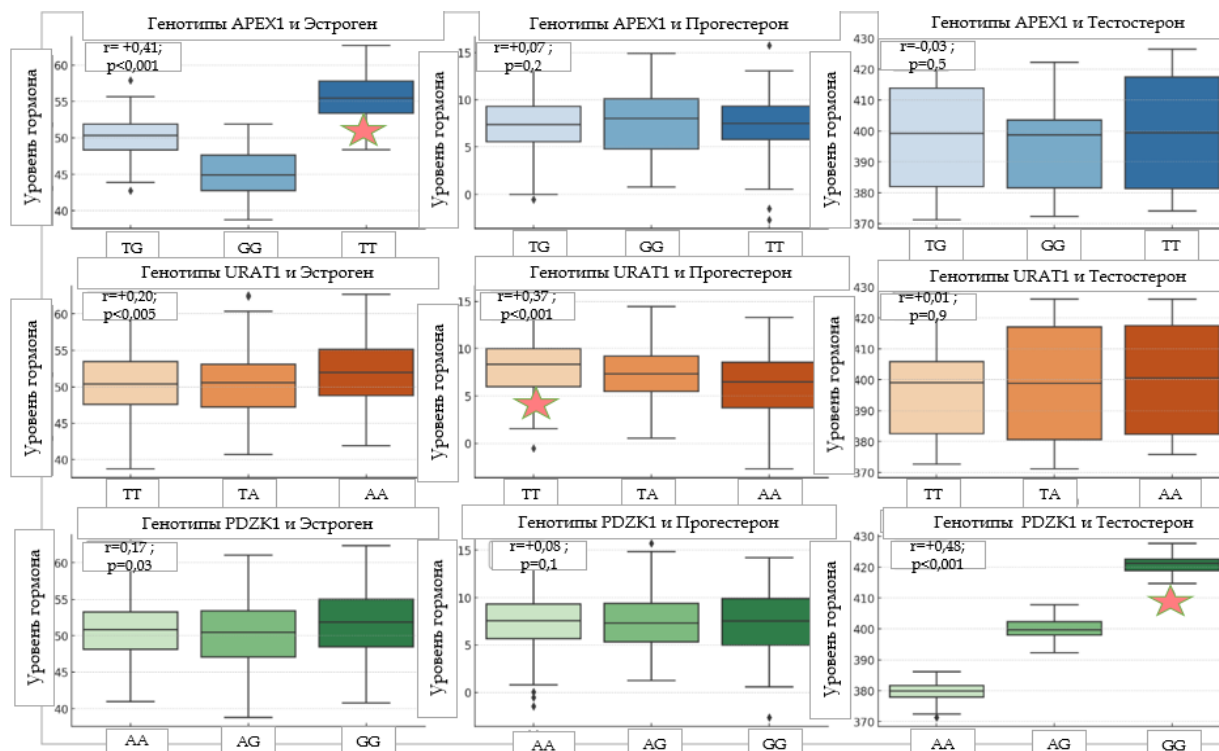
количеством патологических изменений, что свидетельствует о важности генетических факторов в патогенезе заболевания.



Примечание: * $p < 0,05$ - статистически значимая разница между сравниваемыми параметрами.

Рисунок 11. Сравнительная оценка влияния полиморфизма гена PDZK1 на фенотипические признаки заболевания среди групп больных подагрой

В результате анализа связей ген-генотип-гормон с использованием корреляции Пирсона более высокий уровень эстрогенов, связанный с генотипом Т/Т гена APEX1 (rs2307486), свидетельствует о наличии влияния эстрогенов на экспрессию этого гена. Генотип Т/Т гена URAT1 (rs11231825) показал значительно более высокий уровень прогестерона. Генотип G/G гена PDZK1 (rs3753581) показал более высокий уровень тестостерона. Это может быть связано с более тяжелым течением подагры у мужчин (рис. 12).



Примечание: p – статистически значимые различия между сравниваемыми показателями; r – статистически значимая корреляция между сравниваемыми показателями;

Рисунок 12. Корреляционный анализ Пирсона взаимосвязей ген-генотип-гормон

Шестая глава диссертации «**Межгенетические связи генов, вызывающих подагру у женщин**» проанализирована с помощью MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) и GMDR (Generalized Multifactor Dimensionality Reduction). Если проанализировать дендрограмму, представленную на рисунке 13, то короткие линии отражают сильную связь между указанными локусами; длинные линии указывают на слабую связь между ними. Красный цвет указывает на высокий уровень синергического взаимодействия, зеленый цвет указывает на более низкий уровень синергизма, коричневый цвет указывает на промежуточный уровень между синергизмом и антагонизмом (отсутствие взаимодействия или независимость эффектов отдельных локусов), а зеленый и синий цвет указывают на высокий или низкий уровень антагонистического эффекта. Действительно, ген APEX1 (rs2307486) слабо связан с PDZK1 (rs3753581), но сильно связан с URAT1 (rs11231825) через окислительный стресс, что указывает на то, что APEX1 (rs2307486) и URAT1 (rs11231825) работают синергически. Генотипы G/G гена APEX1 (rs2307486) приводят к повреждению почечных канальцев за счет усиления окислительного стресса и, тем самым, дисфункции URAT1 (rs11231825). В результате уровень мочевой кислоты в крови повышается. Сочетание генотипа T/T гена URAT1 (rs11231825) и генотипа A/G гена PDZK1 (rs3753581) вызывает неправильную локализацию белков-транспортеров уратов в мембране, что приводит к снижению экскреции уратов. Генотип A/A гена PDZK1 (rs3753581) поддерживает стабильность транспортеров уратов и тем самым частично компенсирует дисфункциональные эффекты, связанные с генотипом APEX1 (rs2307486) G/G.

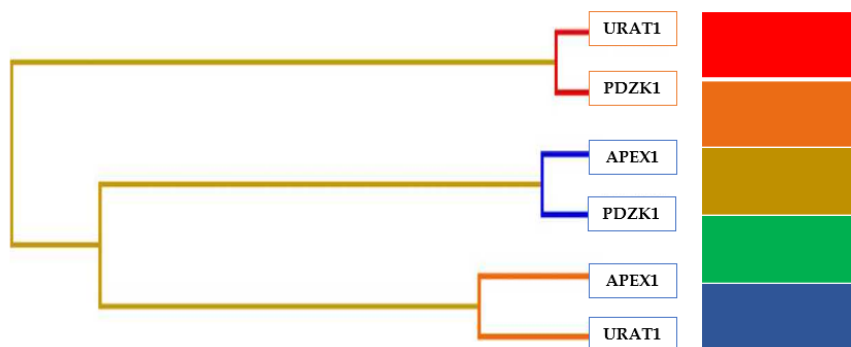


Рисунок 13. Дендрограмма кластерной структуры взаимодействия изучаемых генов у пациентов с подагрой

Схема Фрухтермана–Рейнгольда, изображенная на рисунке 14 ниже, была использована для оценки межгенетических связей между генами APEX1 (rs2307486), URAT1 (rs11231825) и PDZK1 (rs3753581). Было показано, что ген URAT1 (rs11231825) является важным маркером в развитии подагры (40%). Ассоциация между URAT1 (rs11231825) и PDZK1 (rs3753581) (4,77%) свидетельствует о наличии синергического патогенного эффекта. Гомозиготная мутация G/G гена APEX1 (rs2307486), хотя и встречается относительно редко, отличалась своим модуляторным (стимулирующим) эффектом. По результатам анализа межгенетических взаимоотношений по схеме Фрухтермана-Рейнгольда

URAT1 (rs11231825) (40%) > APEX1 (rs2307486) (30%) > PDZK1 (rs3753581) (25%), а толщина линий указывает на силу взаимодействия. При анализе двух- и трехлокусных моделей GMDR сочетание APEX1 (G/G) + URAT1 (T/T) отмечено как наиболее надежная межгенетическая модель развития подагры (P<0,01). Трехлокусное сочетание APEX1 (G/G) + URAT1 (T/T) + PDZK1 (G/G) оказалось моделью с наибольшей точностью определения риска развития подагры (P<0,005). У женщин с бессимптомной гиперурикемией комбинация APEX1 (T/T) + URAT1 (A/A) + PDZK1 (A/A) обеспечивает генетическую “защиту”.

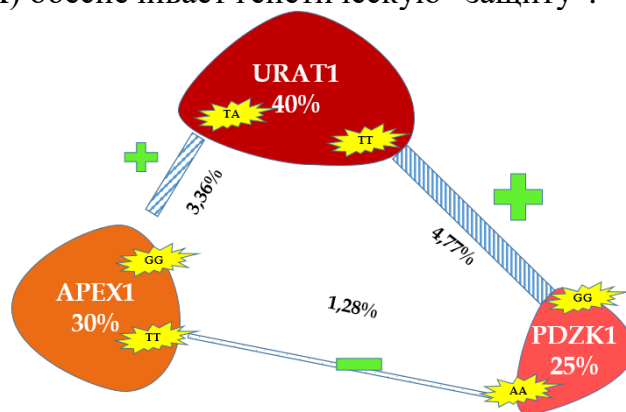
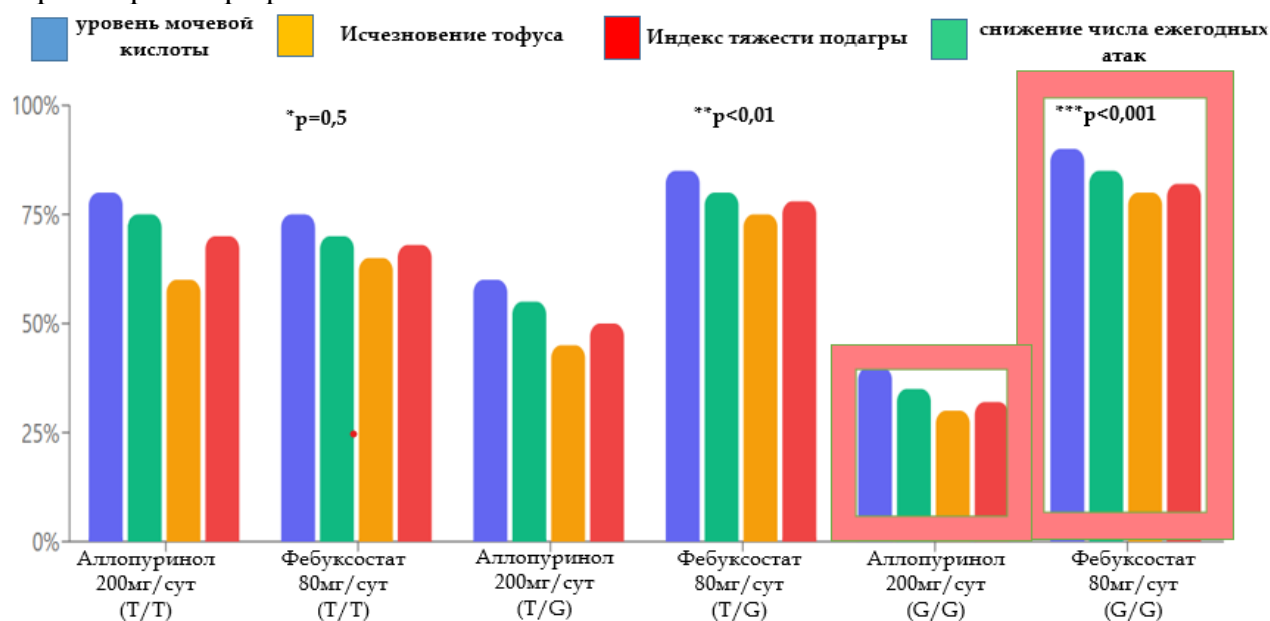


Рисунок 14. Анализ межгенетических связей на основе схемы Фрухтермана-Рейнгольда

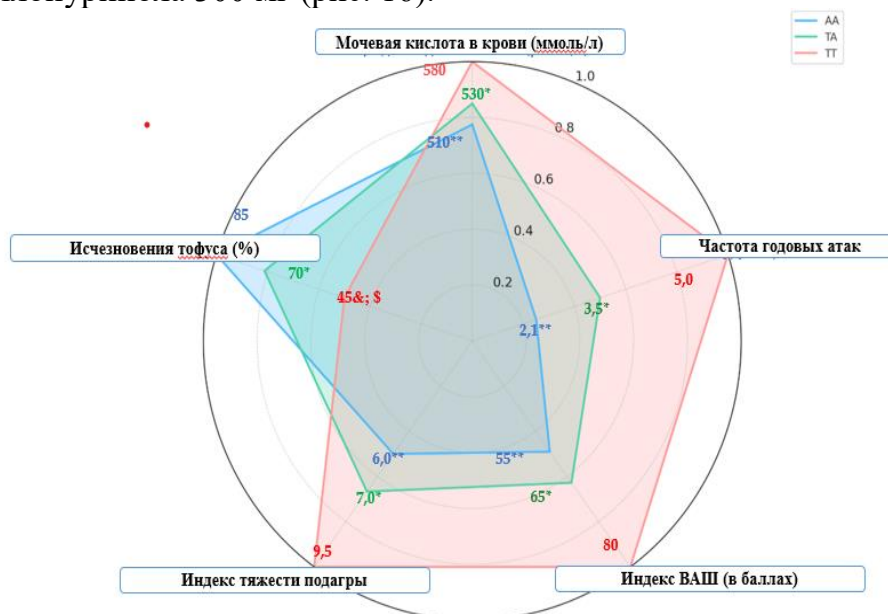
В седьмой главе, посвященной «Оценке значимости полиморфизмов генов в эффективности гипоурикемического лечения подагры у женщин и совершенствованию алгоритма раннего диагностического и профилактического скрининга», показано, что персонализированная терапия позволяет снизить неэффективность лечения, улучшить показатели качества жизни и расширить профилактические возможности.



Примечание: * - Значимость различий по сравнению с носителями генотипа T/T, получавшими аллопуринол; ** - Значимость различий по сравнению с носителями генотипа T/G, получавшими аллопуринол; *** - Значимость различий по сравнению с носителями генотипа G/G, получавшими аллопуринол.

Рисунок 15. Динамика основных клинических показателей на фоне гипоуремической терапии при разных вариантах генотипа APEX1 (rs2307486)

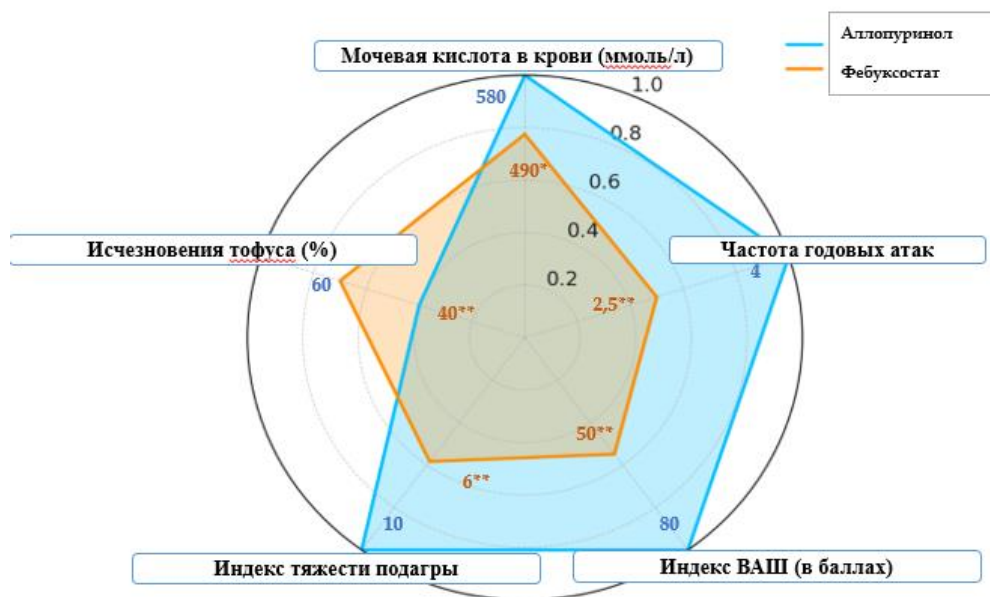
Эффективность аллопуринола и фебуксостата различалась в зависимости от генотипа APEX1 (rs2307486): при генотипе T/T оба препарата были одинаково эффективны ($p=0,5$), тогда как при генотипах T/G и G/G предпочтительнее был фебуксостат, при его применении достоверно улучшались показатели мочевой кислоты и клинические показатели ($p<0,01$). В частности, при генотипе G/G эффективным оказался только фебуксостат в дозе 80 мг/сут, тогда как аллопуринол в дозе 200 мг/сут оказался практически неэффективным. У пациентов с генотипом T/T полиморфизма гена URAT1 (rs11231825) наблюдались тяжелые, хронические и резистентные к терапии клинические проявления подагры. У пациентов с этим генотипом только средняя доза аллопуринола 580 мг способствовала достижению клинического эффекта, тогда как генотип A/A являлся защитным фактором, и наилучшие результаты по всем клиническим параметрам наблюдались даже при средней дозе аллопуринола 300 мг (рис. 16).



Примечание: *- $p<0,1$; **- $p<0,05$ – достоверность различий относительно показателей генотипа T/T; &- $p<0,001$ – достоверность различий относительно показателей генотипа A/A; \$- $p<0,05$ – достоверность различий относительно показателей генотипа T/A;

Рисунок 16. Эффективность гипоуремической терапии в зависимости от генотипических вариантов URAT1 (rs11231825) (при применении аллопуринола в дозах 300-600 мг)

У пациентов, получавших фебуксостат (80 мг/сут), был выше уровень мочевой кислоты, количество ежегодных приступов, уровень боли, тяжесть заболевания, чем у пациентов, получавших аллопуринол (в среднем 420 мг) (рис. 17).



Примечание: r – достоверность различий по сравнению с показателями аллопуринола;
Рисунок 17. Эффективность аллопуринола и фебуксостата у больных подагрой с генотипом T/T гена URAT1 (rs11231825)

У пациентов с полиморфизмом PDZK1 (rs3753581) высокая эффективность наблюдалась даже при низких дозах фебуксостата, и увеличения дозы не требовалось. У пациентов с генотипами A/G и G/G эффективность возрастала при более высоких дозах, но при генотипе G/G даже при 120 мг эффективность оставалась ниже, чем при генотипе A/A.

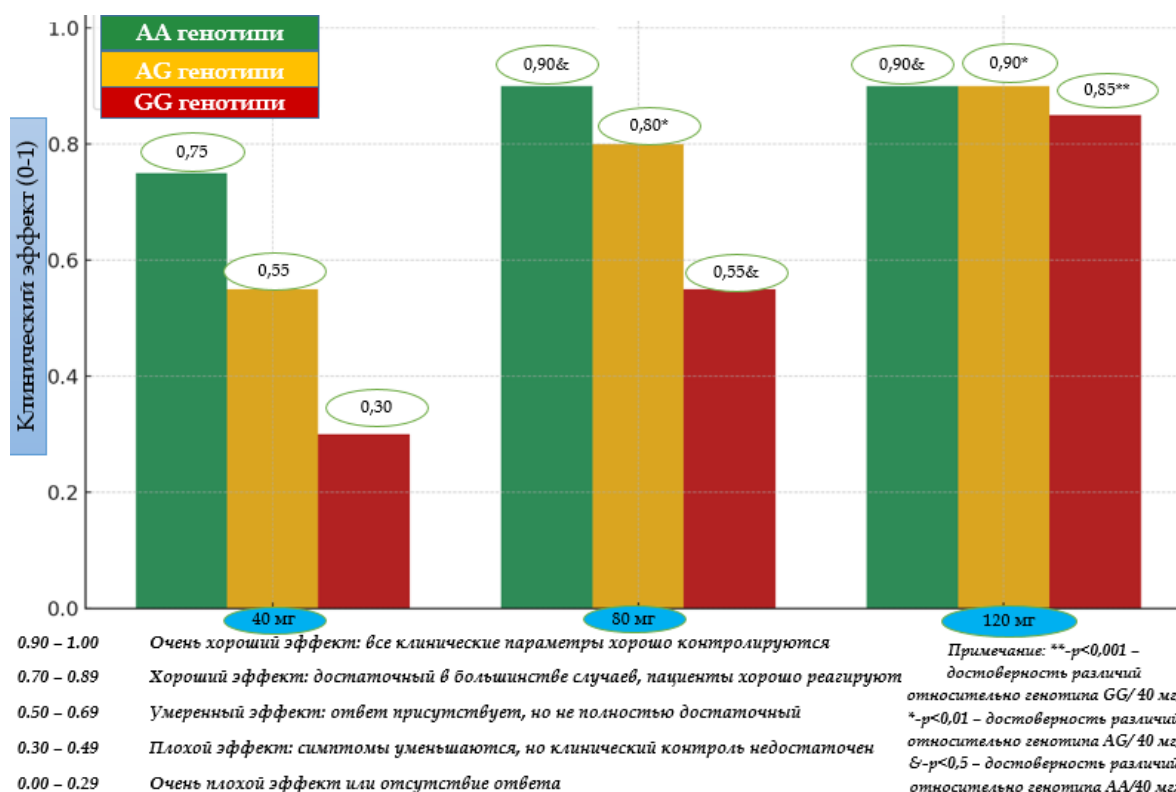


Рисунок 18. Сравнение ответов генотипа PDZK1 (rs3753581) на дозу фебуксостата

Для обеспечения раннего выявления подагры у женщин и персонализированного динамического наблюдения разработан четырехэтапный алгоритм профилактического скрининга, комплексно оценивающий клинические, лабораторные, генетические и мониторинговые показатели. На основании генетического паспорта определяется персонализированная тактика гипоуремической терапии с учетом полиморфизмов APEX1, URAT1 и PDZK1, что снижает риск неэффективного лечения и осложнений (рисунок 19).

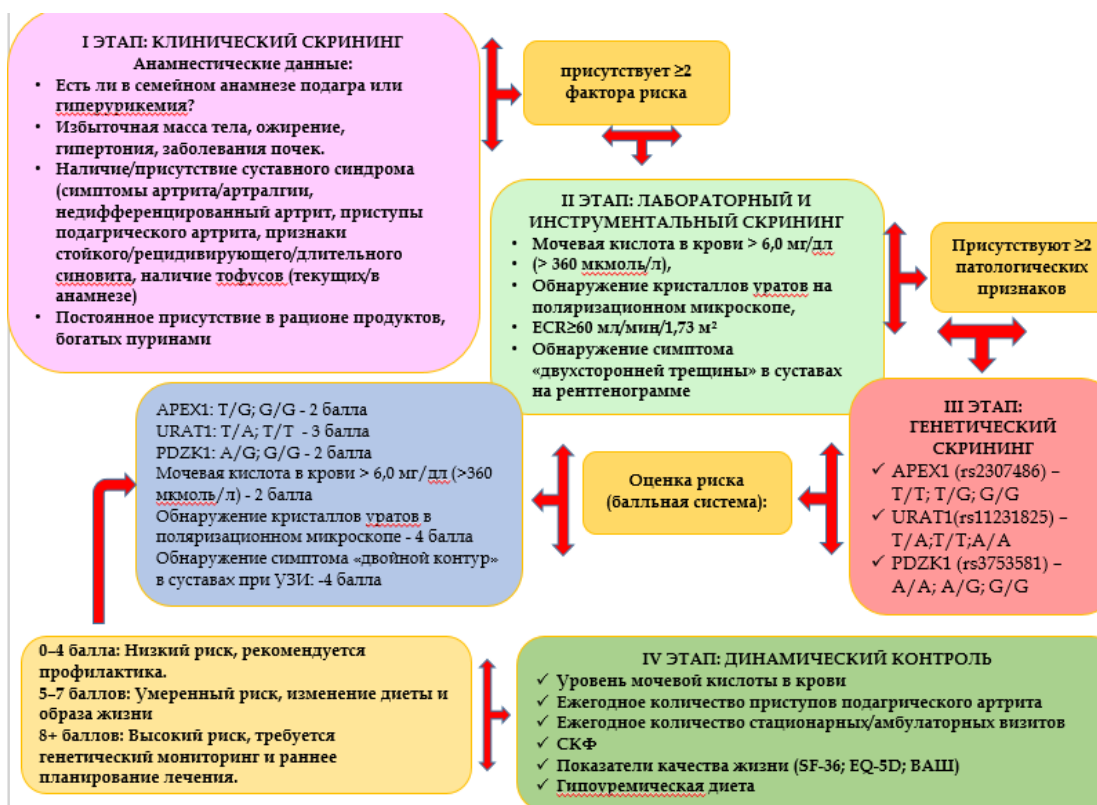


Рисунок 19. Алгоритм профилактического скрининга для раннего выявления подагры у женщин

Кроме того, созданный нами генетический паспорт позволяет выявить индивидуальную предрасположенность к подагре, фармакогенетический ответ на гипоурикемические препараты и минимальную эффективную дозу, что повышает эффективность гипоурикемической терапии, снижает риск осложнений и обеспечивает клиническую и экономическую эффективность (таблица 1).

Таблица 1.

Генетический паспорт подагры у женщин

1. Данные женщины:	
Ф.И.О.:	
Возраст:	
Национальность:	
Семейный анамнез: Случаи подагры/гиперурикемии	да/нет
Соматические заболевания:	да/нет (если есть)
2. Клинические данные:	
Дата диагностики подагры:	
Предполагаемая продолжительность заболевания:	
Наиболее пораженные суставы:	большой/маленький
Уровень мочевой кислоты в сыворотке:	_____мкмоль/л
Уровень мочевой кислоты в моче:	_____мг/день
Анализ поляризационной микроскопии:	кристаллы уратов: присутствуют/отсутствуют
Результаты УЗИ/МРТ/КТ или рентгенографии суставов:	
3. Результаты генетического анализа:	
APEX1	TT +/-; TG +/-; G/G +/-
URAT1	TA +/-; T/T +/-; AA +/-
PDZK1	AA +/-; AG +/-; G/G +/-
4. Оценка генетического риска:	
Высокий	
Средний	
Низкий	
5. Эпигенетические и экологические факторы:	
Гормональный статус:	перименопауза менопауза постменопауза
Рацион:	мясо, бобовые, алкоголь
ИМТ (ожирение, избыточная масса тела)	Наличие/отсутствие
Уровень сахара в крови	повышен/норма/понижен
Образ жизни:	активный/пассивный
6. Рекомендации по профилактике и терапии на основе генетического статуса:	
7. График периодического контроля и анализа:	
8. Рекомендации по специальной диете и образу жизни:	

ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований для диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по теме «Клинико-генетическая характеристика подагры у женщин» сделаны следующие выводы:

1. Частое атипичное и латентное течение подагры у женщин, позднее развитие суставного синдрома на фоне высокой коморбидности приводит к проявлению клинического фенотипа заболевания в «мягкой» форме и поздней диагностике под «маской» других ревматических заболеваний.

2. Установлено, что у женщин с подагрой рискованные генотипы (T/G, G/G, T/T, T/A, G/G, A/G) полиморфизмов генов APEX1 (rs2307486), URAT1 (rs11231825) и PDZK1 (rs3753581) встречаются с высокой частотой и достоверно ассоциированы с развитием подагры ($p < 0,05-0,001$).

3. Была обоснована сильная корреляция генотипов риска с уровнем мочевой кислоты в крови, количеством и объемом тофусов, частотой приступов подагрического артрита и воспалительными биомаркерами ($r = 0,6-0,9$; $p < 0,01$), что свидетельствует об их значимой роли в развитии тяжелого клинического фенотипа заболевания;

4. Анализы Generalized Multifactor Dimensionality Reduction (GMDR) и корреляции показали, что у женщин с бессимптомной гиперурикемией и подагрой синергическая связь между URAT1 (rs11231825) и PDZK1 (rs3753581) усиливала воспаление, тогда как антагонистическая связь между APEX1 (rs2307486) и PDZK1 (rs3753581) приводила к более легкому течению заболевания;

5. Эффективность гипоурикемической терапии варьируется в зависимости от генетических полиморфизмов, у пациентов с генотипами APEX1 (rs2307486) T/T и URAT1 (rs11231825) A/A эффективной оказалась доза аллопуринола 300–600 мг/сут, у пациентов с генотипом PDZK1 (rs3753581) A/A эффективна суточная доза фебуксостата 40 мг, тогда как у больных с генотипом PDZK1 (rs3753581) G/G требуется применение более высоких доз фебуксостата (80–120 мг/сут);

6. Разработанный 4-этапный алгоритм профилактического скрининга для раннего выявления подагры у женщин способствует улучшению персонализированной профилактики и гипоурикемической терапии за счет комплексной оценки факторов риска, лабораторных и инструментальных показателей, генетических полиморфизмов.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
FOR SCIENTIFIC DEGREES AWARD
IN TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

TASHPULATOVA MAKTUBA MUKHAMEDALI QIZI

CLINICAL-GENETIC FEATURES OF GOUT IN WOMEN

14.00.05 – Internal disease

**ABSTRACT OF DISSERTATION
OF THE DOCTOR OF SCIENCE (DSc) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2025

The theme of doctoral dissertation registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the republic of Uzbekistan with number B2025.1.DSc/Tib1214

The dissertation carried out at Tashkent Medical Academy.

The dissertation was published in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and the website of «ZiyoNet» information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser:

Nabiyeva Dildora Abdumalikovna
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Shodikulova Gulandom Zikriyaevna
Doctor of medical Sciences, professor

Abdullaev Sherzod Sagdullaevich
Doctor of medical Sciences, associate professor

Geldieva Margarita Sabirovna
Doctor of biological sciences, professor

Leading organization:

Center for the development of professional qualifications of medical personnel

The defense of the dissertation will be held on « ____ » _____ 2025, at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi street, Almazar district, 100109 Tashkent. Tel/Fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.)

The dissertation can be looked through in the Information Resource Center of Tashkent medical Academy (Address: 2 Farobi street, Almazar district, 100109 Tashkent. Tel/Fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.)

The dissertation abstract was distributed on « ____ » _____ 2025.
(Registry record № ____ « ____ » _____ 2025).

A.G. Gadayev

Chairman of the Scientific Council on award of Scientific Degrees, Doctor of Medical science, professor

N.I. Pulatova

Scientific Secretary of the Scientific Council on award of Scientific Degrees, Doctor of Medical science

A.L. Alyavi

Chairman of the scientific seminar of the scientific council on award of scientific degrees, Doctor of medical science, professor, academic

INTRODUCTION (abstract of Doctor of Science (DSc) dissertation)

The aim of the work is development of individual approaches to the prevention and treatment of gout in women based on the identification of its clinical, pathogenetic and molecular genetic features.

Research objectives:

To evaluate the clinical course of gout in women;

to determine the frequency of alleles and genotypic variants of the APEX1 (rs2307486), URAT1 (rs11231825) and PDZK1 (rs3753581) polymorphisms in women with gout and asymptomatic hyperuricemia;

to evaluate the effect of various genotypic variants of the studied polymorphisms on the phenotypic manifestations of the disease, its severity and clinical and laboratory parameters in women;

to analyze intergenetic interactions of the studied polymorphisms in women;

to analyze the significance of gene polymorphisms in the effectiveness of hypouricemic therapy in women suffering from gout.

to improve the algorithm for preventive screening for the early detection of gout in women;

The object of the study were 202 patients under dispensary observation or undergoing treatment in the departments of arthrological outpatient course, cardiorheumatology, rheumatology, general therapy, traumatology and orthopedics of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy. The subject of the study were the materials obtained as a result of assessing blood serum parameters, radiological, magnetic resonance, ultrasound examination methods, as well as the dynamics of joint syndrome based on objective and subjective data. Research methods. To achieve the aim of the study and solve the set tasks, general clinical methods (visual analog pain scale (VAS), Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Gout Severity Index (GSI), SF-36 and EQ-5D (EuroQol-5 Dimension) quality of life scales), biochemical, hormonal (estrogen, progesterone, testosterone) and genetic methods (APEX1 (rs2307486), URAT1 (rs11231825) and PDZK1 (rs3753581) polymorphisms), polarization microscopy of synovial fluid, instrumental methods (radiography, MRI, ultrasound of joints), as well as statistical methods of analysis were used. The scientific novelty of the study is as follows:

Specific clinical features of gout in women were established, including atypical and latent course, late manifestation of articular syndrome, high level of comorbidity (metabolic syndrome, SBS), mild clinical phenotype and late diagnosis of the disease.

Genetic analysis showed that in women with gout, polymorphisms of APEX1 (rs2307486), URAT1 (rs11231825) and PDZK1 (rs3753581) are characterized by a high frequency of occurrence of "dangerous" genotypes (T/G, G/G, T/T, T/A, G/G, A/G) and are statistically significantly associated with the development of the disease ($p < 0.05 - 0.001$).

A strong correlation was found between the dangerous genotypes and such parameters as uric acid level, number and volume of tophi, frequency of arthritis attacks and levels of inflammatory biomarkers ($r = 0.6 - 0.9$; $p < 0.01$), which confirms their role in the formation of the severe clinical phenotype of gout. Multivariate analysis (Generalized Multifactor Dimensionality Reduction – GMDR) and correlation methods revealed the presence of intergenetic interactions between APEX1 (rs2307486), URAT1 (rs11231825) and PDZK1 (rs3753581) polymorphisms in women with gout and hyperuricemia. It has been established that URAT1 and PDZK1 can have a synergistic

effect, increasing inflammation, while the interaction of APEX1 and PDZK1 can be antagonistic, contributing to a milder course of the disease.

A 4-stage algorithm for preventive screening for the early detection of gout in women has been developed and tested. The algorithm includes an assessment of risk factors, interpretation of genetic tests and allows for timely initiation of hypouricemic therapy.

It was found that the effectiveness of hypouricemic therapy depends on genetic polymorphisms: in patients with the APEX1 (rs2307486) T/T and URAT1 (rs11231825) A/A genotype, allopurinol at a dose of 300–600 mg/day showed high effectiveness; in patients with the PDZK1 (rs3753581) A/A genotype, febuxostat at a dose of 40 mg was effective, while for the PDZK1 (rs3753581) G/G genotype, higher doses of febuxostat (80–120 mg/day) were required.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained in the analysis of the characteristics of the joint syndrome and the specific clinical course of the disease in female patients with gout, the identification of polymorphisms of genes associated with the regulation of purine (APEX1 rs2307486), uric acid transport (URAT1 rs11231825) and urate transporters (PDZK1 rs3753581), and the development of effective treatment principles by confirming the importance of these genetic factors in the effectiveness of hypouricemic therapy:

First scientific novelty: the high frequency of dangerous genotypes (T/G, G/G, T/T, /T/A, G/G, A/G) of polymorphisms of APEX1 (rs2307486), URAT1 (rs11231825) and PDZK1 (rs3753581) in women with gout and their reliable association with the development of gout was put into practice by orders No. 19 of the Republican Multidisciplinary Medical Center named after U. Khalmuratov of the Republic of Karakalpakstan dated 19.04.2025, No. 44 of the Namangan branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care dated 11.03.2025, and No. 067 of the Bekabad district association dated 12.03.2025. (Conclusion of the Ministry of Health dated May 22, 2025 No. 18/70). Social effectiveness: By identifying that certain polymorphisms in the APEX1, URAT1, and PDZK1 genes can serve as a genetic risk factor for the development of gout, it will be possible to early detect gout in women, screen high-risk groups, and implement personalized preventive and therapeutic measures. Economic efficiency: Early diagnosis of gout in women with high-risk genotypes will save money for the healthcare system by preventing exacerbations of the disease, reducing hospital stay days, and reducing drug costs. Conclusion: Identification of risk genotypes in the APEX1, URAT1, and PDZK1 genes allows predicting the fate of women with gout, implementing a personalized approach, and preserving their health, work capacity, and quality of life for the long term.

The second scientific novelty: the strong correlation of risk genotypes with the level of uric acid in the blood, the number and volume of tophi, the frequency of gouty arthritis attacks, and inflammatory biomarkers ($r = 0.6 - 0.9$; $p < 0.01$) was established as being significant in the development of a severe clinical phenotype of gout. It was put into practice by orders No. 19 of the Republican Multidisciplinary Medical Center named after U. Khalmuratov of the Republic of Karakalpakstan dated April 19, 2025, No. 44 of the Namangan branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care dated March 11, 2025, and No. 067 of the Bekabad district association dated March 12, 2025. (Conclusion of the Ministry of Health dated May 22, 2025 No. 18/70). Social effectiveness: the clear correlation of high-risk genotypes with clinical and biochemical parameters allows for early prediction of severe forms of gout and the introduction of

personalized monitoring and treatment for high-risk patients. This is important for preventing complications associated with severe gout. Economic effectiveness: early identification of patients with genotypes predisposed to the development of a severe clinical phenotype of gout leads to significant savings in complications, expensive drugs, and long-term hospital treatment. Conclusion: the strong correlation between risk genotypes and clinical and biomarker parameters of gout allows their use as prognostic biomarkers and allows for the identification of effective, personalized preventive and therapeutic measures against the development of a severe phenotype.

The third scientific novelty: Generalized Multifactor Dimensionality Reduction (GMDR) and correlation analyses have shown that in women with asymptomatic hyperuricemia and gout, the synergistic relationship between URAT1 (rs11231825) and PDZK1 (rs3753581) increases inflammation, and the antagonistic relationship between APEX1 (rs2307486) and PDZK1 (rs3753581) affects the milder course of the disease. It was put into practice by orders No. 19 of the Republican Multidisciplinary Medical Center named after U. Khalmuratov of the Republic of Karakalpakstan dated 19.04.2025, No. 44 of the Namangan branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care dated 11.03.2025, and No. 067 of the Bekabad district association dated 12.03.2025. (Conclusion of the Ministry of Health No. 18/70 dated May 22, 2025). Social effectiveness: by assessing the clinical significance of synergistic and antagonistic relationships between genes, it is possible to predict the risk of developing gout against the background of asymptomatic hyperuricemia and assess the level of inflammatory response. This will help to effectively implement personalized prevention and control measures. Economic effectiveness: by identifying genetic pairs that enhance inflammation, it is possible to prevent the severe course of gout, refer patients to early treatment, and limit the development of complex complications, thereby reducing healthcare costs. Conclusion: Assessment of the interactions between the APEX1, URAT1, and PDZK1 genes serves as an important factor influencing the clinical phenotype of gout, and provides an impetus for improving personalized diagnostic and therapeutic approaches.

Fourth scientific novelty: the effectiveness of hypouricemic therapy varies depending on genetic polymorphisms, and allopurinol (300–600 mg/day) was effective in patients with APEX1 (rs2307486) T/T and URAT1 (rs11231825) A/A genotypes, a dose of 40 mg of febuxostat was effective in patients with PDZK1 (rs3753581) A/A genotypes, and higher doses of febuxostat (80–120 mg/day) were required in patients with PDZK1 (rs3753581) G/G genotypes. The study was conducted by the Republican Multidisciplinary Medical Center named after U. Khalmuratov of the Republic of Karakalpakstan No. 19 dated 19.04.2025, the Namangan branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care No. 44 dated 11.03.2025, and the Bekabad district association Implemented by order No. 067 dated 12.03.2025. (Conclusion of the Ministry of Health dated May 22, 2025 No. 18/70). Social effectiveness: personalizing hypouricemic therapy taking into account the genetic profile allows for increasing the effectiveness of treatment in patients with gout, reducing side effects, and improving the patient's quality of life. Economic effectiveness: achieving high treatment effectiveness through individual selection of drugs, effectively managing drug doses, and reducing drug consumption and repeated treatment costs leads to savings for the healthcare system. Conclusion: personalized hypouricemic therapy based on genetic polymorphisms has practical significance as a new individual approach to the treatment of gout, creating the basis for rapid and stable remission of patients.

Fifth scientific novelty: a 4-stage preventive screening algorithm developed for the early diagnosis of gout in women, assessment of risk factors, and determination of effective hypouricemic treatment based on the results of genetic analysis was put into practice by orders No. 19 of the Republican Multidisciplinary Medical Center named after U. Khalmuratov of the Republic of Karakalpakstan dated 04/19/2025, No. 44 of the Namangan branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care dated 03/11/2025, and No. 067 of the Bekabad District Association dated 03/12/2025. (Conclusion of the Ministry of Health dated May 22, 2025 No. 18/70). Social effectiveness: Early diagnosis of gout, personalized risk assessment and targeted therapy will help to preserve the health of female patients, stop the disease before it worsens, and improve the quality of life. Economic effectiveness: Early screening and an individual approach will prevent gout complications, reduce treatment and examination costs, reduce hospital stay days, and save money in the healthcare system. Conclusion: The introduction of a four-stage preventive screening algorithm for the early detection and effective control of gout in women is a modern approach based on the principles of personalized medicine and has scientific and practical significance.

THE MAIN CONTENT OF THE DISSERTATION

The introduction of the dissertation substantiates the relevance of studying the clinical and genetic features of gout in women, defines the goals and objectives of the research, outlines the object and subject of study, and presents the scientific novelty, theoretical and practical significance, and implementation of the obtained results. It also emphasizes the study's compliance with the strategic directions of science and medicine in Uzbekistan.

Chapter one presents a review of the current literature on gender differences in the clinical manifestation of gout, the role of purine metabolism, hormonal influence (estrogens, progesterone, testosterone), and the impact of gene polymorphisms such as APEX1 (rs2307486), URAT1 (rs11231825), and PDZK1 (rs3753581) on the pathogenesis and course of gout and asymptomatic hyperuricemia. The chapter summarizes the global and local data on gout prevalence in women and highlights gaps in genetic research specific to the Uzbek female population.

Chapter two describes the materials and methods of the study. A total of 323 female subjects were examined, divided into groups of patients with gout, asymptomatic hyperuricemia, and healthy controls. Genetic analysis was conducted using PCR-RFLP to identify the genotypes of APEX1, URAT1, and PDZK1 polymorphisms. Clinical data, serum uric acid levels, creatinine, CRP, eGFR, and hormonal parameters (estradiol, progesterone, testosterone) were recorded. Statistical analysis included chi-square tests, correlation coefficients, and GMDR modeling to assess gene-gene interactions.

Chapter three presents the results of the genotypic distribution and allele frequencies of APEX1, URAT1, and PDZK1 polymorphisms across the clinical groups. Significant associations were identified between the APEX1 G/G genotype and elevated uric acid levels, reduced glomerular filtration, and increased inflammation markers in female gout patients. The URAT1 T/T genotype was linked to higher uric acid and impaired renal excretion. The PDZK1 G/G genotype was associated with poor response to febuxostat therapy and more frequent gout flares. Gender differences in genotype expression and hormonal interactions were statistically validated.

Chapter four is dedicated to the pharmacogenetic evaluation of allopurinol and febuxostat efficacy in women stratified by genotype. It was shown that patients with the PDZK1 A/A genotype responded best to low-dose febuxostat (40 mg), whereas the GG

genotype required higher doses or showed inadequate response. A similar pattern was noted for APEX1 and URAT1 genotypes. The statistical analysis demonstrated the feasibility of genotype-guided therapy selection.

Chapter five introduces a stepwise genetic screening algorithm for early detection and personalized prevention of gout in women. The algorithm integrates genotypic data, uric acid levels, and hormonal profiles to classify risk into four tiers. It can be implemented as part of preventive rheumatologic care and provides a framework for personalized treatment.

Chapter six describes the intergenic interaction analysis using generalized multifactor dimensionality reduction (GMDR). It revealed that specific combinations of APEX1, URAT1, and PDZK1 polymorphisms significantly increase the risk of developing gout in women, especially under conditions of low estrogen levels. Visual models, dendrograms, and interaction graphs were generated to illustrate gene-gene interactions.

Chapter seven discusses the implementation of findings in clinical practice. The integration of genetic screening, individualized therapy protocols, and hormone-uric acid interaction monitoring led to improved diagnostic accuracy and therapeutic outcomes. Based on the data, clinical recommendations and genetic counseling frameworks for Uzbek women with hyperuricemia were proposed.

The final part of the dissertation includes a general discussion of results, scientific and practical conclusions, and specific recommendations for clinical genetics and rheumatology.

CONCLUSIONS

Based on the research conducted for the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences on the topic "**Clinical and genetic features of gout in women**" the following conclusions were made:

1. Frequent atypical and latent course of gout in women, late development of joint syndrome against the background of high comorbidity leads to the manifestation of the clinical phenotype of the disease in a "mild" form and late diagnosis under the "mask" of other rheumatic diseases.

2. It was established that in women with gout, risky genotypes (T / G, G / G, T / T, T / A, G / G, A / G) of polymorphisms of the APEX1 (rs2307486), URAT1 (rs11231825) and PDZK1 (rs3753581) genes occur with high frequency and are significantly associated with the development of gout ($p < 0.05-0.001$).
3. A strong correlation of risk genotypes with blood uric acid levels, tophi number and volume, gouty arthritis attack frequency, and inflammatory biomarkers ($r=0.6-0.9$; $p<0.01$) was substantiated as having an important role in the development of the severe clinical phenotype of the disease;

4. Generalized multivariate dimensionality reduction (GMDR) and correlation analyses showed that in women with asymptomatic hyperuricemia and gout, the synergistic association between URAT1 (rs11231825) and PDZK1 (rs3753581) enhanced inflammation, whereas the antagonistic association between APEX1 (rs2307486) and PDZK1 (rs3753581) resulted in a milder course of the disease;

5. The effectiveness of hypouricemic therapy varies depending on genetic polymorphisms, and it has been shown that in patients with the APEX1 (rs2307486) T/T and URAT1 (rs11231825) A/A genotypes, a dose of allopurinol of 300–600 mg/day is effective, in patients with the PDZK1 (rs3753581) A/A genotype, a daily dose of

febuxostat of 40 mg is effective, and in patients with the PDZK1 (rs3753581) G/G genotype, higher doses of febuxostat (80–120 mg/day) are required;

6. The developed 4-stage algorithm for preventive screening for early detection of gout in women helps improve personalized prevention and hypouricemic therapy through a comprehensive assessment of risk factors, laboratory and instrumental indicators, and genetic polymorphisms.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A., Shojalilov Sh.Sh. Ayol bemorlarda podagraning klinik kechish xususiyatlarini baholash // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. –2023. – №5. B.18-21. (14.00.00; №13).
2. Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A. Assessment of features of the clinical course of gout in elderly women // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. –2024. – №3. P. 133-136. (14.00.00; №13).
3. Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A. Gender differences and hyperuricemia in etiopathogenesis of gout// Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. –2024. – №5. P.28-30. (14.00.00; №13).
4. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Клинико-лабораторные показатели у мужчин и женщин при подагре // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. - 2024. – №11. С.165-168. (14.00.00; №13).
5. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Современные подходы к ранней диагностике подагры // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. - 2025. – №3. С.18-24. (14.00.00; №13).
6. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Оценка эффективности ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике подагры на ранних этапах заболевания // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. - 2025. – №3. С.169-173. (14.00.00; №13).
7. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Оценка эффективности ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике подагры на ранних этапах заболевания // Вестник Ассоциации Пульмонологов Центральной Азии. - 2025. – Выпуск 7 (№12). С. 9-15. (14.00.00; №25).
8. Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A. Age-related features of gout in female patients// Амалий ва тиббиёт фанлари илмий журнали. -2025.-Vol.04. Issue 01. P. 178-184. (14.00.00;).
9. Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A. Assessment of the Impact of APEX1 (rs2307486) and URAT1 (rs11231825) Gene Polymorphisms on the Response of Hypouricemic Therapy in Women with Gout // Journal of Advances in Medicine and Medical Research. - 2025. - Vol.37. Issue 8. P. 200-210. (14.00.00; №5).
10. Tashpulatova M.M., Djurayeva E.R., Ziyayeva F.K., Abduazizova N. X., Abdurazzoqova D. S. The Current Access to Hypouricemic Therapy of Gout// Zhongguo Kuangye Daxue Xuebao/Journal of China University of Mining and Technology.-2024.- Vol. 29. Issue 3. P. 385-388. (14.00.00; (3) Scopus).
11. Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A., Djuraeva E.R., Ziyayeva F.K., Matchanov S.X., Abdurazzakova D.S. Features of the clinical course and

efficiency of hypouricemic therapy of gout in female depending on gene polymorphism // The Seybold report. -2023.-Vol. 18. IO. P. 671-680. (14.00.00; (3) Scopus).

12. Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A. View on Clinical Traits and Adequacy of the Treatment of the Gouty Arthritis According to Genetic Specifics in Women // International Journal of Integrative and Modern Medicine. – 2024.-Vol. 2, Issue 6. - P. 334-342. (14.00.00; (23) IF 2024: 13,87)

II бўлим (II часть; II part)

13. Tashpulatova M.M., Folatova A.A., Utkurova K.A. An evaluation of the SF-36 questionnaire in patients with gouty arthritis // "Science and Education"-2023.- Vol. 4 Issue 4.- P.196-201.
14. Tashpulatova M.M., Utkurova K.A., Kuchakov D.U. Анализ клинико - лабораторных показателей печени у больных первичной подагрой и возможностей терапевтической коррекции // "Science and Education"-2023.- Vol. 4 Issue 4.- P.261-268.
15. Tashpulatova M.M., Utkurova K.A., Kuchakov D.U. Взаимосвязи показателей дислипидемии с иммунологическими сдвигами у больных тофусной подагрой и бессимптомной гиперурикемией // "Science and Education"-2023.- Vol. 4 Issue 4.- P.274-290.
16. Tashpulatova M.M., Utkurova K.A., Folatova A.A. Иммунопатогенетические аспекты формирования неалкогольной жировой болезни печени у больных подагрой и псевдоподагрой женского пола// "Science and Education"-2023.- Vol. 4 Issue 4.- P.296-308.
17. Tashpulatova M.M., Ergasheva Sh.X., Utkurova K.A. Особенности нарушения гепатобилиарной системы при подагре у женщин// "Science and Education"-2023.- Vol. 4 Issue 4.- P.328-332.
18. Tashpulatova M.M., Shiranova Sh.A., Ergasheva Sh.X. Оценка таргетных протеомных маркеров у больных тофусной подагрой и бессимптомной гиперурикемией// "Science and Education"-2023.- Vol. 4 Issue 4.- P.333-344.
19. Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A., Aliyeva K.K. Characteristical traits of the clinical course and efficiency of hypouricemic therapy of gout in female depending on gene polymorphism// Original Medicine. – 2023.-Vol. 2 Issue 1. P. 34-48.
20. Tashpulatova M.M., Abdurazzaqova D.S., Aliyeva K.K. A look at the etiopathogenetic mechanisms of the development of the gout and hyperuricemia// Образование и наука в XXI веке. -2023.- Выпуск №44-4 (том 4).- P. 23-34.
21. Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A. Renewed approach to the treatment of the gout in female// European journal of modern medicine and practice.- 2024.- Vol. 4 N°.12. P.223-226.

22. Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A. Age-related features of gout in female patients // Амалий ва тиббиёт фанлари илмий журнали. -2025.-Vol.04. Issue 01. P. 178-184.
23. Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A., Aliyeva K.K. Evaluation of the Ultrasound Examination in the Early Stages of Gout // Journal of Healthcare and Life-Science Research. -2025.- Vol. 4, N^o. 5. P. 599–603.
24. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Анализ специфических маркеров у больных подагрой и бессимптомной гиперурикемией // O‘zbekiston terapiya axborotnomasi.- 2023.-№ 2. С.108.
25. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А., Джураева Э.Р. Evaluation of the interaction between uric acid and comorbid pathologies in women with gouty arthritis and asymptomatic hyperuricemia // Сборник материалов международной Научно практической конференции «Современные аспекты диагностики и лечения ревматических заболеваний».- Ташкент.-2023.- С.11.
26. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Оценка нарушения гепатобилиарной системы при подагре у больных женского пола // Сборник материалов международной Научно практической конференции «Современные аспекты диагностики и лечения ревматических заболеваний».- Ташкент.-2023.- С.40-41.
27. Tashpulatova M.M. Estimation of the features of the course of the gout and the occurrence of conditions in women with gouty arthritis // Only English: Advances in Medical Research and Practice Conference International Scientific-Practical Conference.- Tashkent. - 2023.-P.34.
28. Tashpulatova M.M. Assessment of the quality of life (QL) of gouty patients by SF-36 questionnaire // Only English: Advances in Medical Research and Practice Conference International Scientific-Practical Conference.- Tashkent. - 2023.-P.34.
29. Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A. Evaluation of the features of the clinical course of gout in female patients // Only English: Advances in Medical Research and Practice Conference International Scientific-Practical Conference.- Tashkent. - 2023.-P.35.
30. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Характеристика фосфорно-кальциевого обмена у женщин с бессимптомной гиперурикемией и подагрой // Актуальные проблемы внутренних болезней, новый подход к лечению в Бухаре.-2024.-С.98.
31. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Анализ взаимосвязи эстрогенного дефицита и гиперурикемии у женщин // Актуальные проблемы внутренних болезней, новый подход к лечению в Бухаре.-2024.-С.99.
32. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Оценка состояние минерального обмена у женщин первичной подагрой // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием дни остеопороза в Санкт-Петербурге.- 2024-. С.81.
33. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Бессимптомная гиперурикемия и состояние костной ткани у больных женского пола с метаболическим

- синдромом // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием дни остеопороза в Санкт-Петербурге.- 2024.- С.82.
34. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Влияние метаболического синдрома на качество жизни больных женского пола с подагрическим артритом по опроснику SF-36 // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ в Санкт-Петербурге.-2024.- С.228-229.
35. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Анализ характеристики клинического течения подагры у больных женского пола в пожилом возрасте // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ в Санкт-Петербурге. - 2024.- С. 229.
36. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Характеристика клинических особенностей подагры с учетом полового диморфизма // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ в Санкт-Петербурге. - 2024.- С. 229-230.
37. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А. Анализ особенностей минерального обмена и костного метаболизма у женщин первичной подагрой // Международная научно-практической конференции «Междисциплинарные проблемы современной ревматологии» посвященной 90-летию со дня рождения профессора Тухтасин Салиевича Салиева. - Ташкент.-2024.- С.45.
38. Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A. Evaluation of the clinical features of gout in female patients // Международная научно-практической конференции «Междисциплинарные проблемы современной ревматологии» посвященной 90-летию со дня рождения профессора Тухтасин Салиевича Салиева. - Ташкент.-2024.- С.60.
39. Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A. Clinical manifestations of gouty arthritis with gender peculiarities // Тошкент Тиббиёт Академияси ахборотномаси –Special edition. Only English: “Advances in Medical Research and Practice Conference International Scientific-Practical Conference”. - Tashkent.-2024.- P.38.
40. Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A. Asymptomatic hyperuricemia and bone tissue condition in female patients with metabolic syndrome // Тошкент Тиббиёт Академияси ахборотномаси – Special edition. Only English: “Advances in Medical Research and Practice Conference International Scientific-Practical Conference”. -Tashkent.-2024.- P.39.
41. Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A. Analysis of adherence to hypouricemic therapy in patients with gout // Тошкент Тиббиёт Академияси ахборотномаси – Special edition. Only English: “Advances in Medical Research and Practice Conference International Scientific-Practical Conference”. -Tashkent.-2024.- P.39.
42. Tashpulatova M.M., Nabiyeva D.A. Estimation of the relationship between estrogen deficiency and gout in women // Тошкент Тиббиёт Академияси ахборотномаси – Special edition. Only English: “Advances in Medical

- Research and Practice Conference International Scientific-Practical Conference”. -Tashkent.-2024.- P.40.
- 43.Ташпулатова М.М., Джураева Э.Р., Ганиева Н.А. Влияние половой принадлежности на течение подагрического артрита // Всероссийский конгресс с международным участием дни ревматологии в Санкт-Петербурге.-2024.- С.73.
- 44.Ташпулатова М.М., Джураева Э.Р., Джураева Э.Р. Анализ приверженности к гипоурикемической терапии у больных подагрой // Всероссийский конгресс с международным участием дни ревматологии в Санкт-Петербурге.-2024.- С.73.
45. Ташпулатова М.М., Набиева Д.А., Алиева К.К., Зияева Ф.К. Структура и частота встречаемости остеопенического синдрома у женщин с бессимптомной гиперурикемией и подагрой // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ в Санкт-Петербурге.-2025.- С.229.
- 46.Ташпулатова М.М., Набиева Д.А., Алиева К.К., Сагатова Д.Р. Роль ультразвукового исследования в ранней диагностике и дифференциации подагры // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ в Санкт-Петербурге.-2025.- С.230