

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**  
**ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ**  
**DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**БАБАМУРАДОВА ЗАРРИНА БАХТИЯРОВНА**

**БИРИКТИРУВЧИ ТЎҚИМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЛАШМАГАН**  
**ДИСПЛАЗИЯСИНИНГ РИВОЖЛАНИШИ, КЕЧИШИ ВА ЭРТА**  
**ТАШҲИСЛАШИДА ФЕНОТИПИК, ГЕНЕТИК МАРКЁРЛАРНИНГ**  
**АҲАМИЯТИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**Тошкент – 2020**

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

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

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Бабамурадова Заррина Бахтияровна**

Бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазиясининг  
ривожланиши, кечиши ва эрта ташхислашида фенотипик, генетик  
маркёрларнинг аҳамияти..... 3

**Бабамурадова Заррина Бахтияровна**

Значение фенотипических, генетических маркеров на развитие,  
течение и раннюю диагностику недифференцированной дисплазии  
соединительной ткани..... 21

**Babamuradova Zarrina Bakhtiyarovna**

Value of phenotypical, genetic markers to development, course and early  
diagnostics an undifferentiated dysplasia of connective tissue ..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 43

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**  
**ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ**  
**04/30.12.2019.Тиб.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**БАБАМУРАДОВА ЗАРРИНА БАХТИЯРОВНА**

**БИРИКТИРУВЧИ ТЎҚИМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЛАШМАГАН**  
**ДИСПЛАЗИЯСИНИНГ РИВОЖЛАНИШИ, КЕЧИШИ ВА ЭРТА**  
**ТАШҲИСЛАШИДА ФЕНОТИПИК, ГЕНЕТИК МАРКЁРЛАРНИНГ**  
**АҲАМИЯТИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**Тошкент – 2020**

**Фалсафа доктори (Doctor of Philosophy) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Tib545 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Самарканд давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tma.uz) ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим порталига (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:** Шодикулова Гуландом Зикрияевна  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Расмий оппонентлар:** Бобоев Қодиржон Тухтабоевич  
Тиббиёт фанлари доктори, профессор  
Ахмедов Холмурод Садуллаевич  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Етакчи ташкилот:** Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 04/30.12.2019.Tib.30.02 Илмий кенгашнинг «17» сентябр 2020 йил соат 14<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru; Тошкент тиббиёт академияси мажлислар зали).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (709 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99871)150-78-25.

Диссертация автореферати 2020 йил «12» сентябр куни таркатилди.

(2020 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги 1 рақамли реестр баённомаси)



*Handwritten signatures in blue ink:*  
1. A signature that appears to be 'Gadiev'.  
2. A signature that appears to be 'Nabieva'.  
3. A signature that appears to be 'Alyev'.

**А.Г. Гадаев**  
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, Профессор

**Д.А. Набиева**  
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

**А.Л. Аляви**  
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугунги кунда бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси муаммосига қизиқиш ортиб бормоқда, бу нафақат юқори тиббий ва ижтимоий аҳамиятга эга, балки кўпгина патологияларнинг фон ҳолати сифатида бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси патологик аҳамияти туғрисида амалий шифокорларнинг етарли даражада хабардор эмаслиги билан боғлиқ. Сунгги ўн йилликда беморларда бириктирувчи тўқима дисплазиясининг клиник кўриниши аниқлаш даражаси 26 дан 80% гача ортиб бормоқда. Бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси нинг шаклланиши мультифакторли табиатга эга булган хужайрадан ташқари матрицада синтез ёки катоболизми бузилишининг ирсий нуқсонларига асосланган. Ушбу патология кўплаб мутахассисларнинг ва клиник генетикларнинг манфаатларини қамраб оладиган фанлараро муаммодир.

Жаҳон миқёсида ёшлар орасида бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазиясини эрта ташхислаш, даволашга қаратилган профилактик тадбирларнинг юқори самарадорлигини таъминлаш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда, жумладан, эрта ташхислашни такомиллаштириш тизимини яратиш, коллаген тузилиши функционал ҳолатидаги бузилишларини асослаш, касаллик оқибатида келиб чиқадиган асоратларни олдини олиш механизминини ишлаб чиқиш кабилар алоҳида аҳамият касб этади (Berman J.R. 2018)<sup>1</sup>. Вейцман институти тадқиқотчилари илмий ишларига кўра, БТДД фонида юзага келадиган 20 га яқин асорталар мавжуд (Weizmann Science Institute, 2018).

Мамлакатимизда аҳолига тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш мақсадида мустақиллик йилларида соғлиқни сақлаш тизимининг самарали моделини татбиқ этиш ҳамда тиббиётнинг замонавий ташхисот усулларидан кенг қамровли тартибда фойдаланиш натижасида дастур ишлаб чиқилган эди. Шу боис, болалар ва ўсмирларда бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазиясини эрта аниқлаш, ўз вақтида даво муолажаларнинг қўлланилиши беморлар орасида жисмоний иш қобилиятини тиклаш, юрак қон томир тизимидаги бузилишларни бартараф этиш ва касалликнинг асоратларни олдини олишни таъминлайди (Аляви А.Л., Шодикулова Г.З., 2017)<sup>2</sup>. Соғлиқни сақлаш вазирлигининг маълумотларига кўра, туғма нуқсони бўлган болалар сони 1,3 марта, болалар ўлими эса 3,1 мартага камайди<sup>3</sup>. Шу билан бирга, бугунги кунда энг информацион тадқиқот усулларини ўз ичига оладиган ва турли хил мутахассислик шифокорларнинг бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган

<sup>1</sup> Berman JR. Undifferentiated Connective Tissue Disease - In-Depth Overview. *Hospital for Special Surgery*. July 5, 2017;

<sup>2</sup> Аляви А.Л., Шодикулова Г.З. Состояние ангиогенных и антиангиогенных факторов при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2015– № 3 – С. 43-45

<sup>3</sup> Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йилги хисоботи

дисплазияси билан ўзаро ишлаш тартиби ва кетма-кетлигини аниқлайдиган диагностика алгоритми мавжуд эмас.

Сўнги тадқиқотлар давомида генлар билан чамбарчас боғлиқ бўлган маркерларни фаол қидириш ишлари олиб борилмоқда, бу ўз навбатида соғлиқни сақлаш амалиёти мақсадларида кенг қўлланилиши мумкин. Шу билан бирга, бир қатор генетик белгиларни ўрганиш бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси (БТДД) касаллиги бўлган беморларнинг гетероген гуруҳида табақалаштирилган клиник тактика учун асосланган база яратади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида»ги, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590–сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари<sup>4</sup>, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора –тадбирлари тўғрисидаги», 2019 йил 7 сентябрдаги ПҚ-4440-сон «Кам учрайдиган (орфан) ва бошқа ирсий-генетик касалликлари бор булган болаларда тиббий ва ижтимоий ёрдамни янада ривожлантириш чора –тадбирлари тўғрисидаги» ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологияларини ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Сўнги йилларда дунёда ёшлар орасида бириктирувчи тўқима туғма заифлигининг тарқалиш частотаси кўпайиб бормоқда. Бириктирувчи тўқима касаллигининг ривожланиши ва шаклланиш механизмларини ўрганиш дунёнинг бир қатор илмий – тақиқод марказларида устувор йўналиш ҳисобланади. Сўнги йилларда БТДД фонида келиб чиқадиган ўпка интерстициал касалликлари, ўпка артерияси гипертензияси каби асоратлар риволанишига олимларнинг қизиқишлари тобора ортиб бормоқда, чунки бу асоратлар касалликнинг оқибатига салбий таъсир кўрсатиши мумкин (Tani C., Carli L., Vagnani S., Talarico R. 2014; Goldstein B. 2018).

Бириктирувчи тўқиманинг тузилиши ва вазифаси бузилиши ҳаёт учун муҳим булган ички аъзоларнинг доимий шикастланишига олиб келиши мумкин, бу эса битта одамда бирлашган полиорган касалликлар учрашини белгилаб беради (Бахтина Г.Г. и соав. 2007). БТДД иммун тизимнинг бузилган функцияси билан чамбарчас боғлиқлиги аниқланди, бу асосий гистокөмпозиция комплекси (HLA) генларининг хилма-хиллигини белгилайди (Гладких Н.Н., и соав. 2007).

---

<sup>4</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида»ги, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590–сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари.

Тадқиқотларда шулар исботландики, HLA тизимидаги генларнинг аллелли полиморфизми “табiiй танланиш” ўзгарувчанлигининг кучли механизми бўлиб, у генетик мойилликни ёки мультифакториал касалликларга қаршилиқ кўрсатишни таъминлайди (Трубушкина Я.М. 2007).

Тиббий генетика вазифалари бу касалликларнинг ташувчисини ота – оналар орасида ўз вақтида аниқлаш, касал болаларни эрта ташхислаш ва уларни даволаш бўйича тавсияларни ишлаб чиқишдир. Тиббий генетик консултациялар ва пренатал диагностика (яъни организмни ривожланишининг дастлабки босқичларида касалликларни аниқлаш) генетик сабабга эга бўлган касалликларнинг олдини олишда муҳим роль ўйнайди, афсуски, ушбу минтақа бу жараён билан кам таъминланган. Ҳозирги вақтда БТДД нинг генетик белгиларини аниқлаш, ташхис қўйиш ва даволашнинг самарали алгоритмини яратиш мақсадида бир қатор устувор йуналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан: БТДД диагностик меъзонларини аниқлаш, унинг асоратларини даволашнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш, БТДДда турли хил мутахассисликдаги шифокорлар ўзаро боғлиқлик ҳамда кетма-кетликда ишлаш дастурини такомиллаштириш, I типдаги коллаген учун аутоантитаначаларнинг даражасини аниқлаш усулидан фойдаланиш, касалликнинг ташхиси ва прогнозини кузатишда генетик белгилар кўрсаткичлари, уларнинг асосида БТДД учун эрта ташхис усулини ва асоратларни ривожланишининг олдини олиш учун патогенетик асосланган даволаш усулларини ишлаб чиқиш (Шодикулова Г.З., 2017).

Шундай қилиб, турли хил касалликларда гистокомпозиция антигенларининг тарқалиши етарлича ўрганилган, аммо БТДД билан гистокомпозиция антигенлари орасидаги бирлашиш табиати аниқланманган. Юқоридаги барча омиллар ушбу тадқиқотни ўтказиш учун асос бўлиб хизмат қилди.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Оналар ва болалар соғлиғини муҳофаза қилиш регионал хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ташхислаш, даволаш ва профилактик усулларини ишлаб чиқиш» (2017-2019) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазиси бор беморларда эрта ташхислаш ва келиб чиқиши мумкин бўлган асоратлар профилактикасини муқобиллаштиришда, фенотипик ва генетик маркёрларни баҳолашдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

Бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси билан касалланган беморларда фенотипик маркёрларга боғлиқ ҳолда клинико-функционал ва гемодинамик бузилишларнинг ўзига хос хусусиятларини баҳолаш;

Бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси билан касалланган беморлар қонидаги HLA II синф DQA1, DQB1, DRB1 генотипларинининг тарқалишини аниқлаш;

Бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси клиник кечишининг хусусиятлари билан ўрганилаётган генетик ва фенотипик маркёрларнинг боғлиқлигини исботлаш;

Фенотипик ва генетик маркёрларга асосланиб, бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси бўлган беморлар қон зардобиди I тип коллагенга қарши аутоантителаларнинг даражасини баҳолаш;

Клиник ва генетик маркёрлар асосида бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазиясида келиб чиқадиган асоратларни эрта ташхислаш, кечишини олдини олиш усулини ишлаб чиқиш;

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси ва Самарқанд давлат тиббиёт институти 1 – клиникасида 2017-2019 йилларда текширилган 105 та бемор (47 эркак ва 58 та аёл) ва 20 та шу ёшга ва жинсга мос бўлган соғлом одамлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** беморларнинг клиник ва инструментал комплекс текшируви (ЭКГ, ЭхоКГ, УТТ), полимераза занжири реакцияси усули ёрдамида HLA тизими генлар аллелини генотиплаш ва I тип коллагенга қарши аутоантитаначалар даражасини аниқлаш учун қон зардоби (беморлар ва соғлом одамлар вена қони) натижаларини таҳлил қилиш бўлиб ҳисобланди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотни бажаришда клиник, биокимёвий, иммунофермент, спектрофлуориметрик, молекуляр-генетик, клиник-функционал, инструментал ва статистик таҳлиллардан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қўйидагилардан иборат:

Кенг қамровли мақсадли тадқиқотлар II синф HLA генларнинг полиморфизми ва уларнинг бириктируви тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси фенотипик белгилари билан боғлиқлиги асосланган;

Бириктируви тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси билан оғриган беморларнинг организмида коллаген алмашинувининг бузилиши қонда коллаген I типига қарши аутоантитаначаларнинг миқдорига корелляцияцион боғлиқлиги ва касаллик кечиши даражасига таъсири баҳоланган;

Бириктируви тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси мавжуд бўлган беморларда DQA1\*0501 DQB1\*02 DRB1\*03, DRB1\*13, DRB1\*15 гаплотипларининг учраши касалликнинг ривожланиш хавфи юқорилиги исботланган;

Бириктируви тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси билан оғриган беморларни комплекс даволаш таркибига хондропротекторларни қўшиш орқали, даволаш самарадорлиги юқори бўлиши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижаси** қўйидагилардан иборат:

Тадқиқотлар асосида бириктируви тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси билан оғриган беморларда молекуляр-генетик мойилликни аниқлашнинг аҳамияти ва ушбу беморлар учун терапевтик тадбирлар мажмуасига магний сақловчи воситалар ва хондропротекторларни киритиш мақсадга мувофиқлиги тўғрисида аҳамият касб этувчи концепция асосланган;

Олинган натижалар асосида бириктируви тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси билан касалланган беморларни ташхислаш ва даволашни амалиётга

жорий этиш билан касалликни олдиндан башорат қилиш ва дифференциал ташҳис қилиш алгоритми яратилган;

Коллагенни башорат қилувчи кўрсаткичлар ва уларнинг фенотипик маълумотлар билан алоқасини аниқлаш, даволаш ва эрта ташҳислаш самарадорлигини ошириши, ҳамда юзага келиши мумкин бўлган асоратларни олдини олиб, ҳаёт сифатини ва иш қобилиятини яхшилашда аҳамиятга эга эканлиги баҳоланган;

Бириктируви тўқима дифференциаллашмаган дисплазиясини эрта аниқлаш, ўсмирларда, ёшларда ва уларнинг яқин қариндошларида касалликнинг ривожланиш механизмларини аниқлаш, диспансер рўйхатга олиш, асоратларни даволаш ва олдини олиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларнинг ишончлилиги** илмий ишда қўлланиладиган назарий ёндашувнинг тўғрилиги, тасдиқланган замонавий, бир-бирининг ўрнини тўлдирувчи клиник-инструментал, лаборатор, молекуляр-генетик усуллар ҳамда етарли даражада беморларнинг сони, ўтказилган таҳлиллар натижаларининг аниқлиги ва статистик ишлов берилганлиги билан изоҳланади. Олинган маълумотларни хорижий ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланиши, хулосалар асосланганлиги ва уларнинг ишончлилигини тасдиқланганлиги билан белгиланади.

#### **Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти бириктируви тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси ривожланиш механизми, кечиши ва башорати тасвирига эга булган концепцияларни асослаб бериши, фенотипик белгилари билан HLA II синф генларининг полиморфизми билан боғлиқлигини аниқланиши, ҳамда бириктируви тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси бор бўлган беморлар организмида I тип коллаген аутоантитаначалари даражасига боғлиқ бўлган коллаген алмашинуви бузилишини баҳолаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти қулга киритилган натижалар асосида шаклланган амалий тавсияларнинг тадбиқ этилиши беморларни эрта ташҳислаш ва даволаш режасини тузиш касалликнинг авж олишини секинлашишига олиб келиши билан ифодаланади. Ушбу натижалар ёрдамида бириктируви тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси билан касалланган беморларни даволаш, ҳамда юзага келиши мумкин бўлган асоратларни камайтириш, беморларнинг ҳаёт сифати ва иш қобилиятини яхшилашга эришилганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Бириктирувчи тўқима дифферецирлашмаган дисплазиясида генетик ва фенотипик маркёрларни ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ССВ томонидан “Бириктируви тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси эрта ташҳислаш алгоритми” мавзусида услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш Вазирлигини 2019 йил 28 октябрь 8н-д/243-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома бириктируви тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси кечишини башорат қилиш ва эрта ташҳислашни муқобиллаштириш имконини берган.

Бириктирувчи туқима дифференциаллашмаган дисплазияси бор беморларда касалликни эрта ташхислаш ва келиб чиқадиган асорталарни олдини олиш учун HLA II синф генларининг полиморфизми ва I тип коллагенга карши аутоантитаначалар даражаси билан боғлиқлигини ўрганиш асосида даволаш тадбирлари самарадорлигини оптималлаштириш буйича олинган илмий натижалар, соғликни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси ва Самарқанд давлат тиббиёт институти 1-клиникаси терапия бўлимлари амалиётига тадбиқ этилган (Соғликни сақлаш Вазирлигини 2020 йил 29 июнь 8н-з/65-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга тадбиқ этилиши, эрта ташхислашни, касаллик кечишини башорат қилиш, ўз вақтида келиб чиқадиган асоратларни профилактикасини оптималлаштиришга, ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаб, даволаш чора-тадбирларининг самарадорлигини ошириш имконини берган;

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари илмий анжуманлардан 8 таси халқаро, 9 та республика илмий амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларнинг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 26 илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, туртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертация ҳажми 96 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Тадқиқотнинг **кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Адабиётлар шарҳи. Бириктирувчи туқима дифференциаллашмаган дисплазиясида генотипик, фенотипик маркёрлар ўзига хос хусуниятлари”** деб номланган биринчи бобида муаммонинг замонавий ҳолати таҳлил этилган. БТДДнинг клиник-патогенетик аспекти, таснифи ва диагностикаси бўйича замонавий маълумотлар келтирилган, туғма митрал қопқоқ пролапси мавжуд шахсларда эндотелий дисфункцияси аҳамияти, БТДД давоси ва профилактикаси тақдим этилган. Ўрганилаётган муаммо бўйича адабиётлар таҳлили асосида жиддий ёндашувни талаб қилувчи бир қатор

масалалар аниқланган, ишнинг долзарблиги ва танланган мавзу ўрганилишининг зарурати асослаб берилган.

Диссертациянинг “**Бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси билан беморларни тадқиқ қилиш усуллари ва клиник материаллар усуллари**” деб номланган иккинчи бобида беморларда ўтказилган лаборатор ва инструментал тадқиқот усуллари умумий тавсифи берилган маълумотлар баён қилинган. Тадқиқотда клиник текширувлар учун 2017-2019 йилларда Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси ва Самарқанд Давлат тиббиёт институти 1 – клиникасида стационар ва амбулатор шароитда даволанган 105 беморлар (47 нафар эркак, 58 нафар аёл), шунингдек 20 нафар нисбатан соғлом кишилар танлаб олинган.

Текширилаётган беморларнинг ёши ва жинсига кўра тақсимланиши шуни кўрсатдики, эркаклар ва аёлларнинг текшириш гуруҳларида учраши деярли бир хил, аёллар сони нисбатан купрок. Касаллик, асосан, 19-23 (74,1%) ёшга хос бўлиб, аммо уфил болалар ва қизларнинг пубертат ёшига ўтиш вақти турли хил бўлгани, гормонал фоннинг етилиши сабабли айрим фарқ қилувчи томонлари аниқланди (1-жадвал).

#### 1-Жадвал

#### БТДД булган беморларнинг ёшига ва жинсига кўра таснифи

| Ёши          | Аёллар |      | Эркаклар |      | $\chi^2$ | P     |
|--------------|--------|------|----------|------|----------|-------|
|              | абс.   | %    | абс.     | %    |          |       |
| 18 гача      | 5      | 8,6  | 6        | 12,8 | 0,48     | >0,05 |
| 19-23        | 43     | 74,1 | 34       | 72,3 | 0,04     | >0,05 |
| 24 дан катта | 10     | 17,2 | 7        | 14,9 | 0,11     | >0,05 |
| Жами         | 58     | 55,2 | 47       | 44,8 | 2,30     | >0,05 |

БТДДнинг оғирлик мезонларига индивидуал фенотипик ва висцерал белгиларнинг диагностик аҳамияти асосида аниқланган баллар туплами киради. БТДД ташҳисини тасдиқлаш учун биз БТДДнинг 6-8 ва ундан кўп белгиларидан; 2-3 дан кам бўлмаган ички аъзоларнинг зарарланишидан; бириктирувчи туқиманинг шикастланиши лаборатор белгиларидан (оксипролин экскрецияси ошиши, магний миқдорининг пасайиши, I тип коллагенга қарши аутоантитаначалар миқдори ошиши, HLA II синф курсаткичлари) фойдаландик. Юракнинг кичик аномалиялари (ЮКА), митрал клапан пролапси (МКП) ташҳисини клиник-лаборатор ва инструментал текширувлар асосида Ю.М. Белозеров ва б. тавсиясига асосланиб қуйилди.

Бундан ташқари беморларда бўй, вазн, кўкрак қафаси айланмаси, эпигастрал бурчак, қўлнинг кенглиги, тананинг юқори қисми узунлиги, қул панжаси, товон, қул бармоқлари, оёқ камарининг баландлиги, тананинг орқа қисми (сколиотик деформацияни, белнинг гиперлордоз, кукрак қафаси гиперкифоз ва қанотсимон куракларни аниқлаш мақсадида) каби антропометрик

белгилар, ҳамда Бейтон (Beighton) тести (буғимлар гипермобиллигини аниқлаш) ва Фриндлер усули ёрдамида бўйлама яссиоёкликни аниқлаш учун Подометрик Индекс (ПИ) =  $(h \times 100)$ : L текширилди.

Даволаш режасига асосан беморлар 3 гуруҳга бўлинди. А – гуруҳдаги 16 нафар беморларга, 3 ой давомида профилактика ва даволаш мақсадида традицион даволашга + суткасига 3 г магний сақловчи дори воситалари берилди (қунига 2 таб дан 3 маҳал), В – гуруҳдаги 16 нафар беморларга юқорида кўрсатилган даволашга яна хондропротекторлар қушилди (натрия хлоридли глюкозамина сульфата 750мг қунига 1 маҳал, 2 ой давомида), С – гуруҳдаги беморлар эса витаминлар ва метаболитлар кўринишида традицион йўл билан даволанди.

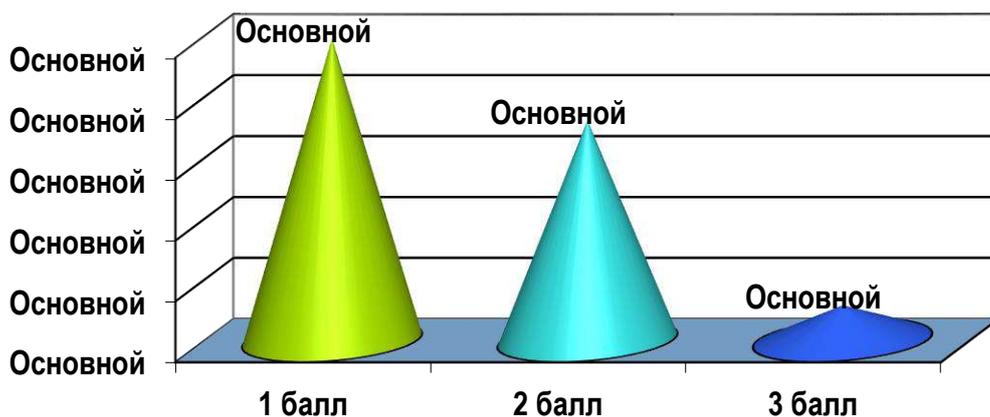
ЭКГ умумқабул қилинган усул бўйича Mindray VeneHeart R3 (Хитой) аппаратида ўтказилди. Марказий гемодинамика кўрсаткичлари ЭхоКГ Aloka аппарати ёрдамида баҳоланди. Асосий биокимёвий текширувлар Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси клиник таҳлилхоналарида ва HLA генлари текширувлари “Науот technology” лабораториясида «Real time» режимида ўтказилди. Ҳамма беморлардан эрталаб наҳорда тирсак венасидан зардоб ажратиш учун қон олиниб, унда  $Mg^{+2}$  ионини (ммоль/л), I тип коллагенга аутоантитаначалар концентрацияси, HLA II синф DQA1, DQB1, DRB1 аллеллари генотипларини аниқлашда ДНК ни ажратиш каби таҳлиллар ўтказилди. Тадқиқотлардан олинган натижаларга Pentium IV компьютеридаги Excel, Statisticafor Windows 6.0 дастурий тўплами ёрдамида ҳамда ўрнатилган статистик ишлов беришдан фойдаланилган ҳолда статистик таҳлил қилинди.

Диссертациянинг **“Бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазиясида генотипик ва фенотипик белгиларнинг боғлиқлиги”**, деб номланган учинчи бобида БТДД клиник белгилари ва уларнинг иммунногенетик факторлар билан боғлиқлигини ўрганишга бағишланган. Текширилган беморларда буғимлар гипермобиллигини объектив баҳолаш учун Бейтон мезонларидан фойдаланилди, энг куп 4 ва 6 балл аниқланди, 4 балл – 25 (23,8%), 6 балл – 27 (25,7%), 8 – балл 7 (6,67%) та беморларда аниқланди, яссиоёкликни текширишда Фриндлер усулидан фойдаланилди, бунда ПИ 28,87%ни ташкил этди. БТДД бўлган беморларда яссиоёкликдан ташқари, умуртқа поғонаси деформациялари ҳам кузатилди: I даражали сколиоз 21 (20%), II даража – 21 (20%); I даражали кифосколиоз – 15 (14,29%), II даража – 5 (4,8%); гиперлордоз – 8 (7,6%), кўкрак қафаси деформацияси: кўкрак қафаси воронкасимон деформацияси I даражаси 20 (19%), II даража – 10 (9,52%) аниқланди. БТДД мавжуд беморларда терининг зарарланиши турли даражада ифодаланган тери чўзилувчанлиги ошганлигида намоён бўлиб 48 (45,7%) гача аниқланди (1-расм).

Тери чўзилувчанлиги асосан 1 ва 2 балларда, яъни 26 (24,8%) ва 19 (18,1%), 3 балл 3 (2,86%) беморларда, мушаклар гипотонияси 28 (26,7%) беморларда аниқланди.

БТДД бор бўлган беморларда яна бир ташқи фенлардан бири ривожланиш кичик аномалиялари бўлиб, улар катта кулоқлар ва кулоқ

юмшоғининг ёпишиб қолиши кўринишида ифодаланди, улар 42 (40%) ва 20 (19%) беморларда аниқланди.



**1-расм. БТДД билан касалланган беморларда тери чўзилувчанглигининг учраши.**

Беморларда турли фенларнинг кўшилиб келиш даражаси турли кўрсаткичларда аниқланди: 1- ва 2-гуруҳларда 6 та ташқи феннинг кўшилиб келиш частотаси 18 (17,1%) мослиқда, 5-та феннинг кўшилиб келиши – 21 (20,0%), 4-таси – 29 (27,6%), 3-таси – 18 (17,1%), 2-таси – 15 (14,3%) текширилувчиларда, 4 (3,8%) беморларда эса бор йўғи битта ташқи фен аниқланди. БТДД мавжуд беморларда ички фенларни таҳлил қилганда кўрув аъзоларидаги ўзгаришлардан турли даражадаги миопия 39% беморларда учради. Ёндош касалликлар кўшилиб келиши, сурункали бронхит 14 (13,1%), пиелонефрит 3 (2,9%), икки томонлама 1 ва 2 даражали нефроптоз 20 (19,1%), ўт йуллари дискинезияси 36 (34,3%), вегето-томир дистонияси 61 (58,1%) кўринишларда намоён бўлди. ЭКГ ва ЭхоКГда ўзгаришлар юрак қон-томир тизимига боғлиқ бўлди. Текширилган беморларда МКП 1 – даража регургитацияси 41 (39,0%), МКП 2-даражаси – 14,3% та, АЖХ – 4,8%, ЮКА – 2,9% аниқланди.

БТДД авж олиб бориши бириктирувчи тўқиманинг, экстрацеллюляр матрикс, эластин ва коллаген толаларининг тизимли ўзгаришига боғлиқ бўлиб ҳисобланади. Шу сабабли, биз беморлар қон зардобиди магний, оксипролин ва коллаген I типига қарши аутоантителалар даражасини ўрганиб чиқдик. Текширув натижалари шуни кўрстадики, БТДД бўлган беморларда магний миқдори пасайди, унинг асосида протеолитик ферментлар, яъни оксипролин миқдори (24,3%), ҳамда коллаген парчаланиши белгиси аутоантителалар ошиши кузатилди (2 жадвал).

БТДД нинг фенотипик хусусиятларига қараб, I тип коллагенга қарши аутоантитаначалар миқдорининг клиник белгиларга қараб ўзгаришини ўрганиш учун биз бир нечта гуруҳларга ажратдик. БТДД нинг мураккаб клиник кўринишлари бўлган беморларда (n=17) I тип коллагенга аутоантитаначалар миқдори ( $5,08 \pm 0,56 \text{ mkg / ml}$ ) ( $P < 0,01$ ) юқори концентрацияси, хусусан, таянч ҳаракат тизими (ТХТ), яққол бўғимлар гипермобиллиги (6 баллдан юқори) ва

ЮКА (МКП I, II даражаси+аномал жойлашган хорда (АЖХ) биргаликда кўшилиб келганда аниқланди (3 жадвал).

## 2-Жадвал

**БТДД бор беморларда Mg<sup>+2</sup>, I тип коллагенга қарши аутоантитаначалар миқдори ва оксипролин экскрецияси, M±m**

| Текширув белгилари               | Назорат, n=30 | БТДД билан беморлар |
|----------------------------------|---------------|---------------------|
| Mg <sup>+2</sup> , моль/л        | 0,912±0,022   | 0,81±0,038*         |
| I тип Кол га қарши Ауто АТ Титри | 3,2±0,398     | 4.88±0,095***       |
| Суммар оксипролин, мкмоль/л      | 21,79±0,55    | 27.2±0,63***        |

*Изоҳ:* \* - НГ билан ишончли фарқлар (битта белги - P<0,05, учта белги - P<0,001)

## 3-Жадвал

**Аутоантитаначалар даражасининг таянч – ҳаракат тизимига боғлиқ ҳолда ўзгариши**

| Фенотипик белгилар (n=48)   | I тип коллагенга қарши аутоантитаначалар даражаси (мкг/мл) |
|---|--|
| I тип коллагенга қарши аутоантитаначалар даражасининг ТХТ бузилишида (n=12)             | 4,35±0,73  |
| I тип коллагенга қарши аутоантитаначалар даражасининг ТХТ бузилишида +БГ (n=11)         | 4,84±0,81  |
| I тип коллагенга қарши аутоантитаначалар даражасининг ЮКА кузатилганда (n=8)            | 4,60±0,59*   |
| I тип коллагенга қарши аутоантитаначалар даражасининг ТХТ + БГ +ЮКА кузатилганда (n=17) | 5,08±0,56**  |
| Назорат (n=30)  | 3,2±0,398  |

*Изоҳ:* \* - НГ билан ишончли фарқлар (битта белги - P<0,05, иккита белги - P<0,01)

Организмнинг иммун тизими дисфункциясига нисбатан ирсий мойиллиги ва яшовчанлиги HLA тизимининг генлари хилма хиллигига боғлиқ бўлади. Шунинг таъкидлаш керакки, иммун тизимининг дисфункцияси билан БТДД орасида боғлиқлик мавжуд. БТДД бор бўлган беморларда ва назорат гуруҳидагиларга HLA II синф фенотипларининг учрашиш частотаси таҳлили утказилди. БТДД бор бўлган беморларда HLA II синф генлари учрашиш частотаси юқори эканлиги аниқланди (4-5 жадвал).

Шундай қилиб, БТДД ривожланишида башорат қилувчи аллел генлар: DQA1\*0101, \*0102, \*0501; DQB1 \*0201, \*0501, \*0602; DRB1 \*03, \*10, \*10, \*11, \*14, \*15, ҳимоя қилувчи эса, DRB1 \*16, \*17 аллел генлардан иборат эканлиги аниқланди.

**БТДД бор бўлган беморларда HLA II синф фенотипларининг аллел вариантларининг учраши**

| Ген  | Аллель | Частота (%)                     |                       | $\chi^2$ | P      |
|------|--------|---------------------------------|-----------------------|----------|--------|
|      |        | БТДД бор бўлган беморлар (n=48) | Назорат гуруҳи (n=60) |          |        |
| DQA1 | *0101  | 33,3                            | 16,7                  | 4,05     | <0,05  |
|      | *0102  | 31                              | 8,3                   | 9,28     | <0,01  |
|      | *0103  | 8,3                             | 3,3                   | 1,27     | >0,05  |
|      | *0201  | 16,6                            | 16,7                  | 0,00     | >0,05  |
|      | *0301  | 27                              | 20                    | 0,75     | >0,05  |
|      | *0401  | 2,0                             | 1,6                   | 0,03     | >0,05  |
|      | *0501  | 89,5                            | 23,3                  | 46,96    | <0,001 |
|      | *0601  | 0                               | 0                     |          |        |
| DQB1 | *0201  | 72,9                            | 13,3                  | 39,51    | <0,001 |
|      | *0301  | 27                              | 20                    | 0,75     | >0,05  |
|      | *0302  | 18,7                            | 8,3                   | 2,56     | >0,05  |
|      | *0303  | 12,5                            | 10                    | 0,17     | >0,05  |
|      | *0304  | 0,0                             | 3,3                   | 1,63     | >0,05  |
|      | *0305  | 0                               | 0                     |          |        |
|      | *0401  | 6,25                            | 1,6                   | 1,57     | >0,05  |
|      | *0501  | 29,1                            | 10                    | 6,49     | <0,01  |
|      | *0502  | 8,3                             | 8,3                   | 0,00     | >0,05  |
|      | *0503  | 4,16                            | 6,6                   | 0,32     | >0,05  |
|      | *0601  | 10,4                            | 6,6                   | 0,49     | >0,05  |
|      | *0602  | 18,7                            | 6,6                   | 3,68     | <0,05  |
|      | DRB1   | *01                             | 4.16                  | 10       | 1,32   |
| *02  |        | 0.0                             | 1.6                   | 0,81     | >0,05  |
| *03  |        | 58.3                            | 0.0                   | 47,25    | <0,001 |
| *04  |        | 16.6                            | 18.3                  | 0,05     | >0,05  |
| *07  |        | 22.9                            | 16.6                  | 0,67     | >0,05  |
| *08  |        | 4.16                            | 1.6                   | 0,62     | >0,05  |
| *09  |        | 4.16                            | 0.0                   | 2,55     | >0,05  |
| *10  |        | 10.4                            | 1.6                   | 3,89     | <0,05  |
| *11  |        | 27.0                            | 3.3                   | 12,58    | <0,001 |
| *13  |        | 18.75                           | 8.3                   | 2,56     | >0,05  |
| *14  |        | 16.6                            | 0.0                   | 10,80    | <0,001 |
| *15  |        | 35.4                            | 1.6                   | 21,87    | <0,001 |
| *16  |        | 0.0                             | 20                    | 10,80    | <0,001 |
| *17  |        | 0.0                             | 8.3                   | 4,19     | <0,05  |

Изох:  $\chi^2$  мезонлари CI 95% ҳисобланган

**Текшириш ўтказилган беморларда HLA II синф генлари турли аллелларининг Нисбий хавф (RR, CI 95%) ва Имконият нисбати (OR, CI 95%) кўрстакчлари таҳлили**

| Ген   | Алле<br>ль | Частота (%)                   |                                 | RR   | CI 95%<br>пастки<br>чегарас<br>и | CI 95%<br>юқори<br>чегарас<br>и | OR        | CI 95%<br>пастки<br>чегарас<br>и | CI 95%<br>юқори<br>чегарас<br>и |
|-------|------------|-------------------------------|---------------------------------|------|----------------------------------|---------------------------------|-----------|----------------------------------|---------------------------------|
|       |            | Асоси<br>й<br>гурух<br>(n=48) | Назора<br>т<br>гурухи<br>(n=60) |      |                                  |                                 |           |                                  |                                 |
| DQA1  | *0101      | 33,3                          | 16,7                            | 1,58 | 1,05                             | 2,37                            | 2,50      | 1,01                             | 6,19                            |
|       | *0102      | 31                            | 8,3                             | 2,00 | 1,38                             | 2,90                            | 5,00      | 1,66                             | 15,03                           |
|       | *0103      | 8,3                           | 3,3                             | 1,55 | 0,84                             | 2,84                            | 2,64      | 0,46                             | 15,05                           |
|       | *0201      | 16,6                          | 16,7                            | 1,00 | 0,57                             | 1,76                            | 1,00      | 0,36                             | 2,77                            |
|       | *0301      | 27                            | 20                              | 1,23 | 0,78                             | 1,94                            | 1,49      | 0,61                             | 3,65                            |
|       | *0401      | 2,0                           | 1,6                             | 1,13 | 0,28                             | 4,58                            | 1,26      | 0,08                             | 20,61                           |
|       | *0501      | 89,5                          | 23,3                            | 7,69 | 3,30                             | 17,92                           | 28,2<br>6 | 9,38                             | 85,10                           |
| *0601 | 0          | 0                             | -                               | -    | -                                | -                               | -         | -                                |                                 |
| DQB1  | *0201      | 72,9                          | 13,3                            | 4,07 | 2,45                             | 6,76                            | 17,5<br>0 | 6,57                             | 46,60                           |
|       | *0301      | 27                            | 20                              | 1,23 | 0,78                             | 1,94                            | 1,49      | 0,61                             | 3,65                            |
|       | *0302      | 18,7                          | 8,3                             | 1,55 | 0,98                             | 2,45                            | 2,54      | 0,79                             | 8,16                            |
|       | *0303      | 12,5                          | 10                              | 1,14 | 0,62                             | 2,10                            | 1,29      | 0,39                             | 4,27                            |
|       | *0304      | 0,0                           | 3,3                             | 0,00 | 0,00                             | -                               | 0,00      | 0,00                             | -                               |
|       | *0305      | 0                             | 0                               | -    | -                                | -                               | -         | -                                | -                               |
|       | *0401      | 6,25                          | 1,6                             | 1,73 | 0,95                             | 3,18                            | 3,93      | 0,40                             | 39,08                           |
|       | *0501      | 29,1                          | 10                              | 1,81 | 1,23                             | 2,67                            | 3,71      | 1,30                             | 10,57                           |
|       | *0502      | 8,3                           | 8,3                             | 1,00 | 0,47                             | 2,15                            | 1,00      | 0,25                             | 3,95                            |
|       | *0503      | 4,16                          | 6,6                             | 0,74 | 0,23                             | 2,34                            | 0,61      | 0,11                             | 3,47                            |
|       | *0601      | 10,4                          | 6,6                             | 1,28 | 0,68                             | 2,39                            | 1,63      | 0,41                             | 6,43                            |
| *0602 | 18,7       | 6,6                           | 1,69                            | 1,09 | 2,61                             | 3,23                            | 0,93      | 11,24                            |                                 |
| DRB1  | *01        | 4,16                          | 10,0                            | 0,54 | 0,16                             | 1,84                            | 0,39      | 0,08                             | 2,03                            |
|       | *02        | 0,0                           | 1,6                             | 0,00 | 0,00                             | -                               | 0,00      | 0,00                             | -                               |
|       | *03        | 58,3                          | 0,0                             | 4,00 | 2,74                             | 5,85                            | -         | -                                | -                               |
|       | *04        | 16,6                          | 18,3                            | 0,94 | 0,53                             | 1,67                            | 0,89      | 0,33                             | 2,43                            |
|       | *07        | 22,9                          | 16,6                            | 1,23 | 0,77                             | 1,98                            | 1,49      | 0,57                             | 3,87                            |
|       | *08        | 4,16                          | 1,6                             | 1,52 | 0,66                             | 3,49                            | 2,57      | 0,23                             | 29,18                           |
|       | *09        | 4,16                          | 0,0                             | 2,30 | 1,85                             | 2,86                            | -         | -                                | -                               |
|       | *10        | 10,4                          | 1,6                             | 1,98 | 1,29                             | 3,02                            | 6,86      | 0,77                             | 60,86                           |
|       | *11        | 27,0                          | 3,3                             | 2,30 | 1,66                             | 3,20                            | 10,7<br>7 | 2,29                             | 50,58                           |
|       | *13        | 18,75                         | 8,3                             | 1,55 | 0,98                             | 2,45                            | 2,54      | 0,79                             | 8,16                            |
|       | *14        | 16,6                          | 0,0                             | 2,50 | 1,97                             | 3,18                            | -         | -                                | -                               |
|       | *15        | 35,4                          | 1,6                             | 2,74 | 2,02                             | 3,72                            | 32,3<br>5 | 4,11                             | 254,66                          |
|       | *16        | 0,0                           | 20                              | 0,00 | 0,00                             | -                               | 0,00      | 0,00                             | -                               |
|       | *17        | 0,0                           | 8,3                             | 0,00 | 0,00                             | -                               | 0,00      | 0,00                             | -                               |

БТДД клиник кўринишлари HLA II синф генларининг юқори нисбий хавфга эга бўлган аллеларига боғлиқ ҳолда ўзгаради (6 жадвал). Бу генларнинг ассоциацияси клиник жараённинг оғир кечишига боғлиқ эканлиги аниқланди, яъни КК ва УП деформацияси, миопия, ясси оёқлик МКП, АЖХ, МК миксоматоз дегенерацияси каби клиник жараёнларда ўзгариш кўзатилади.

### 6-Жадвал

#### БТДД бор беморларда клиник кечиши ва генларнинг ассоциацияси

| Клиник белгилар ва уларнинг боғлиқлиги (%) | Генлар                            | A    | RR   | EF   | PF                | $\chi^2$ | P     |
|--|-----------------------------------|------|------|------|-------------------|----------|-------|
| НЦД кардиал тип (6,25)                     | DQA1*0301<br>DQB1*0501<br>DRB1*11 | 25,1 | 5,00 | 0,20 | 0,00              | 1,1      | 0,310 |
| НЦД+Миопия (6,25)                          | DQA1*0102<br>DQB1*02<br>DRB1*07   | 25,0 | 8,2  | 0,05 | 0,00 <sup>1</sup> | 8,2      | 0,004 |
| НЦД+Яссиоёқлик (16,70)                     | DQA1*0501<br>DQB1*02<br>DRB1*03   | 37,5 | 0,20 |      |                   | 0,4      | 0,523 |
| НЦД+КК ва УП деформацияси (22,90)          | DQA1*0301<br>DQB1*0501<br>DRB1*15 | 0,0  | 0,16 |      |                   | 4,0      | 0,045 |
| МКП I даража (37,50)                       | DQA1*0501<br>DQB1*02<br>DRB1*03   | 0,0  | 2,14 | 0,07 |                   | 0,0      | 0,992 |
| МКП II даража (10,40)                      | DQA1*0101<br>DQB1*0301<br>DRB1*13 | 12,5 | 2,14 | 0,07 | 0,00              | 0,0      | 0,992 |

### 7 – Жадвал

#### Текширилган гуруҳлар орасида энг кўп тарқалган гаплотиплар

| Гаплотиплар                       | Асосий гуруҳ (n=48) |      | Назорат гуруҳи (n=60) |      | $\chi^2$ | P     | Текширилган Гуруҳлар % нисбати |
|-----------------------------------|---------------------|------|-----------------------|------|----------|-------|--------------------------------|
|                                   | N                   | %    | n                     | %    |          |       |                                |
| DQA1*0501<br>DQB1*02<br>DRB1*03   | 17                  | 37,5 | 8                     | 13,3 | 8,52     | <0,01 | 23,1                           |
| DQA1*0301<br>DQB1*0501<br>DRB1*15 | 11                  | 22,9 | 1                     | 1,7  | 12,19    | <0,01 | 11,1                           |
| DQA1*0101<br>DQB1*0301<br>DRB1*13 | 5                   | 10,4 | 0                     | 0,0  | 6,55     | <0,05 | 4,6                            |

Текширилган беморларда кўпроқ аниқланган гаплотиплар ҳам ажратилди (7 жадвал), бунда БТДД бор бўлган беморларда DQA1\*0501 DQB1\*02 DRB1\*03 ( $\chi^2=8,52$ ;  $P<0,01$ ), DQA1\*0301 DQB1\*0501 DRB1\*15 ( $\chi^2=12,19$ ;  $P<0,01$ ), DQA1\*0101 DQB1\*0301 DRB1\*13 гаплотипларининг учрашиш частотаси назорат гуруҳидагиларга нисбатан юқори эканлиги аниқланди. Текширилганлар орасида суммар частота 23,1%, 11,1% и 4,6% ни ташкил этди.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқот натижалари, яъни DQA1\*0501 DQB1\*02 DRB1\*03, DQA1\*0301 DQB1\*0501 DRB1\*15 или DQA1\*0101 DQB1\*0301 DRB1\*13 гаплотипларини аниқлаш, БТДД ривожланиш хавфини аниқлашга имконият яратиб беради.

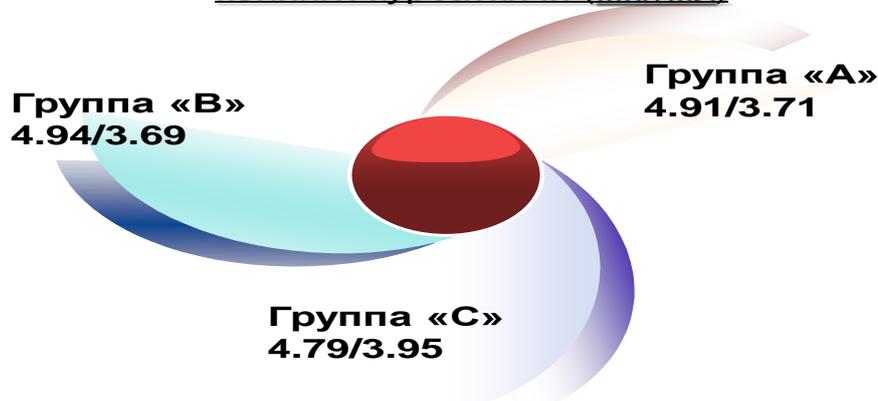
Диссертациянинг «**БТДД билан касалланган беморлар фармакологик коррекциясининг терапевтик ва профилактик аспекти**», деб номланган тўртинчи бобида БТДД бўлган беморларни даволаш натижалари келтирилган. Магний ионлари миқдорининг пасайиши ва I тип коллагени аутоантитаначалри ошиши БТДД патогенезида асосий ўринни тутишини ҳисобга олиб, магний ва ХП узок вақт қўллаш тавсия этилади. Магний ва ХП билан биргаликда қўллашнинг БТДД клиник симптомлари регрессига кўрсатаётган ижобий таъсири ХП нинг антигипоксанти, мембранани мустаҳкамловчи, цитопротектор, антиоксидант, антиаритмик ва антигипертензив хусусиятлари билан боғлиқ.

«А» гуруҳидаги беморлар қон зардобида магний миқдори нисбатан  $0,79\pm 0,018$  моль/л дан  $0,86\pm 0,010$  моль/л ( $P<0,05$ ) гача ошди. «В» гуруҳидаги беморларда ХП қўлланилиши туфайли, магний миқдори  $0,78\pm 0,008$  моль/л дан  $0,901\pm 0,007$  моль/л ( $P<0,05$ ) гача ошди. «С» гуруҳидаги беморларда юқори гуруҳлардагиларга нисбатан магний миқдори нисбатан камроқ эди. Магний ва ХП биргаликда қўлланилиши I тип коллагенга қарши аутоантителалар миқдорини пасайтирди (2-расм).

Текширувлар натижаси шуни кўрсатдики, БТДД белгилари ва DQB1 генининг \*02/\*0501 аллели, ҳамда DRB1 генининг \*15/03 аллели булган беморларда касалликнинг клиник кечиши нисбатан оғир бўлган, ҳамда даволаш вақтида яхши натижага эришилмади, бу ўз навбатида, магний воситалари ва ХП ни узок қўллашни талаб этди (6-жадвал).

Магний ва ХП қўллаш синовиал хужайраларнинг юқори малекулали гиалурон кислотасинининг актив ишлаб чиқишига олиб келади, аутоантителаларни миқдорини пасайтиради, тоғай емирилишини олдини олади.

**Беморларда I тип коллагенга қарши аутоантитаначалар миқдорининг даволашдан олдин ва кейинги курсаткичи (мкг/мл)**



**2-расм. I тип коллагенга қарши аутоантителалар миқдорини даволашдан олдин ва даволашдан кейинги кўрсаткичи.**

Бизнинг илмий ишимиз давомида БТДД ни эрта ташҳислаш ва келиб чиқиши мумкин булган асорталарини ўз вақтида олдини олиш алгоритми ишлаб чиқилган (4-расм).

## 6 - Жадвал

### HLA II синф аллеларига боғлиқ бўлган БТДД бор бўлган беморларда фармакотерапия хусусиятлари

| Клиник кўринишлар ва уларнинг биргаликда келиши (n=48) | Аллеллар                 | Даволаш-гача % | Даволашдан кейин (3 ойлик курс) % | Даволашдан кейин (6 ойлик курс) % |
|--|--------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Яссиоёқлик   | DQB1*02<br>DRB1*03       | 16,70          | 16,70                             | 15.37***                          |
| КК ва умуртқа погонаси деформацияси                    | DQB1*050<br>1<br>DRB1*15 | 22,90          | 20,53*                            | 19,81**                           |
| МК пролапси I даража                                   | DQB1*02<br>DRB1*03       | 37,50          | 37,50                             | 37,50                             |

*Изоҳ:* \* - НГ билан ишончли фарқлар (битта белги -  $P < 0,05$ , учта белги -  $P < 0,001$ )

Шундай қилиб, магний препаратларини қўллаш, айниқса ХП комплексида, БТДД даволаш самарали бўлиб ҳисобланади. Чунки, ХП ва магний ионлари асосида фибробластларда коллаген ва эластин синтези ошиши бириктирувчи тўқима сифатини оширишга олиб келади.

## ХУЛОСА

«Бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазиясининг ривожланиши, кечиши ва эрта ташҳислашида фенотипик, генетик маркёрларнинг аҳамияти» мавзусидаги тиббиёт фанлари буйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида кўйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. БТДД мавжуд беморларда клиник симптомларнинг учрашиш кўп ҳолларда бириктирувчи тўқима дисплазияси ташқи фенларнинг: бўғимлар гипермобиллиги (100%), умуртқа погонасининг (41,9%) ҳамда кўкрак қафаси (40,9%) шакли ўзгариши, терининг турли даражада чўзилувчанлиги (45,7%), ривожланиш кичик аномалиялари (59%), яссиоёқлик (50,5%) ва ички фенлардан: миопия 39%, юрак аномалиялари 61%, қўшилиб келиш сони ва учраш даражасига боғлиқлиги аниқланган. ЭКГ ва ЭхоКГ ўзгаришлар 80 фоиз беморларда кузатилиб, улар уриш ҳажмининг ортиши билан намоён бўлиши исботланган.

2. БТДД бор беморларда DQA1, DQB1 ва DRB1 генлар позитив ассоциацияси кузатилди. Айниқса бу ҳолат бир неча клиник белгиларнинг биргаликда келган беморларда яққол намоён булди.

3. БТДД ривожланишида башорат қилувчи аллел генлар: DQA1\*0101, \*0102, \*0501; DQB1 \*0201, \*0501, \*0602; DRB1 \*03, \*10, \*10, \*11, \*14, \*15, ҳимоя қилувчи эса, DRB1 \*16, \*17 аллел генлардан иборат эканлиги аниқланди.

4. Бириктирувчи тўқима дисплазияси мавжуд беморларда магний миқдорининг камайиши, I тип коллагенга қарши аутоантителалар миқдорининг ошиши кузатилди.

5. Олинган натижалар асосида БТДД бўлган ёш одамларда ва ўсмирларда эрта ташҳислаш муолажаларини ўтказиб, ўз вақтида диспансер назоратига олинади.

6. БТДДни даволаш ва профилактика учун “магний” ва “ХП” дори воситаларини қўллаш мақсадга мувофиқдир. Бу дорилар ҳамкорликда қўлланилганда организмда магний захирасини тиклайди ҳамда экстрацеллюляр матрикс парчаланишини секинлаштиради.



4-расм. Эрта ташҳислаш ва даволаш алгоритми

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

---

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**БАБАМУРАДОВА ЗАРРИНА БАХТИЯРОВНА**

**ЗНАЧЕНИЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ, ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ НА  
РАЗВИТИЕ, ТЕЧЕНИЕ И РАННЮЮ ДИАГНОСТИКУ  
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ  
ТКАНИ**

**14.00.05 – Внутренние болезни**

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

**ТАШКЕНТ – 2020**



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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** На сегодняшний день в мире, наблюдается повышенный интерес к проблеме недифференцированной дисплазии соединительной ткани, это связано как с огромной медицинской и социальной значимостью, так и недостаточными знаниями врачей практического здравоохранения о недифференцированной дисплазии соединительной ткани как фонового состояния различных заболеваний. Исследования последних десятилетий указывают на увеличение больных, с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани, частота которых колеблется от 26 до 80%. Выявлено, что основой формирования недифференцированной дисплазии соединительной ткани являются генетические поломки синтеза или диссимиляция внеклеточного матрикса мультифакторного характера. Данная патология является междисциплинарной проблемой, объединяет интересы узких специалистов и клинических генетиков.

В мире среди молодых, с целью повышения эффективности ранней диагностики, лечения и профилактики возможных осложнений недифференцированной дисплазии соединительной ткани были проведены многочисленные научные исследования, в том числе обоснование формирования и течения данного заболевания; усовершенствование системы ранней диагностики; оценка состояния коллагенообразования; разработка современных методов лечения и профилактики возможных осложнений в свете современных требований (Berman J.R. 2018)<sup>1</sup>. По данным исследователей института Вейцмана имеется около 20 осложнений, которые возникают на фоне НДСТ (Weizmann Institute of Science, 2018).

В нашей стране с целью повышения качества медицинской помощи населению за годы независимости была реализована программа преобразования системы здравоохранения и внедрено широкомасштабное использование новейших методов диагностики. Так, эффективное медицинское обслуживание детей и подростков обеспечило своевременное выявление, раннюю диагностику, лечение и профилактику возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (Аляви А.Л., Шодикулова Г.З., 2017)<sup>2</sup>. По данным Министерства здравоохранения рождаемость детей с врожденными пороками уменьшилось 1,3 раза, и детская смертность в 3,1 раз<sup>3</sup>. Вместе с тем, на сегодняшний день отсутствует диагностический алгоритм, который включил бы в себя наиболее информативные методы исследования и определял бы порядок

---

<sup>1</sup> Berman JR. Undifferentiated Connective Tissue Disease - In-Depth Overview. *Hospital for Special Surgery*. July 5, 2017;

<sup>2</sup> Аляви А.Л., Шодикулова Г.З. Состояние ангиогенных и антиангиогенных факторов при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2015– № 3 – С. 43-45

<sup>3</sup> Отчет министерство здравоохранение за 2015 год

взаимодействия и очередности работы врачей различных специальностей при НДСТ.

Детальный поиск маркеров, проведенный в ходе последних исследований, имеет тесную связь с генами, обуславливающими развитие данного заболевания, что в свою очередь можно широко применить в практических целях здравоохранения. Вместе с тем, изучение генетических маркеров содействует созданию обоснованной базы для дифференцированной клинической тактики в разных группах пациентов с НДСТ.

Данное диссертационное исследование, в определенной степени, способствует реализации задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП за № 4947 «О стратегии действия развития Республики Узбекистан», от 7 декабря 2018 года УП за № 5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»<sup>4</sup>, от 20 июня 2017 года ПП за № 3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», от 7 сентября 2019 года №ПП-4440 «О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями» а также задач обозначенных в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования с приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационная работа выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** В последние годы в мире отмечается тенденция к увеличению частоты распространенности врожденной слабости соединительной ткани среди молодых. Изучение механизмов развития и формирования нарушений соединительной ткани является приоритетным направлением в ряде научных исследовательских центрах мира. В последние годы растущий интерес был сосредоточен на тяжелом участии органов, таких как легочная артериальная гипертензия и интерстициальное заболевание легких, которое может нарастать в течение длительного последующего периода на фоне НДСТ и все еще может существенно влиять на прогноз заболевания (Tani S., Carli L., Vagnani S., Talarico R. 2014; Goldstein B. 2018).

Зачастую нарушения функции и строения соединительной ткани, могут привести к значительной патологии в жизненно важных органах, что приводит к сочетанной полиорганной патологии у пациента (Бахтина Г.Г. и соав. 2007). Установлено, что НДСТ тесно связано с нарушением функции иммунной системы, которое определяет разнообразие генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) (Гладких Н.Н., и соав. 2007). В исследованиях было доказано, что в системе HLA аллельный полиморфизм генов, способствует

---

<sup>4</sup> Указы Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП за № 4947 «О стратегии действия развития Республики Узбекистан», от 7 декабря 2018 года УП за № 5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»

механизму развития «естественного отбора», который способствует развитию генетической предрасположенности или устойчивости к заболеваниям мультифакторного характера (Трубушкина Я.М. 2007).

Своевременное выявление носителей заболеваний среди родителей, выявлении больных детей и выработке рекомендаций по их лечению являются задачами медицинской генетики. Большую роль в профилактике генетически обусловленных заболеваний играют генетико-медицинские консультации и перинатальная диагностика (то есть выявление заболеваний на ранних стадиях развития организма), которое, к сожалению, мало обеспечено в нашем регионе по данной патологии. В настоящее время в мировом масштабе с целью дальнейшего определения генетических маркеров НДСТ и создания эффективного алгоритма диагностики и лечения ведутся научно-исследовательские работы по ряду приоритетных направлений, в том числе: определение диагностических критериев НДСТ, разработка эффективных методов лечения осложнений НДСТ, усовершенствование программы порядка взаимодействия и очередности работы врачей различных специальностей при НДСТ, применение определения уровня аутоантител к коллагену типа I, показателей генетических маркёров в мониторинг диагностики и прогнозирования заболевания, на их основе разработать метод ранней диагностики НДСТ и патогенетически обоснованные методы лечения с целью профилактики развития осложнений (Шодикулова Г.З., 2017).

Таким образом, частота наблюдения антигенов гистосовместимости при различной патологии изучена достаточно, но определение взаимосвязи между антигеном гистосовместимости и НДСТ проведено не было. Все выше перечисленные факторы явились обоснованием для проведения данного исследования.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского института «Разработка новых методов диагностики, лечения и профилактики с учетом региональных особенностей охраны здоровья матери и ребенка» (2017-2019гг).

**Цель исследования** заключается в оценке фенотипических и генетических маркеров недифференцированной дисплазии соединительной ткани для усовершенствования ранней диагностики, оценки течения и профилактики возможных осложнений.

**Задачи исследования:**

оценить особенности клинико-функциональных, эхокардиографических, гемодинамических нарушений у больных с НДСТ в зависимости от фенотипических маркеров;

определить особенности распределения аллелей генов DQA1, DQB1, DRB1 II класса HLA генотипирования у лиц с НДСТ;

доказать взаимосвязь изучаемых гено-фенотипических маркеров с особенностями клинического течения НДСТ;

оценить уровень аутоантител к коллагену типа I в зависимости от фенотипических и генетических маркеров в сыворотке крови больных;

на основе анализа клинических и генотипических проявлений разработать метод ранней диагностики, лечения и профилактики возможных осложнений.

**Объектом исследования** явились 105 пациентов, обследованных на базе Самаркандского городского медицинского объединения и клиники № 1 Самаркандского государственного медицинского института в период с 2017 по 2019 годы, (47 мужского и 58 женского пола) с признаками НДСТ и 20 практически здоровых добровольцев сопоставимого возраста и пола.

**Предметом исследования** явился анализ результатов клинического и инструментального (ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ) комплексного обследования больных, сыворотка крови (венозная кровь пациентов и практически здоровых лиц) на HLA генотипирование аллелей генов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и аутоантител к коллагену типа I.

**Методы исследования.** Исследования проведены с использованием клинических, биохимических, иммуноферментных, спектрофлуориметрических, молекулярно-генетических, клинико-функциональных, инструментальных и статистических методов.

**Научная новизна исследования заключается в следующем:**

Обширными целенаправленными исследованиями обоснована взаимосвязь полиморфизма генов HLA II класса с фенотипическими данными недифференцированной дисплазии соединительной ткани;

Больным с недифференцированной дисплазией соединительной ткани дана оценка прямой корреляционной связи между нарушением обмена коллагена, течением заболевания и уровнем аутоантител к коллагену I типа;

При встречаемости гаплотипов DQA1\*0501 DQB1\*02 DRB1\*03, DRB1\*13, DRB1\*15 у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани доказан высокий риск развития заболевания;

Доказана высокая эффективность метода лечения, путем включения в комплексную терапию хондропротекторов у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани;

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

На основании проведенных исследований обоснованно концепция важности выявления молекулярно – генетической предрасположенности у больных с НДСТ и целесообразности включения в комплексе лечебных мероприятий этим больным препаратов Mg и хондропротекторов;

На основании полученных результатов создан алгоритм прогнозирования и дифференциальной диагностики НДСТ с внедрением в практику диагностики и лечения больных НДСТ;

Было показано, что определение прогностических показателей коллагена и их связи с фенотипическими данными имеет важное значение для повышения

эффективности лечения и ранней диагностики, а также для улучшения качества жизни и трудоспособности за счет предотвращения возможных осложнений;

Раннее выявление НДСТ, а также изучение механизмов их развития у подростков, лиц молодого возраста и их близких родственников позволило проводить диспансерный учет, лечение и профилактику осложнений.

**Достоверность результатов исследований** объясняется правильностью теоретического подхода, использованного в научной работе, апробированными современными, дополнительными клинико-инструментальными, лабораторными, молекулярно-генетическими методами и достаточным количеством пациентов, точностью статистических результатов и статистической обработки. Он определяется путем сопоставления данных, полученных с зарубежными и отечественными исследованиями, обоснования выводов и подтверждения их достоверности.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость работы заключается в обосновании концепции имеющих представлений о механизмах развития, течения и прогнозирования НДСТ; определение полиморфизма генов HLA II класса и их взаимосвязь фенотипическими данными недифференцированной дисплазии соединительной ткани; также имеет важное значение оценки состояния нарушения обмена коллагена в зависимости от уровня аутоантител к коллагену типа I в организме больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Практическая значимость результатов исследования характеризуется тем, что выполнение практических рекомендаций, основанных на зафиксированных результатах, приводит к более медленному прогрессированию заболевания при ранней диагностике и лечении пациентов. Эти результаты объясняются тем, что лечение пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, а также уменьшение возможных осложнений улучшает качество жизни и трудоспособность пациентов.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по изучению фенотипических и генетических маркеров НДСТ:

Утверждена методическая рекомендация «Алгоритм ранней диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани» (Заключение Министерством здравоохранения от 2019 года 28 октября №8н-д/243). Данная методическая рекомендация позволила оптимизировать раннюю диагностику осложнений и прогноз течения НДСТ.

Научные результаты по оптимизации эффективности лечебных мероприятий, основанные на изучении ассоциации полиморфизма генов HLA класса II и уровня аутоантител к коллагену I типа для ранней диагностики и профилактики осложнений у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани были внедрены в практическое здравоохранение, в частности терапевтических отделениях 1 - клиники Самаркандского государственного медицинского института и Самаркандском городском медицинском объединении (Заключение Министерством здравоохранения от

2020 года 29 июня №8н-з/65). Внедрение полученных результатов в практику позволило оптимизировать раннюю диагностику, прогнозировать течение заболевания, и провести своевременную профилактику возможных осложнений, добиться улучшения качества жизни больных и повышения эффективности проводимых лечебных мероприятий.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования доложены и обсуждены на 8 международных и на 9 республиканских научно-практических конференциях с международным участием.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, в том числе 6 журнальных статей из них 3 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырёх глав собственных исследований, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 96 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Обзор литературы. Фенотипические и генотипические особенности недифференцированной дисплазии соединительной ткани»** представлен анализ литературы: современные данные о классификации и диагностике, клинико-патогенетические аспекты НДСТ. Проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные изучению факторов и основных звеньев нарушения иммунной системы на основании фенотипических и генетических маркёров у лиц с НДСТ. На основании данных литературы по изучаемой проблеме определен ряд вопросов, требующих детального изучения, обоснована актуальность работы и необходимость дальнейшего изучения выбранной темы.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы исследования»** приводятся сведения, включающие общую характеристику клинического материала, лабораторных и инструментальных методов исследования. В основу диссертационной работы положены клинические исследования 105 пациентов (47 мужского и 58 женского пола), находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в Самаркандском городском медицинском объединении и 1 – клиники Самаркандского Государственного медицинского института за

период 2017-2019 гг., а также 20 практически здоровых добровольцев сопоставимого возраста.

Распределение больных с учетом пола и возраста представлено в таблице 1. Как видно из представленного материала, распределение мужчин и женщин было приблизительно одинаковым, отмечалось лишь незначительное преобладание лиц женского пола. В основном, заболевание было характерно для возрастной группы 19-23 лет (74,1%). Но были проанализированы некоторые отличительные особенности, которые были связаны с различными сроками перехода девушек и юношей из пубертатного и юного периодов в молодой возраст, а также зрелостью гормонального фона.

**Таблица 1**

**Распределение больных НДСТ по возрасту и полу**

| Возраст, лет | Женщины |      | Мужчины |      | $\chi^2$ | P     |
|--------------|---------|------|---------|------|----------|-------|
|              | абс.    | %    | абс.    | %    |          |       |
| До 18        | 5       | 8,6  | 6       | 12,8 | 0,48     | >0,05 |
| 19-23        | 43      | 74,1 | 34      | 72,3 | 0,04     | >0,05 |
| Свыше 24     | 10      | 17,2 | 7       | 14,9 | 0,11     | >0,05 |
| Итого        | 58      | 55,2 | 47      | 44,8 | 2,30     | >0,05 |

Критерии степени выраженности НДСТ включают совокупность баллов, определяемых на основании диагностической значимости отдельных фенотипических и висцеральных признаков. Для подтверждения НДСТ мы использовали - 6-8 и больше признаков ДСТ; поражение не менее 2-3 внутренних органов; лабораторного подтверждения нарушения обмена соединительной ткани (повышение уровня экскреции оксипролина, снижение уровня магния, повышение титра антител к коллагену I типа, показатели HLA II класса). Диагноз МАС, ПМК, устанавливали на основании клинико-лабораторных и инструментальных исследований на основании рекомендаций Ю. М. Белозерова и др.

Проводилось измерение роста, массы тела, окружности грудной клетки, эпигастрального угла, размаха рук, длины верхнего сегмента тела, кисти, стопы, пальцев кисти, высоты свода стопы, осмотр области спины (с целью выявления сколиотической деформации, гиперлордоза поясничного и гиперкифоза грудного отделов позвоночника, крыловидных лопаток), а также тест Beighton (для выявления гипермобильности суставов). Для диагностики продольного плоскостопия проводили вычисление подометрического индекса (ПИ) =  $(h \times 100): L$  методом Фридлянда.

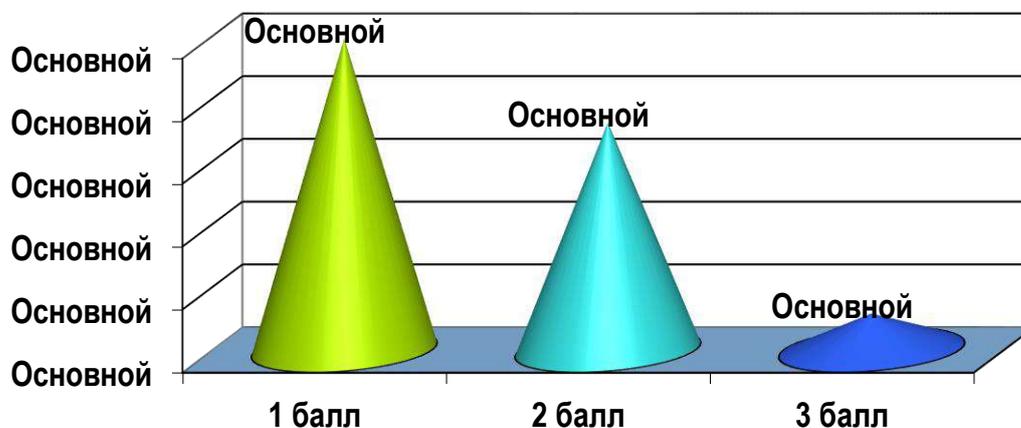
По плану лечения больные были подразделены на подгруппы: «А» - 16 пациентов, которым в течение 3 месяцев назначили курс терапии с профилактической и лечебной целью традиционное лечение + препараты содержащие магний в суточной дозе 3 г (по 2 таб 3 раза в день; «В» - 16 пациентов, получавшие лечение традиционное лечение + препараты магния + хондропротекторы (глюкозамина сульфата натрия хлорид в суточной дозе 750 мг

в течение 2 месяцев ежедневно утром 1 раз, с последующим интервалом через 2 месяца), «С» - 16 пациентов, которым применяли традиционное лечение в виде метаболитов и витаминов в течении 10 дней;

ЭКГ проводили по общепринятой методике на аппарате Mindray VeneHeart R3 (Китай). Параметры центральной гемодинамики оценивали с помощью ЭхоКГ Aloka. Биохимические исследования были проведены в центральной лаборатории ГМО города Самарканд и 1-клинике СамМИ, генетическое исследование проводилось в лаборатории «Hayat technology» в режиме «Real Time». У всех обследованных утром натощак из локтевой вены брали кровь для выделения сыворотки, в которой определяли: ионы  $Mg^{+2}$  (в ммоль/л), концентрацию аутоантител к коллагену I типа, выделяли ДНК генотипирования аллелей DQA1, DQB1, DRB1. Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке с помощью пакета прикладных программ «Excel, StatisticaforWindows 6.0». Обработанный материал работы иллюстрирован в виде таблиц, график и диаграмм.

Третья глава диссертации «**Ассоциация фенотипических признаков и генетических маркёров недифференцированной дисплазии соединительной ткани**» посвящена изучению иммуногенетических факторов, клиническим проявлениям и их сочетанию с фенотипическими признаками НДСТ. Для объективной оценки генерализованной гипермобильности суставов (ГС) использовали критерии Бейтона (P. Beighton). Среди исследованных больных, больше всего выявляли 4 и 6 балла: 4 балла – у 25 (23,8%), 6 балла – у 27 (25,7%), 8 – балла у 7 (6,67%) больных соответственно. Для выявления плоскостопия у больных применяли метод Фридлянда, где подометрический индекс у больных в среднем состояло из 28,87 %. Кроме плоскостопия у больных так же отмечались различные деформации позвоночника: из них, сколиоз 1 степени у 21 (20%), 2 степени – 21 (20%); кифосколиоз 1 степени – 15 (14,29%), 2 степени – 5 (4,8%); гиперлордоз – 8 (7,6%), деформация грудной клетки: ВДГК 1 степени встречалось у 20 (19%), 2 степень – 10 (9,52%) обследованных лиц с НДСТ.

Кожные проявления НДСТ у пациентов в виде различной степени выраженности растяжимости кожи отмечены у 48 (45,7%) больных (рис. 1).



**Рис.1. Частота растяжимости кожи различной степени у пациентов с НДСТ**

У пациентов растяжимость кожи в основном выявляли 1 и 2 балла у 26 (24,8%) и 19 (18,1%) обследованных, 3 балла встречались у 3 (2,86%) соответственно. Гипотония мышц была отмечена у 28 (26,7%) больных.

Еще одним внешним феном у пациентов с НДСТ являются малые аномалии развития, которые проявляются большими торчащими ушами и приросшей мочкой уха. Эти признаки нами выявлены у 42 (40%) и 20 (19%) больных. Частота сочетания 6 внешних фенов выявлено у 18 (17,1%), 5-и – у 21 (20,0%), 4-х – у 29 (27,6%), 3-х – у 18 (17,1%), 2-х – у 15 (14,3%) обследованных, а у 4 (3,8%) больных были выявлены по одному феному. Анализ внутренних фенов у пациентов с НДСТ показал, что глазные проявления характеризуются развитием миопии различной степени у 39% пациентов. Наличием сопутствующих заболеваний в виде хронического бронхита было выявлено у 14 (13,1%) больных, пиелонефрита у 3 (2,9%), нефроптоза обеих почек 1-й и 2-й степени у 20 (19,1%), дискинезии желчевыводящих путей 36 (34,3%), вегетососудистой дистонии 61 (58,1%) соответственно. Особенности электрокардиографических и гемодинамических нарушений зависело от поражения сердечно-сосудистой системы. У обследованных выявляли ПМК 1-й степени регургитации диагностированы у 41 (39,0%), с ПМК 2-й степени – у 14,3%, АРХ – 4,8%, МАС – 2,9%.

Важной особенностью прогрессирования дисплазии соединительной ткани, являются структурные перестройки элементов соединительной ткани, экстрацеллюлярного матрикса, волокон коллагена и эластина. В связи с этим нами были также исследованы уровень магния, оксипролина, титров аутоантител к коллагену I типа в сыворотке крови больных с НДСТ. Проведенные в этом плане исследования показали тенденцию к снижению уровня магния, значимое снижение содержания магния мы выявили у пациентов с сопутствующими заболеваниями, в частности в сочетании ССЗ. На фоне снижения ионов  $Mg^{+2}$  в крови отмечается повышение активности протеолитических ферментов, в частности достоверное повышение экскреции суммарного оксипролина у пациентов с НДСТ на 24,3% (таблица 2).

**Таблица 2**

**Содержание ионов  $Mg^{+2}$ , титров аутоантител к коллагену I типа в сыворотке крови и экскреция оксипролина у больных с НДСТ,  $M \pm m$**

| Исследуемые Показатели         | Контрольная, n=30 | Пациенты с НДСТ |
|--------------------------------|-------------------|-----------------|
| $Mg^{+2}$ , моль/л             | 0,912±0,022       | 0,81±0,038*     |
| Титр Ауто АТКол I типу         | 3,2±0,398         | 4.88±0,095***   |
| Суммарный оксипролин, мкмоль/л | 21,79±0,55        | 27.2±0,63***    |

*Примечание:* \* - различия относительно данных контрольной группы значимы один знак -  $P < 0,05$ , три знака -  $P < 0,001$

Для изучения титров аутоантител к коллагену I типа в зависимости от фенотипических признаков НДСТ, мы распределили клинические признаки на несколько групп, в зависимости от изменения уровня аутоантител. Установлено высокая концентрация титров аутоантител к коллагену I типа ( $5,08 \pm 0,56$  мкг/мл) ( $P < 0,01$ ) у тех больных ( $n=17$ ), которые имели сложные клинические проявления НДСТ, в частности сочетание нарушений ОДА, выраженная гипермобильность суставов (имеющие более 6 баллов) и МАС (ПМК I, II степени+АРХ) по сравнению с контрольной группой (таблица 3).

**Таблица 3**

**Показатели уровня титров аутоантител при нарушениях опорно-двигательного аппарата**

| Группы фенотипических признаков (n=48)                         | Уровень титров аутоантител к коллагену I типа (мкг/мл) |
|--|--|
| Уровень ААТ к коллагену I типа с нарушением ОДА (n=12)         | $4,35 \pm 0,73$  |
| Уровень ААТ к коллагену I типа с нарушением ОДА+ГС (n=11)      | $4,84 \pm 0,81$  |
| Уровень ААТ к коллагену I типа с признаками МАС (n=8)          | $4,60 \pm 0,59^*$                                      |
| Уровень ААТ к коллагену I типа с признаками ОДА+ГС +МАС (n=17) | $5,08 \pm 0,56^{**}$                                   |
| Контроль (n=30)  | $3,2 \pm 0,398$  |

*Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы, один знак -  $P < 0,05$ , два знака -  $P < 0,01$*

Генетическую предрасположенность и устойчивость организма к дисфункции иммунной системы определяется разнообразием генов главного комплекса гистосовместимости (HLA). Следует отметить, что для НДСТ отмечена значительная взаимосвязь с дисфункцией иммунной системы. Проведен анализ частоты встречаемости HLA фенотипов II класса у выборки больных с НДСТ и контрольной группы. Установлено что, среди больных с НДСТ отмечается статистически достоверное повышение частоты встречаемости гена HLA II класса (таблица 4-5).

Таким образом, проведенное исследование позволило установить как предрасполагающие к развитию НДСТ аллели генов: DQA1\*0101, \*0102, \*0501; DQB1 \*0201, \*0501, \*0602; DRB1 \*03, \*10, \*10, \*11, \*14, \*15, так и протективные к развитию НДСТ аллели генов: DRB1 \*16, \*17.

Установлено что, среди больных с НДСТ отмечается ассоциации клинических проявлений с более высокими значениями относительного риска гена HLA II класса (таблица 6). Исследования показали, что ассоциации этих генов выявлялось чаще всего у больных с деформацией ГК и позвоночника, миопией, плоскостопием, ПМК, АРХ, миксоматозной дегенерацией МК.

Таблица 4

**Встречаемость аллельных вариантов HLA фенотипов II класса у лиц с  
НДСТ**

| Ген  | Аллель | Частота (%)            |                 | $\chi^2$ | P      |
|------|--------|------------------------|-----------------|----------|--------|
|      |        | Пациенты с НДСТ (n=48) | Контроль (n=60) |          |        |
| DQA1 | *0101  | 33,3                   | 16,7            | 4,05     | <0,05  |
|      | *0102  | 31                     | 8,3             | 9,28     | <0,01  |
|      | *0103  | 8,3                    | 3,3             | 1,27     | >0,05  |
|      | *0201  | 16,6                   | 16,7            | 0,00     | >0,05  |
|      | *0301  | 27                     | 20              | 0,75     | >0,05  |
|      | *0401  | 2,0                    | 1,6             | 0,03     | >0,05  |
|      | *0501  | 89,5                   | 23,3            | 46,96    | <0,001 |
|      | *0601  | 0                      | 0               |          |        |
| DQB1 | *0201  | 72,9                   | 13,3            | 39,51    | <0,001 |
|      | *0301  | 27                     | 20              | 0,75     | >0,05  |
|      | *0302  | 18,7                   | 8,3             | 2,56     | >0,05  |
|      | *0303  | 12,5                   | 10              | 0,17     | >0,05  |
|      | *0304  | 0,0                    | 3,3             | 1,63     | >0,05  |
|      | *0305  | 0                      | 0               |          |        |
|      | *0401  | 6,25                   | 1,6             | 1,57     | >0,05  |
|      | *0501  | 29,1                   | 10              | 6,49     | <0,01  |
|      | *0502  | 8,3                    | 8,3             | 0,00     | >0,05  |
|      | *0503  | 4,16                   | 6,6             | 0,32     | >0,05  |
|      | *0601  | 10,4                   | 6,6             | 0,49     | >0,05  |
|      | *0602  | 18,7                   | 6,6             | 3,68     | <0,05  |
| DRB1 | *01    | 4.16                   | 10              | 1,32     | >0,05  |
|      | *02    | 0.0                    | 1.6             | 0,81     | >0,05  |
|      | *03    | 58.3                   | 0.0             | 47,25    | <0,001 |
|      | *04    | 16.6                   | 18.3            | 0,05     | >0,05  |
|      | *07    | 22.9                   | 16.6            | 0,67     | >0,05  |
|      | *08    | 4.16                   | 1.6             | 0,62     | >0,05  |
|      | *09    | 4.16                   | 0.0             | 2,55     | >0,05  |
|      | *10    | 10.4                   | 1.6             | 3,89     | <0,05  |
|      | *11    | 27.0                   | 3.3             | 12,58    | <0,001 |
|      | *13    | 18.75                  | 8.3             | 2,56     | >0,05  |
|      | *14    | 16.6                   | 0.0             | 10,80    | <0,001 |
|      | *15    | 35.4                   | 1.6             | 21,87    | <0,001 |
|      | *16    | 0.0                    | 20              | 10,80    | <0,001 |
|      | *17    | 0.0                    | 8.3             | 4,19     | <0,05  |

Примечание: Критерий  $\chi^2$  рассчитывался при 95% CI

Таблица 5

Анализ относительного риска (RR, CI 95%) и отношения шансов (OR, CI 95%) различных аллелей генов HLA II класса у обследованных

| Ген  | Аллель | Частота (%)       |                   | RR   | Нижн. гр. 95% CI | Верхн. гр. 95% CI | OR    | Нижн. гр. 95% CI | Верхн. гр. 95% CI |
|------|--------|-------------------|-------------------|------|------------------|-------------------|-------|------------------|-------------------|
|      |        | Основ. гр. (n=48) | Контр. гр. (n=60) |      |                  |                   |       |                  |                   |
| DQA1 | *0101  | 33,3              | 16,7              | 1,58 | 1,05             | 2,37              | 2,50  | 1,01             | 6,19              |
|      | *0102  | 31                | 8,3               | 2,00 | 1,38             | 2,90              | 5,00  | 1,66             | 15,03             |
|      | *0103  | 8,3               | 3,3               | 1,55 | 0,84             | 2,84              | 2,64  | 0,46             | 15,05             |
|      | *0201  | 16,6              | 16,7              | 1,00 | 0,57             | 1,76              | 1,00  | 0,36             | 2,77              |
|      | *0301  | 27                | 20                | 1,23 | 0,78             | 1,94              | 1,49  | 0,61             | 3,65              |
|      | *0401  | 2,0               | 1,6               | 1,13 | 0,28             | 4,58              | 1,26  | 0,08             | 20,61             |
|      | *0501  | 89,5              | 23,3              | 7,69 | 3,30             | 17,92             | 28,26 | 9,38             | 85,10             |
|      | *0601  | 0                 | 0                 | -    | -                | -                 | -     | -                | -                 |
| DQB1 | *0201  | 72,9              | 13,3              | 4,07 | 2,45             | 6,76              | 17,50 | 6,57             | 46,60             |
|      | *0301  | 27                | 20                | 1,23 | 0,78             | 1,94              | 1,49  | 0,61             | 3,65              |
|      | *0302  | 18,7              | 8,3               | 1,55 | 0,98             | 2,45              | 2,54  | 0,79             | 8,16              |
|      | *0303  | 12,5              | 10                | 1,14 | 0,62             | 2,10              | 1,29  | 0,39             | 4,27              |
|      | *0304  | 0,0               | 3,3               | 0,00 | 0,00             | -                 | 0,00  | 0,00             | -                 |
|      | *0305  | 0                 | 0                 | -    | -                | -                 | -     | -                | -                 |
|      | *0401  | 6,25              | 1,6               | 1,73 | 0,95             | 3,18              | 3,93  | 0,40             | 39,08             |
|      | *0501  | 29,1              | 10                | 1,81 | 1,23             | 2,67              | 3,71  | 1,30             | 10,57             |
|      | *0502  | 8,3               | 8,3               | 1,00 | 0,47             | 2,15              | 1,00  | 0,25             | 3,95              |
|      | *0503  | 4,16              | 6,6               | 0,74 | 0,23             | 2,34              | 0,61  | 0,11             | 3,47              |
|      | *0601  | 10,4              | 6,6               | 1,28 | 0,68             | 2,39              | 1,63  | 0,41             | 6,43              |
|      | *0602  | 18,7              | 6,6               | 1,69 | 1,09             | 2,61              | 3,23  | 0,93             | 11,24             |
| DRB1 | *01    | 4,16              | 10,0              | 0,54 | 0,16             | 1,84              | 0,39  | 0,08             | 2,03              |
|      | *02    | 0,0               | 1,6               | 0,00 | 0,00             | -                 | 0,00  | 0,00             | -                 |
|      | *03    | 58,3              | 0,0               | 4,00 | 2,74             | 5,85              | -     | -                | -                 |
|      | *04    | 16,6              | 18,3              | 0,94 | 0,53             | 1,67              | 0,89  | 0,33             | 2,43              |
|      | *07    | 22,9              | 16,6              | 1,23 | 0,77             | 1,98              | 1,49  | 0,57             | 3,87              |
|      | *08    | 4,16              | 1,6               | 1,52 | 0,66             | 3,49              | 2,57  | 0,23             | 29,18             |
|      | *09    | 4,16              | 0,0               | 2,30 | 1,85             | 2,86              | -     | -                | -                 |
|      | *10    | 10,4              | 1,6               | 1,98 | 1,29             | 3,02              | 6,86  | 0,77             | 60,86             |
|      | *11    | 27,0              | 3,3               | 2,30 | 1,66             | 3,20              | 10,77 | 2,29             | 50,58             |
|      | *13    | 18,75             | 8,3               | 1,55 | 0,98             | 2,45              | 2,54  | 0,79             | 8,16              |
|      | *14    | 16,6              | 0,0               | 2,50 | 1,97             | 3,18              | -     | -                | -                 |
|      | *15    | 35,4              | 1,6               | 2,74 | 2,02             | 3,72              | 32,35 | 4,11             | 254,66            |
|      | *16    | 0,0               | 20                | 0,00 | 0,00             | -                 | 0,00  | 0,00             | -                 |
|      | *17    | 0,0               | 8,3               | 0,00 | 0,00             | -                 | 0,00  | 0,00             | -                 |

У обследованных были выделены наиболее выявленные гаплотипы (таблица 7), при этом у пациентов с НДСТ отмечалось достоверное повышение частоты встречаемости гаплотипов DQA1\*0501 DQB1\*02 DRB1\*03 ( $\chi^2=8,52$ ;  $P<0,01$ ), DQA1\*0301 DQB1\*0501 DRB1\*15 ( $\chi^2=12,19$ ;  $P<0,01$ ), DQA1\*0101 DQB1\*0301 DRB1\*13 в сравнении с контрольной

группой, суммарная частота в исследуемой популяции составила 23,1%, 11,1% и 4,6% соответственно.

**Таблица 6**  
**Ассоциация генов с клиническим течением у больных с НДСТ**

| Клинические<br>Признаки и их<br>сочетания (%)                 | Аллели<br>Генов                   | A    | RR   | EF   | PF                | $\chi^2$ | P     |
|---|-----------------------------------|------|------|------|-------------------|----------|-------|
| НЦД по кардиальному<br>типу<br>(6,25)                         | DQA1*0301<br>DQB1*0501<br>DRB1*11 | 25,1 | 5,00 | 0,20 | 0,00              | 1,1      | 0,310 |
| НЦД+Миопия<br>(6,25)  | DQA1*0102<br>DQB1*02<br>DRB1*07   | 25,0 | 8,2  | 0,05 | 0,00 <sup>1</sup> | 8,2      | 0,004 |
| НЦД+Плоскостопие<br>(16,70)                                   | DQA1*0501<br>DQB1*02<br>DRB1*03   | 37,5 | 0,20 |      |                   | 0,4      | 0,523 |
| НЦД+деформация<br>Грудной клетки и<br>позвоночника<br>(22,90) | DQA1*0301<br>DQB1*0501<br>DRB1*15 | 0,0  | 0,16 |      |                   | 4,0      | 0,045 |
| ПМК I степени (37,50)   | DQA1*0501<br>DQB1*02<br>DRB1*03   | 0,0  | 2,14 | 0,07 |                   | 0,0      | 0,992 |
| ПМК II степени (10,40)  | DQA1*0101<br>DQB1*0301<br>DRB1*13 | 12,5 | 2,14 | 0,07 | 0,00              | 0,0      | 0,992 |

**Таблица 7**  
**Наиболее распространенные гаплотипы среди исследованных  
группах**

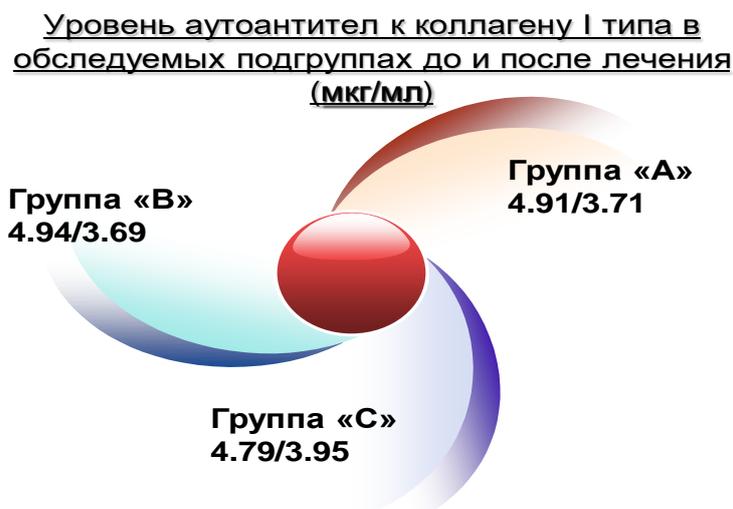
| Гаплотипы                         | Основ. гр.<br>(n=48) |      | Контроль<br>(n=60) |      | $\chi^2$ | P     | % в<br>иссл.<br>попул. |
|-----------------------------------|----------------------|------|--------------------|------|----------|-------|------------------------|
|                                   | n                    | %    | n                  | %    |          |       |                        |
| DQA1*0501<br>DQB1*02<br>DRB1*03   | 17                   | 37,5 | 8                  | 13,3 | 8,52     | <0,01 | 23,1                   |
| DQA1*0301<br>DQB1*0501<br>DRB1*15 | 11                   | 22,9 | 1                  | 1,7  | 12,19    | <0,01 | 11,1                   |
| DQA1*0101<br>DQB1*0301<br>DRB1*13 | 5                    | 10,4 | 0                  | 0,0  | 6,55     | <0,05 | 4,6                    |

Таким образом, проведенный анализ позволяет сделать заключение, что обнаружение гаплотипов DQA1\*0501 DQB1\*02 DRB1\*03, DQA1\*0301 DQB1\*0501 DRB1\*15 или DQA1\*0101 DQB1\*0301 DRB1\*13 свидетельствует о риске развития НДСТ.

В четвертой главе «Терапевтические и профилактические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани» представлены результаты лечения больных с НДСТ. Учитывая патогенетическую роль снижения уровня ионов магния и повышение уровня аутоантител к коллагену I типа, предложено длительное применение препарата магния и хондропротекторов в лечении НДСТ. Более выраженное положительное действие сочетания магния и хондропротекторов на регресс клинических симптомов, по нашему мнению, связано с антигипоксантным, мембраностабилизирующим, цитопротекторным, антиоксидантным действием этих препаратов.

У пациентов группы «А» уровень магния в сыворотке крови статистически значимо возрос с  $0,79 \pm 0,018$  моль/л до  $0,86 \pm 0,010$  моль/л ( $P < 0,05$ ). У пациентов группы «В», получавших препараты магния и ХП, уровень магния в сыворотке крови статистически значимо возрос с  $0,78 \pm 0,008$  моль/л до  $0,901 \pm 0,007$  моль/л ( $P < 0,05$ ). В группе «С» уровень магния в сыворотке крови был исходно существенно ниже по сравнению с показателями предыдущей группы. При применении магния, ХП пациентам с НДСТ наблюдалась тенденция к снижению уровня аутоантител к коллагену I типа (рис. 2).

Особенности фармакотерапии больных с НДСТ показал, что в период лечения, группа больных которые имели аллельные варианты \*02 и/или \*0501 гена DQB1, а также \*15/03 гена DRB1 имели сложное клиническое течение и соответственно, они плохо поддавались лечению, что в свою очередь, требовало более длительного применения препаратов магния и ХП (таблица б).



**Рис.2. Показатели титров аутоантител к коллагену I типа до и после лечения у больных с НДСТ**

Таблица 6

**Особенности фармакотерапии больных НДСТ в зависимости от аллелей HLA II класса**

| Клинические признаки и их сочетания (n=48) | Аллели               | ДО %  | ПОСЛЕ (3 месячного курса) % | ПОСЛЕ (6 месячного курса) % |
|--|----------------------|-------|-----------------------------|-----------------------------|
| Плоскостопие                               | DQB1*02<br>DRB1*03   | 16,70 | 16,70                       | 15,37***                    |
| Деформация ГК и позвоночника               | DQB1*0501<br>DRB1*15 | 22,90 | 20,53*                      | 19,81**                     |
| Пролапс МК I ст                            | DQB1*02<br>DRB1*03   | 37,50 | 37,50                       | 37,50                       |

*Примечание:* \* - различия относительно данных между группами значимы \* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,001$  \*\*\* -  $P < 0,001$

Применение препаратов магния и ХП приводит к активации синтеза высокомолекулярной гиалуроновой кислоты синовиоцитами, маскирует вторичные антигенные детерминанты в отношении коллагенов, подавляет активность ферментов, разрушающих хрящ и биосинтез медиаторов воспаления, в частности интерлейкинов.

По нашей научной работе был разработан алгоритм ранней диагностики и лечения НДСТ (рисунок 3).

Следует сказать, что применение магния, особенно в комплексе ХП, для лечения НДСТ является обоснованным и эффективным. Так как, повышение синтеза коллагена и эластина в фибробластах под влиянием ионов магния и ХП способствует улучшению качества соединительной ткани.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему «Значение фенотипических, генетических маркеров на развитие, течение и раннюю диагностику недифференцированной дисплазии соединительной ткани» сделаны следующие выводы:

1. Степень выраженности клинических симптомов НДСТ было связано с частотой встречаемости и количеством сочетаний внешних фенов: дисплазии соединительной ткани: гипермобильность суставов (100%), изменением формы позвоночника (41,9%), грудной клетки (40,9%), растяжимостью кожи различной степени выраженности (45,7%), малыми аномалиями развития (59%), плоскостопием (50,5%) и внутренних фенов: миопия 39%, аномалии сердца 61%, ЭКГ и ЭхоКГ изменения наблюдались у 80% обследованных, где наличие нарушения ритма сердца ассоциируется со слабостью соединительной ткани.

2. При НДСТ отмечены позитивные ассоциации с более высокими значениями RR гена DQA1, DQB1 и DRB1. Установлена взаимосвязь между генами HLA II класса (аллельными вариантами гена DRB1 \*14 и/или \*15, 13/14) и клиническими проявлениями НДСТ в виде изменений внешних и внутренних фенов (опорно-двигательного аппарата и ССС).

3. Установлено предрасполагающие аллели генов HLA системы II класса к развитию НДСТ: DQA1\*0101, \*0102, \*0501; DQB1 \*0201, \*0501, \*0602; DRB1 \*03, \*10, \*10, \*11, \*14, \*15, а также протективные аллели генов к развитию НДСТ аллели генов: DRB1 \*16, \*17.

4. У пациентов с НДСТ выявлено снижение уровня магния в крови и повышения титров аутоантител к коллагену I типа.

5. На основании клинических и генотипических проявлений предложен метод ранней диагностики НДСТ у подростков и у лиц молодого возраста, что даёт возможность взятия на диспансерный учет и проведение вторичной профилактики в семейной консультативной поликлинике.

6. Для профилактики возможных осложнений и лечения НДСТ целесообразно длительное назначение препаратов магния и ХП. Они восстанавливают баланс магния в организме, замедляют распад экстрацеллюлярного матрикса.



Рисунок 3. Алгоритм ранней диагностики и лечения НДСТ.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC DEGREE  
DOCTOR OF SCIENCE DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 AT THE TASHKENT  
MEDICAL ACADEMY**

---

**SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE**

**BABAMURADOVA ZARRINA BAKHTIYAROVNA**

**VALUE OF PHENOTYPICAL, GENETIC MARKERS TO  
DEVELOPMENT, COURSE AND EARLY DIAGNOSTICS AN  
UNDIFFERENTIATED DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE**

**14.00.05 – Internal diseases  
Dissertation Abstract**

**of Doctor of Philosophy (PhD) on Medical Sciences**

**TASHKENT– 2020**

**The theme of the dissertation of the Doctor of philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with № B2018.1.PhD/Tib545**

The dissertation was prepared at the Samarkand State Medical Institute .

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian and English) on the website of the Scientific Council (www/tma/uz) and Information educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

**Supervisor:** **Shodikulova Gulandom Zikriyaevna**  
Doctor of Medical Science, docent

**Official opponents:** **Boboev Kodirjon Tuhtaboevich**  
Doctor of Medical Science, professor

**Ahmedov Holmurod Sadullaevich**  
Doctor of Medical Science, docent

**Leading organization:** **Tashkent medical pediatric institute**

The defense of doctoral work will be held on "17" september 2020 14<sup>00</sup> hours at a meeting of the Scientific Council Dsc.14/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (100109, Tashkent, district Olmazor, Pharoby street-2. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru 100007

With doctoral dissertation will be available at the Information Resource Center ( registered for № 709).Address: 100109, Tashkent, district Olmazor, Pharoby street-2. Тел./факс: (+99871)150-78-25 .

Abstract of the thesis sent to "12" september 2020

(Distribution protocol by № 1 mailing \_\_\_\_\_2020).



*Seel*  
*Faors-*  
*Aps*

**A.G. Gadaev**  
Chairman of the Scientific Council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

**D.A. Nabieva**  
Scientific secretary of the Scientific Council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

**A.L. Alyavi**  
Chairman of the scientific seminar of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor, academician

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the research:** to study of phenotypic and genetic markers of UCTD to improve early diagnosis, assessment of the course and prevention of possible complications.

**The object of the research work** there were 105 patients examined on the basis of the clinical hospital of the Samarkand City Medical Association and Clinic No. 1 of the Samarkand State Medical Institute between 2016 and 2019, (47 male and 58 female) with signs of UCTD and 20 practically healthy volunteers of comparable age and sex.

**The scientific novelty of the study is as follows:**

for the first time, comprehensive targeted studies evaluated class II HLA gene polymorphism and their relationship with the phenotypic symptom of the UCTD;

determining the importance of disrupting collagen metabolism depending on the level of autoantibodies to collagen type I in the body of patients with UCTD;

there is a relationship between clinical-instrumental indices and the level of autoantibodies to type I collagens, which allows to allocate patients with collagen formation disorders in UCTD;

it was developed an algorithm for early diagnosis and treatment by using Mg preparations and chondroprotectors to complex treatment of patients with UCTD, depending on the severity of the process and the content of the level of autoantibodies to collagen of type I.

**Implementation of the research results.** Based on the results of a scientific study of phenotypic and genetic markers of UCTD:

The methodological recommendation "Algorithm for early diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia" was approved (Approved by the Ministry of Health No. 8n-d/243 of 28 October 2019). This methodological recommendation allowed optimizing early diagnosis of complications and prediction of the course of UCTD.

The certificate of the program for electronic computers "Determination of probability of developing complications of cardiovascular diseases of undifferentiated connective tissue dysplasia in young people" was obtained for (No. DGU 20190361). The results obtained made it possible to make an objective assessment of the course and probability of complications.

Scientific results and developed algorithm of early diagnosis were introduced in therapeutic departments 1 - clinic of Samarkand State Medical Institute, in clinical hospital of Samarkand city medical association (Conclusion of the Ministry of Health of October 28, 2019 № 8n-d\243). The introduction of the results into practice made it possible to optimize early diagnosis, predict the course of the disease, and to carry out timely prevention of possible complications, to achieve improvement of the quality of life of patients and to increase the efficiency of medical measures.

**Structure and volume of the thesis.** Dissertation covers 98 pages of computer typesetting, consists of introduction, 4 chapters of private studies, conclusion and practical recommendations and references.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Shodikulova G.Z., Babamuradova Z.B., Toirov E.S. Clinical biochemical features in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia // European Science Review – Vena, 2016. – Volume 1, May. – P.129-131.

2. Babamuradova Z.B., Shodikulova G.Z., Mirzaev O.V. Treatment of patients with undifferentiated connective tissue dysplasia in mitral valve prolapse with varying degrees of mitral regurgitation // European Science Review – Vena, 2018. – Volume 3-4, March-April. – P.140-143

3. Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б., Мирзаев О.В. Особенности электрокардиографических нарушений у больных с дисплазией соединительной ткани в зависимости от степени митральной регургитации // Журнал “Терапевтический вестник Узбекистана”- Ташкент, 2019.-№1, -С.48-52

4. Бабамурадова З.Б., Шодикулова Г.З., Атаев Т.Т. Суставной синдром у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Журнал «Проблемы Биологии и Медицины». -Самарканд, 2019.-№2. (109).-С.155-157

5. Бабамурадова З.Б. Современные взгляды к диагностике НДСТ// Журнал «Проблемы Биологии и Медицины»,- Самарканд, 2019.- №4. (113).- С.183-185

6. Babamuradova Z.B., Shodikulova G.Z. Features of Diagnosis and Treatment of Articular Syndrome in Undifferentiated connective Tissue Dysplasia// American Journal of Medicine and Medical Sciences. -America, 2020,- 10(4).-P.192-196

**II бўлим (II часть; II part)**

7. Shodikulova G.Z., Babamuradova Z.B., Occurrence of clinical options of undifferentiated connective tissue dysplasia in uzbek population// International Journal of Psychosocial Rehabilitation. Volume 24-Issue 2.

8. Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б., Клинико-лабораторные показатели и их взаимосвязь с уровнем магния при НДСТ// Журнал “Достижения науки и образования”.-Россия, 2019.-№10 (51).-С.41-45

9. Babamuradova Z.B., Shodikulova G.Z. Content of type I collagen antibodies and their association with clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia// EUROPEAN SCIENCE. – España, 2020.- № 2 (51). Part I. - P. 82-85

10. Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б. Влияние Тивортина на биохимические показатели крови у лиц с недифференцированной дисплазией

соединительной ткани // Международный научный журнал Проблемы биологии и медицины.- Самарканд, 2015. -№ 4.- С.163

11. Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б. Взаимосвязь клинико-функциональных и генетических данных при НДСТ// Журнал “Терапевтический вестник Узбекистана”.- Ташкент, 2018.-№3,-С.30

12. Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б. Клинико-патогенетическое значение матриксных металлопротеиназ в диагностике НДСТ// Журнал “Терапевтический вестник Узбекистана”.- Ташкент, 2018.-№3,- С.30-31

13. Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б. Особенности изменений в системе оксида азота у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани// Материалы IV евразийского конгресса кардиологов. - Москва, 2018.-С.84-85

14. Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б. Клинико-диагностическое значение некоторых аутоантител к коллагенам при недифференцированной дисплазии соединительной ткани// IV съезд евразийской ассоциации терапевтов совместно с республиканской научно-практической конференцией терапевтов Узбекистана. -Ташкент, 2018. -С.31

15. Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б., Мирзаев О.В. Клинико-патогенетические аспекты развития первичного пролапса митрального клапана у лиц с НДСТ// Международная научно-практическая конференция «Кардиология Узбекистана» - Ташкент, 2018. - №2 (48) С. 176-177

16. Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б. Диагностическое значение генетических маркёров для ранней диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани// «Инновационные технологии в ревматологии»,-Ташкент, 2018г. С.127-128.

17. Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б., Туробов Б.Г. Основные маркеры диагностики и прогноза течения НДСТ// «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний», Душанбе, 2019г. - С.468

18. Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б., Эффективность физиотерапии у подростков с недифференцированной дисплазии соединительной ткани//«Терапевтический вестник Узбекистана».- Ташкент,2019.- №2,-С. 136.

19. Бабамурадова З.Б. Особенности иммуногенетического профиля у лиц молодого возраста с НДСТ// Журнал «Проблемы Биологии и Медицины»- Самарканд, 2019.-№1.1. (108).- С.123

20. Бабамурадова З.Б., Исмаилов С.М. НДСТ у лиц молодого возраста// Журнал «Проблемы Биологии и Медицины»- Самарканд, 2019.-№1.1. (108).- С.148

21. Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б. Течение дизэлементоза у подростков с недифференцированной дисплазии соединительной ткани// «РКО для профессионалов и пациентов —от первичной помощи к новейшим технологиям», -Санкт Петербург,2019.-С.913

22. Бабамурадова З.Б. Ранняя диагностика и профилактика НДСТ// «BIMCO JOURNAL». – Чернівці, 2020. - С. 159

23. Бабамурадова З.Б. Эффективность хондропротекторов при поражении опорно-двигательного аппарата у больных с НДСТ// Журнал «Проблемы Биологии и Медицины».-Самарканд, 2020.-№1.1. (117).-С.133

24. Shavazi N.N., Babamuradova Z.B. Ratio of pro- and antiangiogenic factors in pathogenesis of premature delivery in pregnant women against background of undifferentiated connective tissue dysplasia// LXIV international correspondence scientific and practical conference “EUROPEAN RESEARCH: innovation in science, education and technology” - London, United Kingdom, 2020. - P. 93-96

25. Shodikulova G.Z., Mirzaev O.V., Babamuradova Z.B. Prevalence of clinical options of undifferentiated connective tissue dysplasia in uzbek population// LXIV international correspondence scientific and practical conference “EUROPEAN RESEARCH: innovation in science, education and technology”/ - London, United Kingdom, 2020. - P. 90-92

26. Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б. Алгоритм ранней диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани// “Насимов Ф.” Полиграфия булими, заказ №09/18. Тошкент 24.09.2019г. №8н-р/371 23 бет

27. Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б., Атоев Т.Т. «Программа для определения вероятности развития осложнений сердечно – сосудистых заболеваний недифференцированной дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста»// Гувохнома. – 22.03.2019 № DGU 06341

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририясида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 02.09.2020.  
Бичими: 60x84 1/8. «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 3. Адади:100.  
Буюртма: № 27

100060, Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 74.  
Тел.: +998 90 9722279, [www.tiraj.uz](http://www.tiraj.uz)

«TOP IMAGE MEDIA»  
босмаҳонасида чоп этилди.