

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

МИРЗАЕВА ШАХНОЗА ХАМИДЖОНОВНА

**РЕВМАТОИД АРТРИТНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИ ВА
АВЖЛАНИШИДА ТИЗИМЛИ ЯЛЛИҒЛАНИШ
БИОМАРКЕРЛАРИНИНГ ЎРНИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Мирзаева Шахноза Хамиджоновна

Ревматоид артритнинг клиник кечиши ва авжланишида
тизимли яллигланиш биомаркерларининг ўрни..... 3

Мирзаева Шахноза Хамиджоновна

Роль воспалительных биомаркеров в клиническом течении и
прогрессировании ревматоидного артрита..... 21

Mirzayeva Shakhnoza Khamidjonovna

The role of inflammatory biomarkers in the clinical
course and progression of rheumatoid arthritis..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

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

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

МИРЗАЕВА ШАХНОЗА ХАМИДЖОНОВНА

**РЕВМАТОИД АРТРИТНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИ ВА
АВЖЛАНИШИДА ТИЗИМЛИ ЯЛЛИҒЛАНИШ
БИОМАРКЕРЛАРИНИНГ ЎРНИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2025.2.PhD/Tib5843 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент давлат тиббиёт университетида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Эшмурзаева Аида Абдиганиевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Ахмедов Халмурод Саъдуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Юлдашева Гулчехра Рустамовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази

Диссертация химояси Тошкент давлат тиббиёт университети ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2026 йил «_____» соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-йи. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-йи. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2025 йил «_____» _____ да тарқатилди.

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

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

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 зарурияти. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига қўра, дунё бўйича Ревматоид артрит (РА) билан касалланиш даражаси аҳоли орасида ўртача 0,6% дан 1,6% гача етади. РА бўғимларни заарловчи яллиғланишли аутоиммун касалликлар орасида асосий ўринни эгаллайди. Шу билан бирга, унда бўғимдан ташқари клиник кўринишлари 100 минг аҳолига 8-13 холат тўғри келади. Тадқиқотлар маълумотларига қўра, РА билан оғриган беморларда бўғимдан ташқари заарланишлар 23-38% ни ташкил этади. Муаян ривожланган мамлакатларда, Европа минтақасида 42-66% РА ревматик касалликлар ичида устувор паталогия сифатида қайд этилса, Мустақил Давлатлар Ҳамдўстлиги (МДҲ) худудида, бу кўрсаткич 54-70 % ни ташкил этади. Касаллик, асосан 30-50 ёшдаги меҳнатга лаёқатли инсонларда кўп учраса хам, бироқ ҳар қандай ёшда ривожланиши мумкин. РА аҳолининг меҳнатга лаёқатсизлик ҳамда ногиронликнинг асосий омилларидан бири ҳисобланади. Шу сабабли соғлиқни сақлаш тизими учун жиддий ижтимоий ва тиббий муаммоларни келтириб чиқаради.

Бутун дунёда РА да тизимли яллиғланиш маркерларининг ҳолати ва оғирлик даражаси билан боғлиқлиги муҳим аҳамият касб этади. Хусусан, интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) ва ўсма некроз омили- α (TNF- α), шунингдек, сўнгти йилларда Toll-like рецепторлар, айниқса Toll-like рецептор 2 (TLR2), РА патогенизида муҳим роль ўйнайди. Улар микроб ёки эндоген сигнал молекулаларини таниб, NF- κ B сигнал йўлларини фаоллаштиради ва яллиғланиш медиаторлари синтезини кучайтиради. TLR2 экспрессия даражаси касаллик фаоллигини белгилашда ва унинг кечишини башорат қилишда қўйланилади. Ушбу биомаркерлар РА да сурункали иммун-яллиғланиш жараёнларини акс эттириб, беморларда клиник ва лаборатор кўрсаткичлар билан узвий боғлиқдир. Тизимли яллиғланиш биомаркерлари даражасининг ошиши артритнинг фаоллиги, бўғим ва бўғимдан ташқари шикастланиш кўлами билан чамбарчас алоқадор бўлиб, улар РА ташхислаш ва оқибатларини камайтиришда қўшимча мезон сифатида хизмат қилиши мумкин. Шу сабабли, IL-1, IL-6, TNF- α ва TLR2 каби биомаркерларни ўрганиш амалий тиббиётнинг долзарб ҳамда устувор йўналишларидан бири ҳисобланади.

Республикамиз соғлиқни сақлаш тизими олдида аҳолига тиббий хизмат сифатини ошириш, жумладан, кўрсатилаётган хизматларни халқаро стандартларга мослаштиришга қаратилган қатор устувор вазифалар турибди. Кенг кўламли комплекс тадбирлар мамлакатимизда тиббий хизмат кўрсатиш даражасини ошириш, тиббий-ижтимоий хизматларнинг кенг қамровлилиги ва оммаболлигини таъминлаш, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини тарғиб қилиш, ташхис қўйиш ва даволашнинг замонавий усусларини жорий этиш вазифаларини ҳал этиш мақсадида ўтказилмоқда. Шу билан бирга, тиббиёт ходимлари томонидан ревматологик беморларга сифатли ёрдам кўрсатишни яхшилашга қаратилган чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Шундан келиб чиқиб, РА фаоллиги ортиши ва ушбу ҳолатни эрта аниқлаш ҳамда жараённинг

оғирлашиш хавфини баҳолаш ёндашувларини такомиллаштириш унда асоратлар ва ногиронликни олдини олиш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги фармони, 2021-йил 25-майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва 2022-йил 25-апрелдаги ПҚ-215-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамини аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-хуқуқий хужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бўғимдан ташқари намоён бўлган РА нинг клиник кечишини ўрганиш бўйича тадқиқотлар дунёнинг кўплаб етакчи илмий марказлари ва университетларида олиб борилган. Жумладан, америкалик олимлар E. Minichiello, L. Semerano ва M.S. Boissierлар Medline ҳамда EMBASE маълумотлар базаларида мавжуд бўлган эпидемиологик кўрсаткичларни таҳлил қилиш орқали РАнинг глобал тарқалиш динамикасини ўрганганлар. Швецияда S. Bernatsky, D. Feldman ва M. De Civita каби тадқиқотчилар томонидан аҳолида РА нинг умумий тарқалиши аниқланган. Россиялик мутахассислар орасида О.М. Фоломеева, Е.А. Галушко ва Ш.Ф. Эрдеслар эса мамлакатдаги РАнинг клиник-эпидемиологик хусусиятларини чуқур таҳлил қилганлар. Шунингдек, I. Rudan, S. Sidhu ва A. Papana каби тадқиқотчиларнинг ишлари ҳам РА нинг глобал эпидемиологиясига бағишлиланган.

Иммунопатогенетик жиҳатдан, Brentano ва ҳаммуаллифлар РА да синовиал тўқималарда TLR2 экспрессияси соғлом назорат гурухига нисбатан 3–4 марта юқори эканлигини кўрсатдилар. Бу ҳолат TLR2нинг аутоиммун яллиғланиш жараёнларини фаоллаштиришдаги аҳамиятини тасдиқлайди. Шу билан бирга, Generali E., Bose T., Selmi C., Voncken J.W. (2018) тадқиқотлари ҳамда Muilu P., Rantalaiko V., Kautiainen H., Virta L.J., Эрикссон J.G. (2019) ишларида РА билан оғриган беморларда TLR2 ва бошқа иммун воситачиларнинг касаллик клиник кечиши ва оқибатидаги аҳамияти кўрсатиб берилган. TLR2 бўйича қатор клиник тадқиқотларда унинг экспрессия даражаси РА нинг фаоллик босқичи, аутоантитана ишлаб чиқилиши ва яллиғланиш медиаторлари билан узвий боғлиқ эканлиги таъкидланган. Масалан, A. Ospelt, C. Gay ва G. Kolling (2017) тадқиқотларида РА беморларида синовиал суюқлик ва периферик қонда TLR2 ортиқча фаоллашганлиги аниқланган. B. Huang, J. Zhao (2019) тадқиқотларида эса TLR2нинг фаоллиги TNF- α ва IL-6 каби цитокинлар секрециясини кучайтириб, ревматоид артрит патогенезида мухим ўрин тутиши кўрсатилган.

РАнинг бўғимдан ташқари намоён бўлиши, жумладан жигар, ўпка, юрак ва қон яратиш тизимиға таъсири кўплаб илмий марказларда ўрганилган. Ж.А. Gilbert, M.J. Blaser, J.G. Caporaso, J.K. Jansson, S.V. Lynch ва R. Knight (2018) томонидан ревматологик беморларда жигар функциясининг пасайиши, микробиота билан боғлиқ иммун дисфункция ҳамда яллиғланишнинг таъсири ўрганилган. Л.Р. Espinoza ва ҳаммуаллифлар (2020) эса ревматоид артритнинг Европа ахолисида, айниқса ёш ва меҳнатга лаёқатли қатламда кўпайиб бораётганини қайд этганлар.

Ўзбекистонда олиб борилган тадқиқотлар шундан далолат берадики, РА билан касалланган беморлар сони йилдан-йилга ошиб бормоқда. Мамлакатимиз олимлари ревматологик касалликлар билан оғриган беморларда ревматоид артритнинг сурункали кечиши ва тизимли функционал ўзгаришлар ўртасида боғлиқликни чуқур ўрганиб, клиник жиҳатдан муҳим бўлган бир қатор қонуниятларни аниқлаганлар (Каримов М.Ш., Ахмедов Х.С., Эшмурзаева А.А., Тўхтаева Н.Х., Шукурова Ф.Н). Уларда ревматоид артритнинг кечиши, бириқтирувчи тўқима деструкцияси биомаркерларининг ортиши ва жигар функциясининг пасайиши ўртасидаги боғлиқлик кўрсатиб берилган.

Шу билан бирга, мамлакатимизда РА патогенезида иммун яллиғланиш биомаркерларининг, жумладан Toll-like рецепторлар (TLR)нинг ролига бағишлиган тадқиқотлар ҳам амалга оширилмоқда. Айниқса, TLR2 рецепторининг қон зардобидаги экспрессиясини аниқлаш ва унинг клиник-диагностик ҳамда прогностик аҳамиятини баҳолаш йўналишида илмий изланишлар олиб бориш бошланган. Бу йўналиш ҳали тўлиқ ишлаб чиқилмаган бўлиб, маҳаллий илмий тадқиқотлар жаҳон тажрибасини бойитиш ва миллий популяцияда РАнинг клиник кечишига оид янги маълумотлар бериш имкониятини яратади.

Диссертация мавзусининг бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент давлат тиббиёт университети 011800229-сонли илмий йўналиши бўйича «Ички касалликларни ташҳисоти ва даволаш самарадорлигини оширишнинг янги йўлларини ишлаб чиқиши. Профилактиканинг оқилона усуллари» мавзуси (2021 -2024 йй) доирасида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади ревматоид артритнинг клиник кечиши оғирлигини тизимли яллиғланиш маркерлари ҳамда Toll-like 2 рецептор кўрсаткичларни аниқлаш асосида баҳолаш ва унинг оқибатлари ривожланишида прогностик аҳамиятини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ревматоид артритнинг бўғим ва бўғимдан ташқари шакллари билан оғриган беморларда клиник ва биокимёвий кўрсаткичларни қиёсий таҳлил қилиш;

ревматоид артрит билан оғриган беморларда бўғим ва бўғимдан ташқари шаклида қон зардобидаги Toll-like 2 (TLR2) ҳолатини касалликнинг кечишига таъсирини ўрганиш;

тизимли яллиғланиш кўрсаткичлари - интерлейкин 1, интерлейкин 6, а ўсма некроз омили билан қон зардобидаги Toll-like 2 рецептор фаоллиги

ўртасидаги боғлиқликни ва унинг ревматоид артритнинг клиник белгиларининг авжланиши механизмлариiga қўшган ҳиссасини аниқлаш;

ревматоид артрит билан касалланган беморларда унинг клиник кечиш оғирлигини ташхислаш ва оқибатлар хавфини башоратлашда Toll-like 2 рецепторлар экспрессияси даражасини баҳолаш асосида ташхислаш алгоритмини яратиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Миллий Тиббиёт Марказининг кардиоревматология бўлимида даволанаётган 94 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларни объектив кўрикдан ўтказиш натижалари, умумий қон таҳлили, қоннинг биокимёвий таҳлили, иммунофермент таҳлил (ИЛ 1, ИЛ 6, а-ЎНО, TLR2) натижалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, визуал аналог шкала (ВАШ), DAS28 индекси (Disease Activity Score 28) ва шунингдек, умумклиник, биокимёвий, иммунологик таҳлиллар асбобий (бўғимларнинг рентгенологик текшируви) ҳамда статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қўйидагилардан иборат:

ревматоид артритда TLR2 миқдорининг ортиши касаллик фаолланиш даражаси ва унинг авжланиши билан ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

ревматоид артритнинг клиник кечиши зўрайишида интерлейкин 1, интерлейкин 6, а- ўсма некроз омили билан қон зардобидаги Toll-like рецептор фаоллиги ўртасидаги боғлиқлик аниқланган;

ревматоид артритда тизимли яллиғланиш жараёни авжланишини TLR2 даражасини ўзгариши билан ҳаққоний боғлиқлиги касаллик зўрайишининг предиктори сифатидаги ўрни асосланган;

ревматоид артритда TLR2 миқдори ўзгаришига кўра касаллик кечиши, фаоллик даражасини турғунлиги ва асоратлар ривожланишини башоратлаш мезонлари асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қўйидагилардан иборат:

тадқиқот давомида ревматоид артрит билан оғриган беморларда тизимли яллиғланиш маркерлари ва туғма иммунитет рецепторлари экспрессия даражаси кўрсаткичларини ўрганиш касалликнинг клиник кечишини ҳамда асоратлар ривожланишини башорат қилиш ва уларнинг фаоллиги билан ўзаро боғлиқлигини баҳолаш имконини беради;

ревматоид артрит билан оғриган беморларда тизимли яллиғланиш биомаркерлари кўрсаткичлари ва зардобдаги туғма иммун рецепторлари экспрессияси даражасини баҳолаш асосида яллиғланиш жараёни мониторинг қилиш ҳамда самарали назорат олиб бориш имконини яратади;

ревматоид артритнинг бўғимдан ташқари шаклида клиник-биокимёвий кўрсаткичлар билан TLR2 даражаси ўртасидаги бўғлиқликни ўрганиш касалликни аниқлаш ва асоратлар ривожланиш хавфини барқарорлаштириш имконини беради;

ревматоид артрит билан оғриган беморларни клиник-иммунологик кўрсаткичлари, биокимёвий таҳлиллар натижалари, асбобий текширувлар маълумотлари интеграция қилинган ҳолда, ташхислаш тамойилларини такомиллаштириш, касалликнинг кечишини кузатиш бўйича тавсиялар

бериш, бўғим ва бўғимдан ташқари бўлган салбий оқибатларини олдини олиш бўйича янги ёндашувларни ишлаб чиқиши имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, статистик таҳлил усулларининг асосланганлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган замонавий клиник, лаборатор-инструментал, статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, қон зардобида тизимли яллиғланиш биомаркерларининг юқори даражасини ўрганиш, шунингдек, уларнинг РА фаоллигининг қучайишига ва функционал ҳолатининг пасайишига салбий таъсирини баҳолаш янада ривожланишининг олдини олишга қаратилган чора-тадбирларни ишлаб чиқиш зарурлиги билан изохланди.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти РА нинг кечиши ва клиник фаоллигига таъсири орқали ногиронликни чеклаш ҳамда асоратлар ривожланишини олдини олиш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, даволаш харажатларини муқобиллаштириш, шунингдек, тадқиқот давомида яратилган bemорларни олиб бориш алгоритми ёрдамида даволаш усулларини муқобиллаштириш билан изохланди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. РА да тизимли яллиғланиш биомаркерларини аниқлаш ва ташхислаш усули бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: ревматоид артритда TLR2 микдорининг ортиши касаллик фаолтаниш даражаси ва унинг авжланиши билан ўзаро боғлиқлиги аниқланганлиги Тошкент шаҳар 3-сон клиник шифохонасининг 07.04.2025 йил 36-сонли ва Тошкент вилояти ихтисослаштирилган соматика шифохонасининг 16.05.2025 йилдаги 01-66-сонли бўйруғи билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025-йил 07-октабрдаги 26/45-сонли хулоаси). Ихтимоий самарадорлиги: bemорларда РА фаоллигини эрта ташхислаш ва баҳолаш имконини беради. Иқтисодий самарадорлик: РА фаоллигини эрта ташхислаш ва башорат қилиш натижасида bemорларнинг шифохонада даволаниш муддати қисқартирилди ҳамда ташхислаш ва даволашга кетадиган маблағлар тежалишига эришилди. Хулоса: РА мавжуд bemорлар ҳолатини олдиндан башорат қилиш ва ўз вақтида ташхислаш уларнинг соғлигини сақлаш, меҳнат қобилияти ва ўз-ўзига хизмат кўрсатиш кўнинмаларини узоқ муддат давомида сақлаб қолиш, шунингдек, ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

иккинчи илмий янгилик: ревматоид артритнинг клиник кечиши зўрайишида интерлейкин 1, интерлейкин 6, а- ўсма некроз омили билан қон зардобидаги Toll-like рецептор фаоллиги ўртасидаги боғлиқлик аниқланганлиги Тошкент шаҳар 3-сон клиник шифохонасининг 07.04.2025 йил 36-сонли ва Тошкент вилояти ихтисослаштирилган соматика шифохонасининг 16.05.2025 йилдаги

01-66-сонли буйруғи билан амалиётіга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги ілмий техник кенгашнинг 2025-йил 07-октобрдаги 26/45-сонли хulosаси). Ижтимоий самарадорлиги: РА билан оғриган беморларда иммунологик, клиник-биокимёвий ва инструментал тадқиқотлар натижаларининг аҳамияти исботланған. Иқтисодий самарадорлик: бүгім синдромининг оғирлик даражасини эрта ташхислашда яллиғланиш олди ситокинларининг фаоллашиш даражасини аниқлаш орқали беморларнинг шифохонада даволаниш кунларини қисқартириш, ташхислаш ва даволашга сарфланадиган маблағларни тежашға эришилған. Хулоса: РА бўлған беморлар тақдирини башоратлаш ва ўз вақтида ташхислаш соғлиқни сақлаш, меҳнат қобилияти ва ўз-ўзига хизмат кўрсатиш кўнікмаларини узоқ муддат давомида сақлаб қолиш ва ҳаёт сифатини яхшилаш, ногиронлик ва ўлим хавфини камайтириш имконини берган.

учинчи илмий янгилик: ревматоид артритда тизимли яллиғланиш жараёни авжланишини TLR2 даражасини ўзгариши билан ҳаққоний боғлиқлиги касаллик зўрайишининг предиктори сифатидаги ўрни асосланганлиги Тошкент шаҳар 3-сон клиник шифохонасининг 07.04.2025 йил 36-сонли ва Тошкент вилояти ихтисослаштирилған соматика шифохонасининг 16.05.2025 йилдаги 01-66-сонли буйруғи билан амалиётіга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025-йил 07-октобрдаги 26/45-сонли хulosаси). Ижтимоий самарадорлиги: РА билан оғриган беморларда иммунологик яллиғланиш кўрсаткичларини аниқлаш орқали эрта ташхислаш ва башорат қилиш имконини беради. Иқтисодий самарадорлик: РА ни эрта ташхислаш ва башоратлаш орқали беморларнинг шифохонада даволаниш кунларини қисқартириш, ташхислаш ва даволашга сарфланадиган маблағларни тежашға эришилған. Хулоса: РА билан оғриган беморларда яллиғланиш кўрсаткичларини ўз вақтида ташхислаш натижасида соғлиқни сақлаш, меҳнат қобилияти ва ўз-ўзига хизмат кўрсатиш кўнікмаларини узоқ вақт давомида сақлаб қолиш, ҳаёт сифатини яхшилаш ва даволаш чоратадбирлари самарадорлигини ошириш имконини беради.

тўртинчи илмий янгилик: ревматоид артритда TLR2 миқдори ўзгаришига кўра касаллик кечиши, фаоллик даражасини турғунлиги ва асоратлар ривожланишини башоратлаш мезонлари асосланганлиги Тошкент шаҳар 3-сон клиник шифохонасининг 07.04.2025 йил 36-сонли ва Тошкент вилояти ихтисослаштирилған соматика шифохонасининг 16.05.2025 йилдаги 01-66-сонли буйруғи билан амалиётіга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025-йил 11-октобрдаги 000108-сонли хulosаси). Ижтимоий самарадорлиги: тадқиқот натижалари ревматоид артрит билан оғриган беморларда TLR2 миқдорининг ўзгаришларини баҳолаш орқали касаллик кечиши, фаоллик даражаси ва оқибатлар ривожланишини башорат қилиш имконини беради. Бу иммунологик кўрсаткичлардан амалда фойдаланиш орқали ревматоид артритнинг турғун ва оғир кечувчи шаклларини эрта аниқлаш, клиник ҳолатни кузатиш ҳамда индивидуал терапевтик ёндашувни белгилаш имконини яратади. Шундай қилиб, TLR2

кўрсаткичларини клиник амалиётга жорий этиш ревматоид артритнинг тизимли кўринишларини эрта босқичда аниқлаш ва касалликни бошқариш самарадорлигини оширишга хизмат қиласи. Бу, ўз навбатида, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, ремиссия даврини узайтириш ва ижтимоий фаоллигини тиклаш имконини беради.Хулоса Ревматоид артрит билан оғриган беморларда TLR2 миқдорининг ўзгариши касалликнинг фаоллик даражаси, кечиши ва эҳтимолий оқибатларини башорат қилишда муҳим аҳамиятга эга эканлиги аниқланди. Ушбу кўрсаткични клиник ва лаборатор усуллар ёрдамида баҳолаш ревматоид артритнинг оғир ва турғун шаклларини эрта аниқлаш, касаллик динамикасини назорат қилиш ҳамда беморга индивидуал ёндашув асосида даволаш тактикасини белгилаш имконини беради. Бу эса беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, ремиссия даврини узайтириш ва асоратлар ривожланишининг олдини олишда муҳим клиник ва амалий аҳамиятга эга.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари илмий-анжуманларда, жумладан 4 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 22 та илмий ишлар чоп этилган бўлиб, улар Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан диссертациялари асосий илмий натижаларини нашр этиш учун тавсия этилган 8 та журнал мақола, шу жумладан 6 та республика ва 2 та хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шарҳи, тўртта боб, хуласалар, адабиётларнинг рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг “Ревматоид артритнинг этиология ва патогенез жараёнларига замонавий ёндашувлар, касаллик клиник кўринишларининг хусусиятлари ҳамда ташхис қўйишда инновацион усуллар” деб номланган биринчи бобида ревматоид артритнинг этиологияси ва патогенези бўйича замонавий ёндашувлар ёритилган. Касаллик ривожланишида генетик мойиллик, ташқи муҳит омиллари ҳамда иммун тизимнинг тартибга солинишидаги бузилишлар ўзаро боғлиқлиги таҳлил қилинган. Патогенез жараённада аутоиммун яллиғланиш, ситокинлар мувозанатининг бузилиши ва Toll-like рецепторлар фаоллашувининг касаллик фаоллиги шаклланишидаги аҳамияти кўрсатиб берилган. Ушбу

бобда ревматоид артритнинг клиник белгилари ва бўғимдан ташқари шакллари, шу жумладан тизимли клиник шакллари ва ички органлар таъсири ҳақида ҳам маълумот берилган. Мавжуд диагностика, даволаш усулларининг афзаликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **“Ревматоид артрит билан оғриган беморлар клиник материали ва қўлланилган тадқиқот усулларининг умумий тавсифи”** деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий тавсифи, тадқиқот дизайнни, материал ва усуллари, тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш маълумотлари тавсифланган. Қўйилган вазифаларни ҳал қилиш учун РА билан оғриган 94 нафар бемор текширувдан ўтказилди, улар икки гурухга бўлинди, 1-гурухни РА нинг бўғим шаклига эга бўлган 53 нафар бемор, 2-гурухни РА нинг бўғимдан ташқари шаклига эга бўлган 41 нафар бемор ва назорат гурухини РА ташхиси қўйилмаган 19-70 ёшдаги 30 нафар амалий соғлом шахслар ташкил қилди. Барча беморлар Миллий тиббиёт маркази кардиоревматология бўлимларида даволанган. РА билан оғриган беморларда эркаклар ва аёлларнинг нисбати 11 % ва 89 % ни ташкил этди.

Беморлар клиник, лаборатор, иммунологик ва инструментал текширувлардан ўтказилди. РА ташхиси АСР/ЭУЛАР (2010) мезонларига мувофиқ қўйилди.

Касалликнинг давомийлиги (1 йилдан кам ва 15 йилдан ортиқ) аниқланди.

Ташхис қўйишида қўйидаги мезонлар ҳисобга олинди:

- беморларнинг ёши ва РА касаллигининг давомийлиги;
- моно ёки олигоартрит, бир ёки икки томонлама сакроилеит кўринишида кечувчи бўғим синдроми;
- РАнинг бўғимдан ташқари кўринишлари мавжудлиги.

Бўғим синдромини баҳолашда РАнинг клиник-патологик шакллари ва кечиши босқичлари, шунингдек, DAS28 бўйича фаоллик индекси аниқланди.

РАнинг бўғимдан ташқари шаклини аниқлаш учун умумий-клиник, биохимик, яллиғланиш, иммунологик кўрсаткичлар таҳлил қилинди.

Лаборатор текширувлар қўйидагиларни ўз ичига олди: умумий қон таҳлили (УҚТ), умумий сийдик таҳлили (УСТ), ўткир фазали синамалар (С-реактив оқсил (СРО), ревматоид омил (РО), циклик цитруллинланган пептидга қарши антитаналар (ЦЦПА), биокимёвий (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), умумий оқсил, билирубин).

ИЛ-1, ИЛ-6 ва ЎНО-а қон зардобида Rayto RT-2100C Microplate Reader (Германия) иммунокимёвий электрохемилюминесцент анализаторида аниқланди. ИЛ-1, ИЛ-6 таркибини аниқлаш учун Human ИЛ-1А, ИЛ-6А ELISA Kit, кат. Но HUFI102585, сезгирилик: <18,75 пг/мл, ўлчов диапазони: 31,25-2000 пг/мл, FineTest Co., ltd. томонидан ишлаб чиқарилган тўпламлардан фойдаланилди.

Туғма иммун биомаркер - TLR2 нинг инсон зардобидаги миқдорий даражасини баҳолаш мақсадида фермент билан боғланган иммунсорбент таҳлили (ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) усулидан фойдаланилди. Туғма иммун биомаркер концентрациясини аниқлаш учун

максус тижорат ELISA стандарт тўпламидан фойдаланилди, ўлчаш диапазони: 0,312-20 нг/мл, MyBioSource, Elabscience, Bioassay Technology Laboratory (China) томонидан ишлаб чиқарилган.

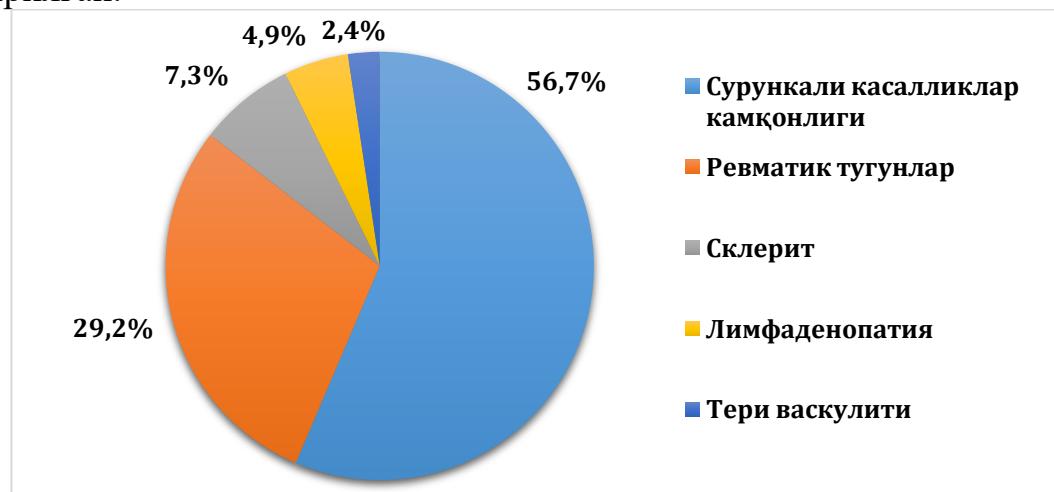
Асбобий текширувлар қўйидагиларни ўз ичига олди: бўғимлар рентгенографияси ва бўғимларнинг ультратовуш текшируви. Кўл ва оёқ бўғимларининг рентген текшируви тўғри проекцияда ўтказилди. Кўл ва оёқ бўғимлари шикастланишининг рентгенологик босқичи Штейнбрекер бўйича аниқланди. Бўғимларнинг ультратовуш текшируви MINDRAY DC-80 аппаратида амалга оширилди. Бунда синовиал мембрана қалинлиги, синовиал суюқликнинг ҳажми ва хусусиятлари, бўғим деформациялари, пайлар ва боғламлар ҳолати, бўғимлар бўшлиғи ва синовиал парда акустик тузилиши таҳлил қилинди.

Олинган маълумотларни статистик қайта ишлаш IBM SPSS Statistics v.26 дастурида (IBM Corporation) бажарилди.

Бошланғич маълумотларни йиғиши, текшириши, тизимлаштириши ҳамда натижаларни визуализация қилиш Microsoft Office Excel 2016 дастури ёрдамида амалга оширилди.

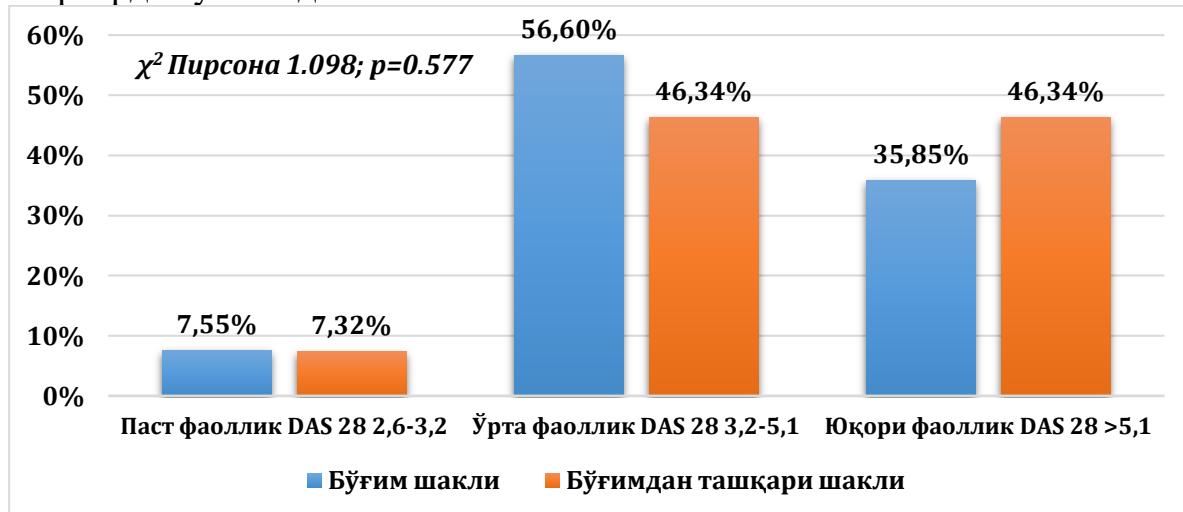
Гурухлар орасидаги фарқларни баҳолаш учун χ^2 Пирсон мезони қўлланилди. Агар тўрт поғонали жадвалда кутилган қиймат 5 дан кам бўлса, Фишернинг аниқ мезони ишлатилди Нормал тақсимотли миқдорий кўрсаткичларни таққослашда Стыюдентнинг t-мезони қўлланилди, $p<0,05$ бўлганда фарқлар аҳамиятли деб топилди. Нормал тақсимотдан фарқ қиласиган маълумотлар учун мустақил гурухларни таққослашда Манн–Уитни U-мезони ишлатилди.

Диссертациянинг **“Ревматоид артритнинг бўғим ва бўғимдан ташқари шакллари билан оғриган беморларда клиник ва биокимёвий кўрсаткичларни таҳлили”** деб номланган учинчи бобида РА нинг ёш кўрсаткичи ва жинси бўйича учраш сони натижалари келтирилган, РА бўғим ва бўғимдан ташқари шакллари билан оғриган беморларнинг умумий тавсифи, умумий клиник ва лаборатор-иммунологик таҳлил натижалари келтирилган.



1-расм. Ревматоид артритда бўғимдан ташқари клиник кечишини учраши

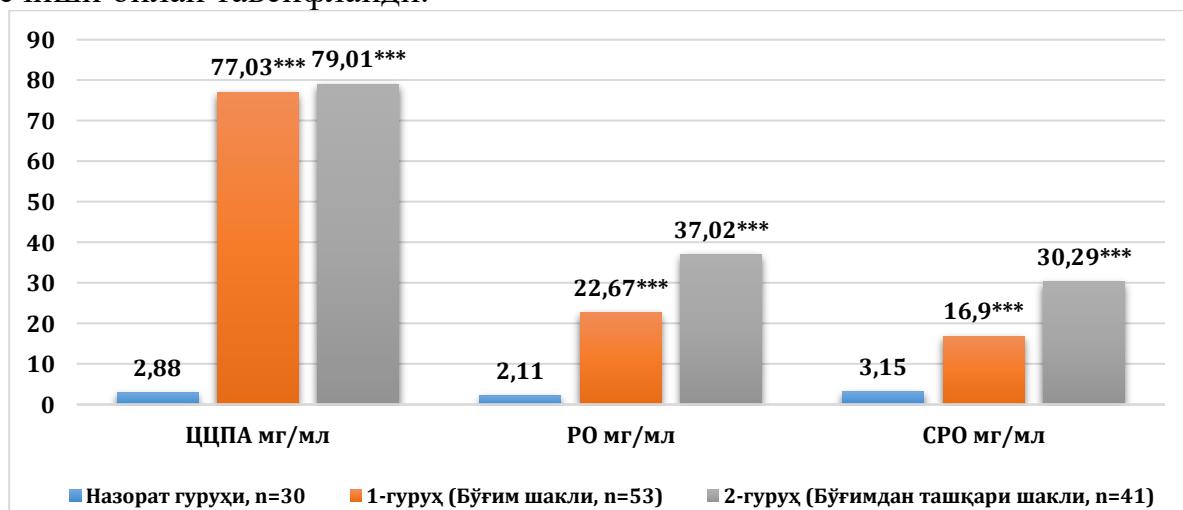
Тадқиқот натижаларига кўра, ревматоид артрит билан оғриган беморларнинг 41 нафарида бўғимдан ташқари клиник белгилари қайд этилди. Ушбу беморлар умумий кузатилган гурухнинг 43,6 % ни ташкил этди. Таҳлиллар шуни кўрсатди, бўғимдан ташқари намоён бўлишлар ичидаги сурункали касалликлар камқонлиги энг юқори улушни эгаллаб, 56,1 % ҳолатларда аниқланди. Шу билан бирга, ревматоид тугунчалар — 29,2 %, склерит — 7,3 %, лимфаденопатия — 4,9 %, ҳамда тери васкулити — 2,4 % беморларда кузатилди.



Изоҳ: * -фарқлар ишончлилиги (*- $P<0,05$; ** - $P<0,01$; *** - $P<0,001$).

2-расм. Ревматоид артритда DAS28 фаоллик даражалари

РА билан оғриган беморларда DAS 28 фаоллик даражалари таҳлил қилинганда 1-гурух беморларида паст фаоллик 7,55%, ўрта фаоллик 56,6%, юқори фаоллик эса 35,85% ни ташкил этди. 2-гуруҳда паст фаоллик 7,32%, ўрта ва юқори фаоллик ҳар бири 46,34% ҳолларда аниқланди. Бўғимдан ташқари шаклда фаоллик даражаси юқорироқ бўлиб, касалликнинг шиддатли кечиши билан тавсифланди.



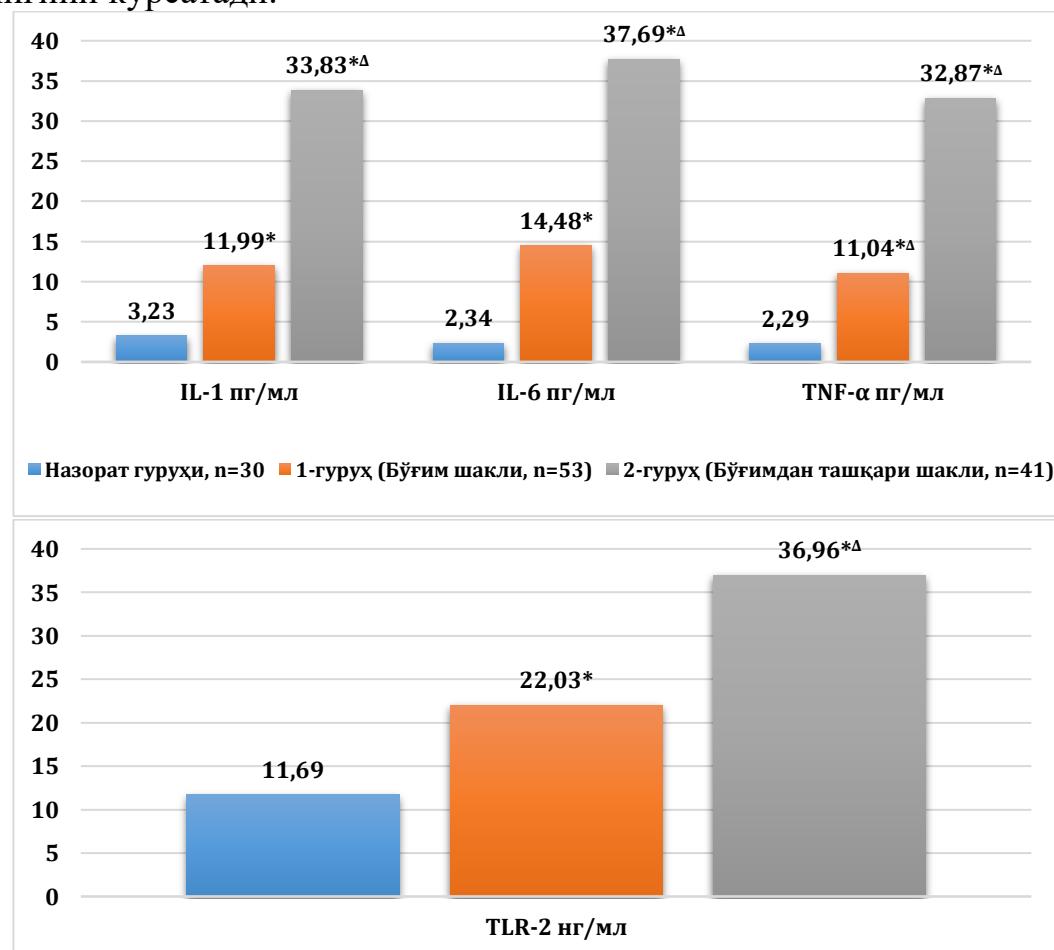
Изоҳ: * -фарқлар ишончлилиги (*- $P<0,05$; ** - $P<0,01$; *** - $P<0,001$).

ЦЦПА- Цикличик цитруллинланган пептидга қарши антитана. РО- ревматоид омил.

СРО- С-реактив оқсил.

3-расм. Ревматоид артритда да серологик биомаркерларнинг микдорий кўрсаткичлари

Диссертациянинг “Ревматоид артритда шаклларига кўра клиник ва биокимёвий кўрсаткичлар билан TLR2 фаоллиги ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш” деб номланган тўртинчи РА ли беморларда яллиғланиш маркерлари назорат гуруҳига нисбатан кескин юқори экани аниқланди. (Циклик цитруллинланган пептидга қарши антитела) ЦЦПА назоратда деярли паст бўлган ҳолда, бўғим шаклида 77 мг/мл, бўғимдан ташқари шаклда эса 79 мг/мл даражасига етди ($p<0,05$). Ревматоид омил миқдори назоратда 2 мг/мл бўлган бўлса, бўғим шаклида 23 мг/мл, бўғимдан ташқари шаклда эса 37 мг/мл гача ошди ($p<0,05$). С-реактив оқсил ҳам назорат гуруҳида паст кўрсаткичда қайд этилган бўлиб, бўғим шаклида 16,9 мг/мл, бўғимдан ташқари шаклда 30 мг/мл гача кўтарилиган ($p<0,05$). Айниқса, бўғимдан ташқари шаклда ЦЦПА ва РО даражалари юқори бўлиб, касалликнинг оғир кечиши ва тизимли кўринишлари билан боғлиқ эканлигини кўрсатади.

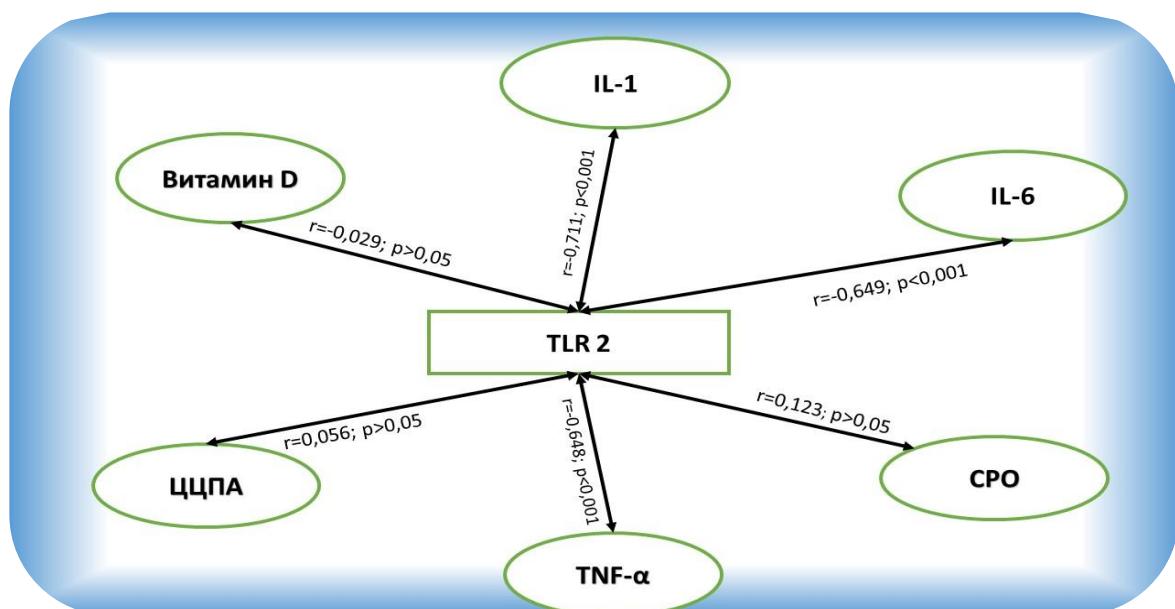


Изоҳ: * - билан назорат гуруҳига нисбатан (* - $P<0,05$; ** - $P<0,01$; *** - $P<0,001$);
 $^{\Delta}$ - билан «I гуруҳ»га нисбатан ($^{\Delta}$ - $P<0,05$; $^{\Delta\Delta}$ - $P<0,01$; $^{\Delta\Delta\Delta}$ - $P<0,001$) ўртача арифметик қийматлар орасидаги ишончлилик фарқ белгиланган

4-расм. Ревматоид артритнинг бўғим ва бўғимдан ташқари шакллари билан оғриган беморларда яллиғланиш цитокинлари кўрсаткичлари таҳлили

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, РА билан оғриган беморларда тизимли яллиғланиш цитокинлари (ИЛ-1, ИЛ-6, ЎНО- α) ва TLR2 рецепторлари даражалари назорат гуруҳига нисбатан ишончли равишда юқори аниқланган. ИЛ-1 концентрацияси назорат гуруҳида $3,23\pm0,25$ пг/мл

ни ташкил этган бўлса, 1-гуруҳда қарийб 4 баробарга ($11,99 \pm 1,73$ пг/мл; $p < 0,01$), 2-гуруҳда эса 10 баробардан ортиқ ($33,83 \pm 7,27$ пг/мл; $p < 0,001$; $\Delta p < 0,001$) ошган. ИЛ-6 ҳам назоратдагидан ($2,34 \pm 0,30$ пг/мл) кескин юқори бўлиб, 1-гуруҳда $14,48 \pm 1,96$ пг/мл ($p < 0,01$), 2-гуруҳда эса $37,69 \pm 7,76$ пг/мл ($p < 0,001$; $\Delta p < 0,001$) га етган. ЎНО- α даражаси назорат гуруҳида $2,29 \pm 0,48$ пг/мл бўлган, 1-гуруҳда $11,04 \pm 2,31$ пг/мл ($p < 0,01$), 2-гуруҳда эса $32,87 \pm 6,75$ пг/мл ($p < 0,001$; $\Delta p < 0,05$) ни ташкил этган. TLR2 концентрацияси назорат гуруҳида $11,69 \pm 0,56$ нг/мл бўлса, 1-гуруҳда $22,03 \pm 1,20$ нг/мл ($p < 0,01$), 2-гуруҳда эса $36,96 \pm 4,13$ нг/мл ($p < 0,001$; $\Delta p < 0,001$) даражасига кўтарилилган. Олинган натижалардан кўриниб турибдики, РАнинг факат бўғим шаклида ҳам, айниқса бўғимдан ташқари шаклида яллиғланиш цитокинлари ва TLR2 экспрессияси кескин юқори бўлади. Бу эса ушбу маркерларнинг касалликнинг фаоллиги ва оғирлигини баҳолашда муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади.

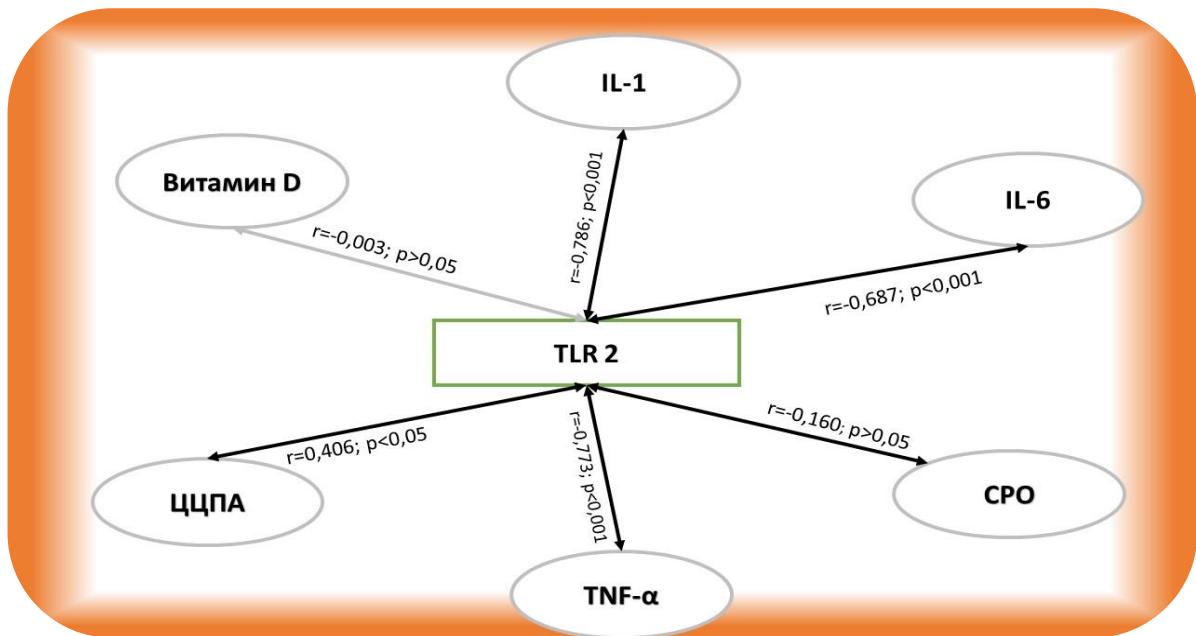


Корреляция 0,01 даражада (икки томонлама) аҳамиятли.

Корреляция 0,05 даражада (икки томонлама) аҳамиятли

5-расм. Ревматоид артрит бўғим шакли билан оғриган беморларда яллиғланиш марқёрлари ва тұғма иммун рецепторлари экспрессиясининг кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик

Олиб борилган Спирмен корреляция таҳлили натижаларига кўра, РА бўғим шакли билан оғриган беморларда TLR2 даражаси ИЛ-1 ($r=0,711$; $p < 0,01$), ИЛ-6 ($r=0,649$; $p < 0,01$) ва ЎНО- α ($r=0,648$; $p < 0,01$) билан кучли ва статистик аҳамиятли ижобий боғлиқликка эга экани аниқланди. Бу ҳолат TLR2нинг РА даги яллиғланиш цитокинлари билан узвий алоқада бўлиб, патологик жараённинг фаоллигини тартибга солишида муҳим ўрин тутишини тасдиқлайди. Шу билан бирга, TLR2 ва Витамин D, шунингдек ЦЦПА ва СРО кўрсаткичлари ўртасида аҳамиятли корреляция қайд этилмади.



Корреляция 0,01 даражада (икки томонлама) аҳамиятли.

Корреляция 0,05 даражада (икки томонлама) аҳамиятли

6-расм. Ревматоид артритнинг бўғимдан ташқари шакли билан оғриган беморларда яллиғланиш маркёrlари ва түфма иммун рецепторлари экспрессиясининг кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик

РА нинг бўғимдан ташқари шакли билан оғриган беморларда корреляцион таҳлил натижаларига кўра, TLR2 ва асосий яллиғланиш цитокинлари – ИЛ-1 ($r=0,786$; $p<0,01$), ИЛ-6 ($r=0,687$; $p<0,001$) ҳамда ЎНО- α ($r=0,773$; $p<0,01$) ўртасида кучли ва статистик аҳамиятли ижобий боғлиқлик аниқланди. Бу ҳолат TLR2нинг РА патогенезидаги марказий ўрнини ва унинг яллиғланиш жараёнлари билан узвий боғлиқлигини тасдиқлайди. Шунингдек, TLR2 ва ЦЦПА кўрсаткичи ўртасида ўртача кучга эга ижобий корреляция кузатилди ($r=0,406$; $p<0,01$), бу клиник кўрсаткичларнинг иммунологик маркерлар билан уйғунлигини кўрсатади. Бироқ, TLR2 билан Витамин D ($r=-0,003$; $p>0,05$) ва СРО ($r=-0,160$; $p>0,05$) ўртасида сезиларли боғлиқлик аниқланмади. Демак, TLR2 кўрсаткичи асосан яллиғланиш цитокинлари ва касаллик фаоллиги индекслари билан уйғун тарзда ўзгаради, аммо метаболик кўрсаткичлар билан алоқаси қайд этилмади.

1-жадвал

Ревматоид артритнинг 1-гуруҳ бўғим шаклида билан оғриган беморларда TLR2 ни DAS 28 билан корреляцион таҳлил

Корреляцион боғлиқлик				
		TLR 2 нг/мл	DAS28	
Спирмен бўйича	TLR 2 нг/мл	r	1,000	0,069
		P	-	0,624
	DAS28	r	0,069	1,000
		P	0,624	-

Спирмен корреляция таҳлили TLR2 даражаси ва DAS28 кўрсаткичлари орасида сезиларли боғлиқликни аниқламади ($r=0,069$; $p=0,05$), бу мазкур гуруҳда TLR2нинг касаллик фаоллиги билан аҳамиятли алоқаси йўқлигини кўрсатади.

2-жадвал

Ревматоид артритнинг 2-гуруҳ бўғимдан ташқари шаклида билан оғриган bemорларда TLR2 ни DAS 28 билан корреляцион таҳлил

Корреляцион боғлиқлик				
			TLR 2 нг/мл	DAS28
Спирмен бўйича	TLR 2 нг/мл	r	1,000	0,636**
		P	-	0,000
	DAS28_	r	0,636**	1,000
		P	0,000	-

Корреляция **- $p<0,01$ даражада (икки томонлама) ишончли ҳисобланади

Спирмен корреляция таҳлили TLR2 даражаси ва ревматоид артрит фаоллигини баҳоловчи DAS28 кўрсаткичлари орасида сезиларли ижобий боғлиқликни аниқлади ($r=0,636$; $p<0,01$), бу TLR2нинг РА патогенезида ва касаллик фаоллигини баҳолашда эҳтимолий ролини кўрсатади.

Иммун яллиғланиш маркерлари ва уларнинг фаоллашув босқичларини таҳлил қилиш орқали РА нинг фаоллик даражаси, клиник шакли ҳамда бўғимдан ташқари асоратлар ривожланишини башорат қилиш имкони пайдо бўлади.

Шу нуқтаи назардан, клиник ва биокимёвий кўрсаткичлар билан биргаликда TLR2 фаоллигини баҳолаш РА кечишини тавсифлаш, хавф гуруҳларини стратификациялаш ва прогнозни белгилашда қўшимча ахборот манбаи бўлиб хизмат қиласи.

Ушбу иш натижалари 2010 йилда ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) томонидан таклиф этилган РА диагностика ва классификация алгоритмига қўшимча илмий асос сифатида таклиф этилади. Тадқиқотнинг йўналиши – иммун яллиғланиш маркерлари ва TLR2 рецепторининг фаоллигини таҳлил қилиш орқали РА нинг бўғим ва бўғимдан ташқари шаклларида кечиш хусусиятларини баҳолаш ҳамда ушбу маълумотлар асосида диагностик алгоритмни такомиллаштиришдан иборатdir.



Изоҳ: Б.Ш-бўғим шакли; Б.Т.Ш-бўғимдан ташқари шакли.

7-расм. Ревматоид артрит билан оғриган беморларни олиб боришиш алгоритми

Яратилган алгоритмда қўйидаги босқичлар назарда тутилган:

1. Беморларни клиник гурӯҳларга ажратиш.
2. Комплекс клиник ва лаборатор текширувлар ўтказиш
3. РА фаоллигини аниқлаш
4. TLR2 рецепторининг зардобдаги даражасини баҳолаш
5. Диагностик ва прогностик баҳолаш

TLR2 рецептор фаоллигининг ортиши ревматоид артритда яллигланиш жараёни кучайиши билан тўғридан-тўғри боғлиқлиги аниқланди.

Паст фаолликда — TLR2 миқдори меъёр доирасида бўлиб, яллигланиш суст кечади.

Ўртача фаолликда — TLR2 даражаси ўртача юқори бўлиб, иммун фаоллашувнинг кучайиши кузатилади.

Юқори фаолликда — айниқса бўғимдан ташқари шаклда, TLR2 экспрессияси кескин ошиб, тизимли яллигланиш жараёнини кўрсатади.

6. Хулоса ва амалиётда қўлланилиши

Олинган натижалар ревматоид артритнинг бўғим ва бўғимдан ташқари шаклларида TLR2 рецептор фаоллигини баҳолаш орқали: ревматоид артритнинг кечиши ва оқибатлар ривожланишини башпорат қилиш, шунингдек, касаллик фаоллик даражасини баҳолашда қўшимча мезон сифатида қўлланилиши имкон беришидан далолат беради.

ХУЛОСАЛАР

“Ревматоид артритнинг клиник кечиши ва авжланишида тизимли яллиғланиш биомаркерларнинг ўрни” мавзусидаги диссертация бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ревматоид артритга чалинган беморларда касалликнинг 56,4% улуси бўғим шакли ва 43,6% бўғимдан ташқари кўриниши аниқланиб, улар тизимли яллиғланиш жараёни даражаси бўйича ўзаро фарқланган. Бунда касалликнинг бўғимдан ташқи кўриниши ўзининг тизимли яллиғланиш кўрсаткичларининг устунлиги билан ажралиб турган. .

2. Ревматоид артритнинг бўғимдан ташқари кўринишида касалликнинг фаоллик даражаси (DAS28) кучайиб бориши беморларнинг қон зардобида TLR2 даражасини ортиб бориши билан боғлиқ бўлиб, бунда юқори фаоллик даражасида у 2 дан зиёд баробар устунлиги аниқланган.

3. Ревматоид артрит бўғим шакли билан оғриган беморларда TLR2 билан яллиғланиш цитокинлари ИЛ-1, ИЛ-6 ва ЎНО-а ўртасида кучли ижобий корреляциялар бор ($r=0,649$, $p=-0,711$, $p<0,001$). Бўғимдан ташқари шакли билан оғриган беморларда эса бу узвий боғлиқлик янада юқори даражада бўлади ($p<0,001$) ва тизимли яллиғланиш жараёнининг оғирлик даражаси ортишига сабаб бўлади.

4. Илмий тадқиқотимиздан олинган натижалар асосида, TLR2 нинг экспрессиясини баҳолаш ревматоид артритнинг кечиши ва оқибатлар ривожланишини башорат қилиш, шунингдек, касаллик фаоллик даражасини баҳолашда қўшимча мезон сифатида қўлланилиши имкон беришидан далолат беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

МИРЗАЕВА ШАХНОЗА ХАМИДЖОНОВНА

**РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В
КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ - 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за B2025.2.PhD/Tib5843.

Диссертация выполнена в Ташкентского государственного медицинского университета.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Эшмурзаева Аида Абдиганиевна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Ахмедов Халмурод Сайдуллаевич
доктор медицинских наук, профессор

Юлдашева Гулчехра Рустамовна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

**Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации**

Защита диссертации состоится «_____» 2026 г. в _____ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентском государственном медицинском университете (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного медицинского университета (зарегистрирована, № ____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «_____» 2025 год.

(Протокол рассылки № ____ от «_____» 2025 года)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость ревматоидным артритом (РА) в мире составляет в среднем от 0,6% до 1,6% населения. RA занимает ведущее место среди воспалительных аутоиммунных заболеваний, поражающих суставы. При этом заболеваемость внесуставными клиническими проявлениями составляет 8-13 случаев на 100 тыс. населения. По данным исследований, у больных RA внесуставные поражения составляют 23-38%. В некоторых развитых странах, в Европейском регионе 42-66% RA отмечается как приоритетная патология среди ревматических заболеваний, в то время как на территории Содружества Независимых Государств (СНГ) этот показатель составляет 54-70%. Хотя заболевание чаще встречается у трудоспособных людей в возрасте 30-50 лет, оно может развиваться в любом возрасте. RA является одним из основных факторов нетрудоспособности и инвалидности населения. По этой причине это создает серьезные социальные и медицинские проблемы для системы здравоохранения.

Во всем мире большое значение имеет взаимосвязь маркеров системного воспаления с состоянием и степенью тяжести при РА. В частности, интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α), а также в последние годы Toll-like рецепторы, особенно Toll-like receptor 2 (TLR2), играют важную роль в патогенезе РА. Они распознают микробные или эндогенные сигнальные молекулы, активируют сигнальные пути NF-кВ и усиливают синтез медиаторов воспаления. Уровень экспрессии TLR2 используется для определения активности заболевания и прогнозирования его течения. Эти биомаркеры отражают хронические иммуновоспалительные процессы при РА и тесно связаны с клиническими и лабораторными показателями у пациентов. Повышение уровня биомаркеров системного воспаления тесно связано с активностью артрита, масштабом суставного и внесуставного поражения, которые могут служить дополнительным критерием в диагностике и улучшении исходов РА. Следовательно, как IL-1, IL-6, TNF- α и TLR2.

Перед системой здравоохранения нашей республики стоит ряд приоритетных задач, направленных на повышение качества медицинских услуг населению, в том числе на приведение оказываемых услуг в соответствие с международными стандартами. Масштабные комплексные мероприятия проводятся в целях решения задач повышения уровня медицинского обслуживания в стране, обеспечения широкого охвата и доступности медико-социальных услуг, пропаганды здорового образа жизни среди населения, внедрения современных методов диагностики и лечения. Вместе с тем, принимаются меры, направленные на улучшение оказания медицинскими работниками качественной помощи ревматологическим больным. Исходя из этого, повышение активности РА и раннее выявление

этого состояния, а также совершенствование подходов к оценке риска усугубления процесса позволит предотвратить осложнения и инвалидизацию.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» и № ПП-215 от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению первичной медико-санитарной помощи к населению и повышению эффективности медицинских услуг», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Исследования по изучению клинического течения внесуставных проявлений РА проводились во многих ведущих научных центрах и университетах мира. В частности, американские ученые E. Minichiello, L. Semerano и M.S. Boissier изучали динамику глобального распространения РА путем анализа эпидемиологических показателей, доступных в базах данных Medline и EMBASE.

В Швеции такие исследователи, как S. Bernatsky, D. Feldman и M. De Civita, определили общую распространенность РА в популяции. Среди российских специалистов О.М. Фоломеева, Е.А. Галушко и Ш.Ф. Эрдес глубоко проанализировали клинико-эпидемиологические особенности РА в стране. Также глобальной эпидемиологии РА посвящены работы таких исследователей, как I. Rudan, S. Sidhu и A. Papana.

С иммунопатогенетической точки зрения, Brentano и соавторы показали, что экспрессия TLR2 в синовиальной ткани при РА в 3-4 раза выше, чем в здоровой контрольной группе. Это подтверждает роль TLR2 в активации аутоиммунных воспалительных процессов. Вместе с тем, в исследованиях Generali E., Bose T., Selmi C., Voncken J.W. (2018) и Muili P., Rantalaiko V., Kautiainen H., Virta L.J., Eriksson J.G. (2019) показано значение TLR2 и других иммунных медиаторов в клиническом течении и исходе заболевания у больных РА.

В ряде клинических исследований по TLR2 было отмечено, что уровень его экспрессии тесно связан со стадией активности РА, выработкой аутоантител и медиаторами воспаления. Например, в исследованиях A. Ospelt, C. Gay и G. Colling (2017) было обнаружено, что у пациентов с РА наблюдается чрезмерная активация TLR2 в синовиальной жидкости и периферической крови. В исследованиях B. Huang, J. Zhao (2019) показано, что активность TLR2 играет важную роль в патогенезе ревматоидного артрита, усиливая секрецию таких цитокинов, как TNF- α и IL-6.

Внесуставные проявления РА, включая влияние на печень, легкие, сердце и кроветворную систему, изучались во многих научных центрах. J.A. Gilbert, M.J. Blaser, J.G. Caporaso, J.K. Jansson, S.V. Lynch и R. Knight (2018) изучали влияние снижения функции печени, иммунной дисфункции, связанной с микробиотой, а также воспаления у ревматологических больных. Л.Р. Эспиноза и соавторы (2020) отметили, что ревматоидный артрит увеличивается среди европейского населения, особенно в молодом и трудоспособном возрасте.

Исследования, проведенные в Узбекистане, свидетельствуют о том, что число больных РА увеличивается из года в год. Ученые нашей страны глубоко изучили взаимосвязь между хроническим течением ревматоидного артрита и системными функциональными изменениями у больных ревматологическими заболеваниями и выявили ряд клинически значимых закономерностей (Каримов М.Ш., Ахмедов Х.С., Эшмурзаева А.А., Тухтаева Н.Х., Шукурова Ф.Н.). В них показана связь между хроническим течением ревматоидного артрита, повышением биомаркеров деструкции соединительной ткани и снижением функции печени.

Вместе с тем, в нашей стране проводятся исследования, посвященные роли биомаркеров иммунного воспаления, в том числе Toll-like receptors (TLR) в патогенезе РА. В частности, начались научные исследования по определению экспрессии рецептора TLR2 в сыворотке крови и оценке его клинико-диагностической и прогностической значимости. Это направление еще не до конца разработано, и отечественные научные исследования позволяют обогатить мировой опыт и предоставить новые данные о клиническом течении РА в национальной популяции.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках научного направления Ташкентского государственного медицинского университета № 011800229 «Разработка новых подходов к повышению эффективности диагностики и лечения внутренних болезней. Рациональные методы профилактики» (2021-2024 гг.).

Целью исследования является оценка тяжести клинического течения ревматоидного артрита на основе определения маркеров системного воспаления и показателей рецептора Toll-like 2 и их прогностическая значимость.

Задачи исследования:

сравнительный анализ клинико-биохимических показателей у больных с суставными и внесуставными формами ревматоидного артрита;

изучение влияния экспрессии Toll-like 2 (TLR2) в сыворотке крови на течение заболевания у пациентов с суставной и внесуставной формы ревматоидного артрита;

определить взаимосвязь между показателями системного воспаления – интерлейкином-1, интерлейкином-6, фактором некроза опухоли-α и активностью Toll-like 2 рецептора в сыворотке крови и оценить его вклад в

механизмы прогрессирования клинических проявлений ревматоидного артрита;

разработка диагностического алгоритма для ранней диагностики, тяжести клинического течения и прогнозирования риска исходов у больных ревматоидным артритом на основе оценки уровня экспрессии рецепторов Toll-like 2.

Объектом исследования являются 94 пациента, проходивших лечение в отделении кардиоревматологии Национального медицинского центра.

Предмет исследования Результаты объективного обследования пациентов, общий анализ крови, биохимический анализ крови, результаты иммуноферментного анализа (ИЛ-1, ИЛ-6, α -ФНО, TLR2).

Методы исследования. В исследовании использовались клинические методы исследования, визуально-аналоговая шкала (ВАШ), индекс DAS28 (Disease Activity Score 28), а также общеклинические, биохимические, иммунологические анализы (рентгенологическое исследование суставов) и статистические методы.

Научная новизна исследования состоит из:

установлено, повышенное экспрессия TLR2 рецепторов при ревматоидном артрите коррелирует со степенью активности заболевания;

выявлена связь между интерлейкином-1, интерлейкином-6, α -фактором некроза опухоли и активностью Toll-like рецепторов в сыворотке крови при обострении ревматоидного артрита;

обоснована достоверная связь прогрессирования системного воспалительного процесса при ревматоидном артрите со сдвигом уровня TLR2 как предиктора прогрессирования заболевания;

обоснованы критерии прогнозирования течения заболевания, стабильности уровня активности и развития исходов в зависимости от сдвигов уровня TLR2 при ревматоидном артрите.

Практические результаты исследования состоят из:

изучение показателей уровня экспрессии маркеров системного воспаления и рецепторов врожденного иммунитета у больных ревматоидным артритом в ходе исследования позволяет оценить их взаимосвязь с активностью, прогнозировать клиническое течение заболевания и развитие осложнений;

на основе оценки показателей биомаркеров системного воспаления и уровня экспрессии врожденных иммунных рецепторов в сыворотке крови осуществляется мониторинг и эффективный контроль воспалительного процесса у пациентов с ревматоидным артритом;

изучение взаимосвязи между клинико-биохимическими показателями и уровнем TLR2 при внесуставной форме ревматоидного артрита позволяет выявить заболевание на ранней стадии и стабилизировать риск развития осложнений.

Интеграция клинико-иммунологических показателей, результатов биохимических анализов, данных инструментальных исследований пациентов с РА позволяет совершенствовать принципы диагностики, давать

рекомендации по наблюдению за течением заболевания, разрабатывать новые подходы к профилактике негативных суставных и внесуставных последствий.

Достоверность результатов исследования обосновывается соответствием использованных в работе подходов и методов, теоретических данных полученным результатам, методологической правильностью проведенных исследований, достаточным количеством больных, обоснованностью методов статистического анализа, их обработкой с использованием современных клинических, лабораторно-инструментальных, статистических методов, дополняющих друг друга, заключением, подтверждением полученных результатов компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что изучение экспрессии уровня биомаркеров системного воспаления в сыворотке крови, с оценкой их негативного влияния на активность и функционального состояния больных РА, позволяет разработать меры, направленные на профилактику дальнейшего прогрессирования заболевания.

Практическая значимость исследования заключается в ограничении инвалидизации и предотвращении развития осложнений за счет влияния на течение и клиническую активность РА, улучшении качества жизни пациентов, оптимизации затрат на лечение, а также оптимизации методов лечения с использованием алгоритма ведения пациентов, созданного в ходе исследования.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по методу определения и диагностики биомаркеров системного воспаления при РА:

первая научная новизна: Выявление взаимосвязи между увеличением количества TLR2 при ревматоидном артрите и степенью активации заболевания и его прогрессированием было внедрено в практику приказом № 36 от 07.04.2025 г. Ташкентской городской клинической больницы № 3 и приказом № 01-66 от 16.05.2025 г. Ташкентской областной специализированной соматической больницы (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 26/45 от 07 октября 2025 г.). Социальная эффективность: позволяет проводить раннюю диагностику и оценку активности РА у пациентов. Экономическая эффективность: в результате ранней диагностики и прогнозирования активности РА сокращены сроки пребывания больных в стационаре и достигнута экономия средств на диагностику и лечение. Заключение: раннее прогнозирование и своевременная диагностика состояния пациентов с РА позволяет сохранить их здоровье, трудоспособность и навыки самообслуживания в течение длительного времени, а также улучшить качество жизни;

вторая научная новизна: Выявление взаимосвязи между интерлейкином 1, интерлейкином 6, а-фактором некроза опухоли и активностью Toll-like рецепторов в сыворотке крови при обострении клинического течения

ревматоидного артрита внедрено в практику приказом № 36 от 07.04.2025 г. Ташкентской городской клинической больницы № 3 и приказом № 01-66 от 16.05.2025 г. Ташкентской областной специализированной соматической больницы (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 26/45 от 07 октября 2025 г.). Социальная эффективность: доказана значимость результатов иммунологических, клинико-биохимических и инструментальных исследований у больных РА. Экономическая эффективность: за счет определения степени активации провоспалительных цитокинов при ранней диагностике степени тяжести суставного синдрома достигнуто сокращение дней пребывания больных в стационаре, экономия средств, затрачиваемых на диагностику и лечение. Вывод: Прогнозирование и своевременная диагностика пациентов с РА позволили сохранить здоровье, трудоспособность и навыки самообслуживания в течение длительного времени и улучшить качество жизни, снизить риск инвалидности и смертности;

третья научная новизна: обоснование достоверной связи обострения системного воспалительного процесса при ревматоидном артите со сдвигом уровня TLR2 как предиктора обострения заболевания внедрено в практику приказом № 36 от 07.04.2025 г. Ташкентской городской клинической больницы № 3 и приказом № 01-66 от 16.05.2025 г. Ташкентской областной специализированной соматической больницы (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 26/45 от 07.10.2025 г.). Социальная эффективность: позволяет проводить раннюю диагностику и прогноз путем определения показателей иммунологического воспаления у больных РА. Экономическая эффективность: за счет ранней диагностики и прогнозирования РА достигнуто сокращение дней пребывания больных в стационаре, экономия средств, затрачиваемых на диагностику и лечение. Вывод: своевременная диагностика показателей воспаления у пациентов с РА позволяет поддерживать здоровье, трудоспособность и навыки самообслуживания в течение длительного времени, улучшать качество жизни и повышать эффективность лечебных мероприятий;

четвертая научная новизна: обоснование критериев прогнозирования течения заболевания, стабильности уровня активности и развития исходов в зависимости от сдвигов количества TLR2 при ревматоидном артите внедрено в практику приказом № 36 от 07.04.2025 г. Ташкентской городской клинической больницы № 3 и приказом № 01-66 от 16.05.2025 г. Ташкентской областной специализированной соматической больницы (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 000108 от 11 октября 2025 г.). Социальная эффективность: результаты исследования позволяют прогнозировать течение заболевания, уровень активности и развитие исходов путем оценки изменений количества TLR2 у пациентов с ревматоидным артритом. Это позволяет на практике использовать иммунологические показатели для раннего выявления стойких и тяжелых форм ревматоидного артрита, наблюдения за клиническим состоянием и определения индивидуального

терапевтического подхода. Таким образом, внедрение показателей TLR2 в клиническую практику способствует раннему выявлению системных проявлений ревматоидного артрита и повышению эффективности ведения заболевания. Это, в свою очередь, позволяет улучшить качество жизни пациентов, продлить период ремиссии и восстановить социальную активность. Вывод: установлено, что изменение количества TLR2 у больных ревматоидным артритом имеет важное значение при прогнозировании степени активности, течения и возможных исходов заболевания. Оценка этого показателя с помощью клинико-лабораторных методов позволяет на ранней стадии выявить тяжелые и стойкие формы ревматоидного артрита, контролировать динамику заболевания и определять тактику лечения на основе индивидуального подхода к пациенту. Это имеет важное клиническое и практическое значение для улучшения качества жизни пациентов, продления периода ремиссии и предотвращения развития осложнений.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на научных конференциях, в том числе 4 международной и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 22 научных работ, из них 8 журнальных статей, в том числе 6 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, заключения и списка литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные подходы к процессам этиологии и патогенеза ревматоидного артрита, особенности клинических проявлений заболевания и инновационные методы диагностики**» освещены современные подходы к этиологии и патогенезу ревматоидного артрита. Проанализирована взаимосвязь генетической предрасположенности, факторов внешней среды и нарушений регуляции иммунной системы в развитии заболевания. Показана роль аутоиммунного воспаления, нарушения баланса цитокинов и активации Toll-подобных рецепторов в формировании активности заболевания в процессе патогенеза.

В этой главе также представлена информация о клинических проявлениях и внесуставных формах ревматоидного артрита, включая системные клинические формы и влияние внутренних органов. Проанализированы преимущества и недостатки существующих методов диагностики и лечения.

Во второй главе диссертации «**Общая характеристика клинического материала пациентов с ревматоидным артритом и применённых методов исследования**» описаны общая характеристика обследованных больных, дизайн исследования, материалы и методы, данные статистической обработки результатов исследования. Для решения поставленных задач были обследованы 94 пациента с РА, которые были разделены на две группы, 1-ю группу составили 53 пациента с суставной формой РА, 2-ю группу - 41 пациент с внесуставной формой РА и контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 19 до 70 лет без диагноза РА. Все пациенты проходили лечение в отделениях кардиоревматологии Национального медицинского центра. Соотношение мужчин и женщин у больных РА составило 11% и 89% соответственно.

Пациентам были проведены клинические, лабораторные, иммунологические и инструментальные исследования. Диагноз РА был поставлен согласно критериям ACR/EULAR (2010).

Установлена длительность заболевания (менее 1 года и более 15 лет).

При постановке диагноза учитывались следующие критерии:

- возраст больных и длительность заболевания РА;
- суставной синдром, протекающий в виде моно-или олигоартирита, одно-или двустороннего сакроилеита;

Наличие внесуставных проявлений РА.

При оценке суставного синдрома определяли клинико-патологические формы и стадии течения РА, а также индекс активности по DAS28.

Для определения внесуставной формы РА были проанализированы общеклинические, биохимические, воспалительные, иммунологические показатели.

Лабораторные исследования включали: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), острые фазовые пробы (С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитрулиновому пептиду (ЦЦПА), биохимические (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий белок, билирубин).

ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α определяли в сыворотке крови на иммунохимическом электрохемилюминесцентном анализаторе Rayto RT-2100C Microplate Reader (Германия). Для определения содержания ИЛ-1, ИЛ-6 использовали наборы Human IL-1A, IL-6A ELISA Kit, кат. № HUFI102585, чувствительность: <18,75 пг/мл, диапазон измерений: 31,25-2000 пг/мл, производства FineTest Co., ltd.

Для оценки количественного уровня врожденного иммунного биомаркера - TLR2 в сыворотке крови человека использовали метод фермент-связанного иммunoсорбентного анализа (ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Для определения концентрации врожденного иммунного биомаркера

использовался специальный коммерческий стандартный набор ELISA, диапазон измерения: 0,312-20 нг/мл, разработанный MyBioSource, Elabscience, Bioassay Technology Laboratory (China).

Инструментальные исследования включали: рентгенографию суставов и ультразвуковое исследование суставов. Рентгенологическое исследование суставов рук и ног проводилось в прямой проекции. Рентгенологическая стадия поражения суставов верхних и нижних конечностей определялась по Штейнброкеру. Ультразвуковое исследование суставов проводилось на аппарате MINDRAY DC-80. При этом анализировались толщина синовиальной мембранны, объем и свойства синовиальной жидкости, суставные деформации, состояние сухожилий и связок, акустическое строение суставной полости и синовиальной оболочки.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation).

Сбор, проверка, систематизация исходных данных и визуализация результатов осуществлялись с помощью программы Microsoft Office Excel 2016.

Для оценки различий между группами использовался критерий χ^2 Пирсона. Если ожидаемое значение четырёхпольной таблице было меньше 5, то использовался точный критерий Фишера. При сравнении количественных показателей с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, при $p<0,05$ различия считались значимыми. U-критерий Манна-Уитни использовался для сравнения независимых групп для данных, отличных от нормального распределения.

В третьей главе диссертации «Анализ клинико-биохимических показателей у больных с суставными и внесуставными формами ревматоидного артрита» приведены результаты возрастного показателя и частоты встречаемости РА по полу, дана общая характеристика больных с суставными и внесуставными формами РА, результаты общеклинического и лабораторно-иммунологического анализа.

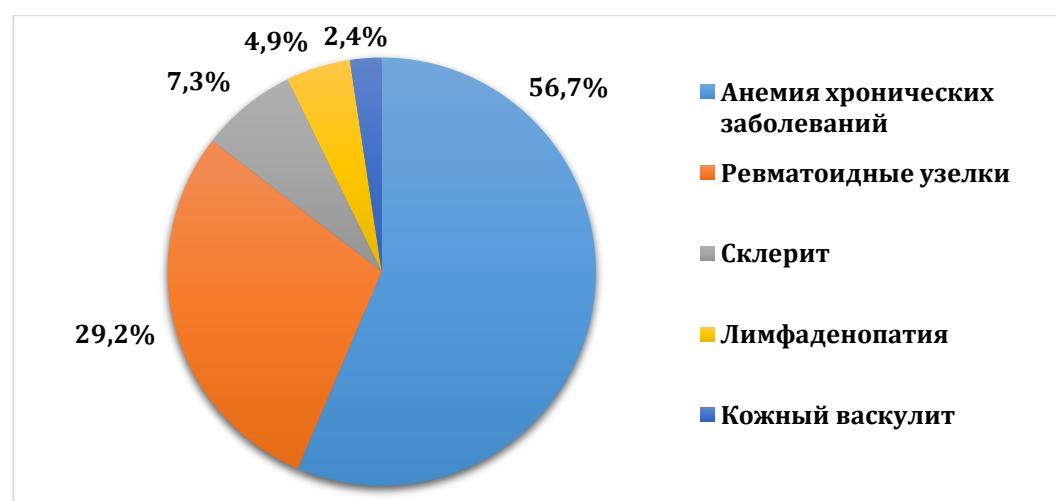


Рисунок 1. Внесуставное клиническое течение при ревматоидном артите

По результатам исследования у 41 больного ревматоидным артритом были зарегистрированы внесуставные клинические признаки. Эти пациенты составили 43,6% от общей наблюдаемой группы. Анализ показал, что среди внесуставных проявлений наибольшую долю занимает анемия хронических заболеваний, выявленная в 56,1% случаев. При этом ревматоидные узелки - 29,2%, склерит - 7,3%, лимфаденопатия - 4,9%, а также кожный васкулит - 2,4% больных.

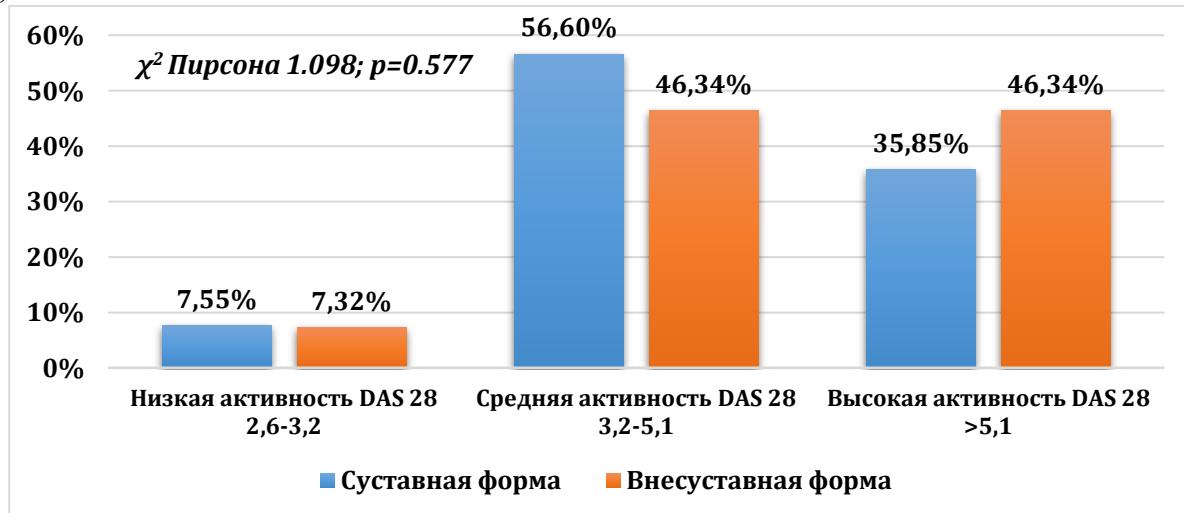
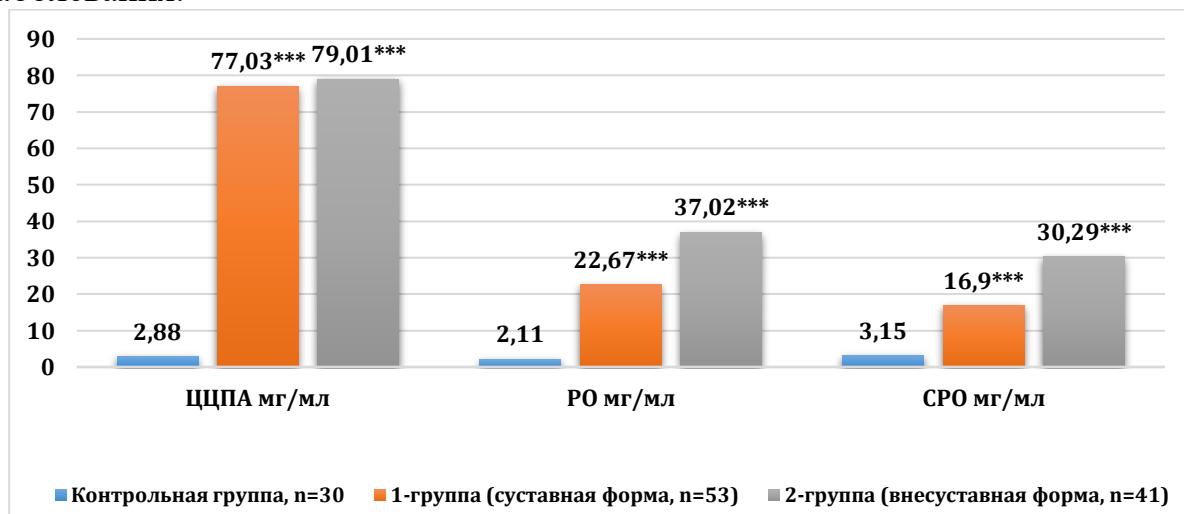


Рисунок 2. Уровни активности DAS28 при ревматоидном артрите

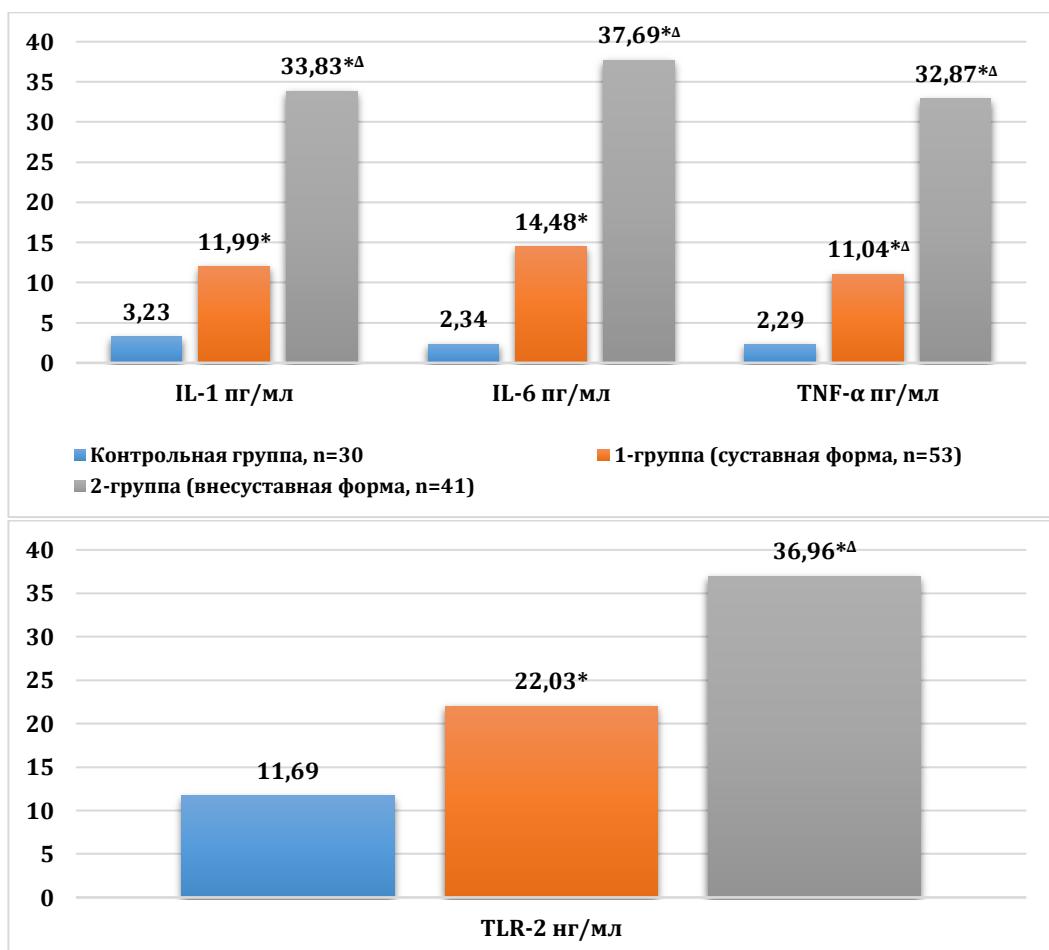
При анализе уровней активности DAS у больных РА у больных 1 группы низкая активность составила 7,55%, средняя активность 56,6%, а высокая активность 35,85%. Во 2-й группе низкая активность выявлена в 7,32%, средняя и высокая активность - в 46,34% случаев. При внесуставной форме уровень активности был выше и характеризовался тяжелым течением заболевания.



Примечание: * - достоверность различий (*- P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001). ЦЦПА - антитела к циклическому цитрулиновому пептиду. РО - ревматоидный фактор. СРБ-С-реактивный белок

Рисунок 3. Количественные показатели серологических биомаркеров при ревматоидном артрите

В четвертой главе диссертации «**Оценка взаимосвязи между клинико-биохимическими показателями и активностью TLR2 при ревматоидном артрите в зависимости от его форм**» установлено, что у больных РА воспалительные маркеры были резко выше, чем в контрольной группе. (Циклические антитела к цитированному пептиду) ЦЦПА был практически низким в контроле, достигая уровня 77 мг/мл в суставной форме и 79 мг/мл во внесуставной форме ($p<0,05$). Количество ревматоидного фактора в контроле составляло 2 мг/мл, в то время как в суставной форме оно увеличивалось до 23 мг/мл, а во внесуставной форме - до 37 мг/мл ($p<0,05$). С-реактивный белок также был зарегистрирован с низким уровнем в контрольной группе, увеличившись до 16,9 мг/мл в суставной форме и до 30 мг/мл во внесуставной форме ($p<0,05$). Особенno при внесуставной форме уровни ЦЦПА и РФ были высокими, что указывает на связь с тяжелым течением и системными проявлениями заболевания.

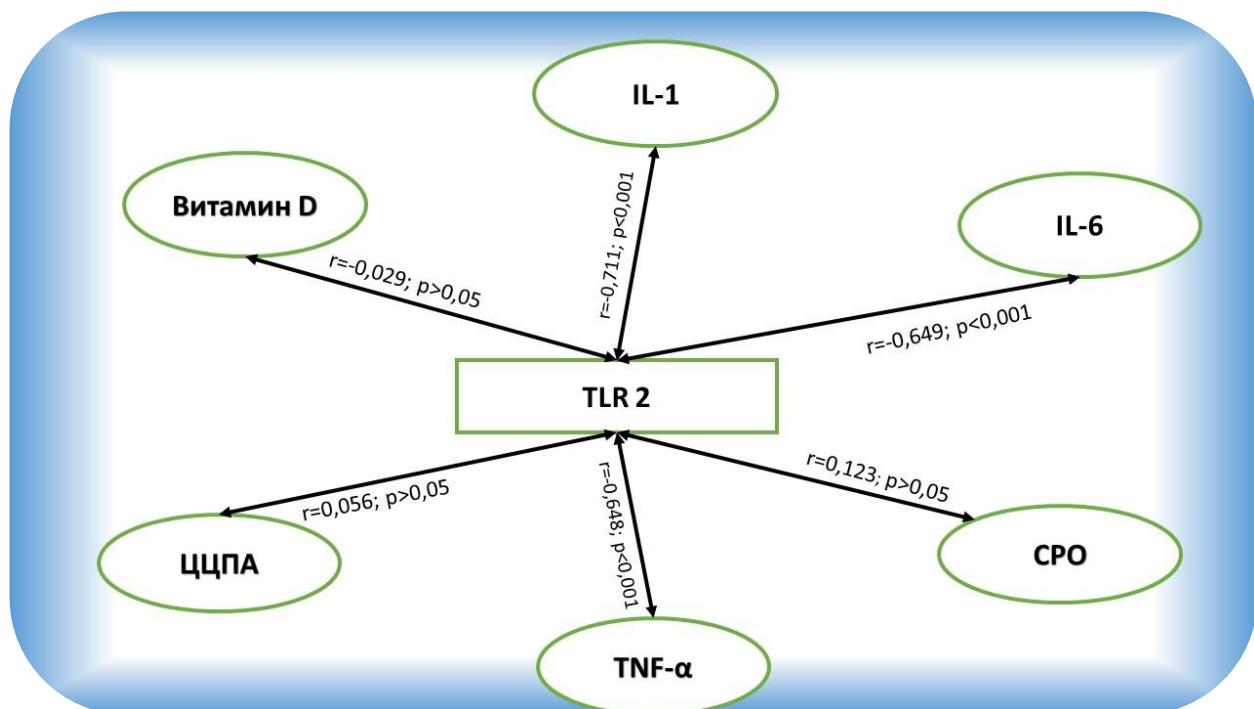


Примечание: * - достоверность различий (*- $P<0,05$; ** - $P<0,01$; *** - $P<0,001$).

^Δ -по сравнению с "I группой" (- $P<0,05$; - $P<0,01$; - $P<0,001$) установлена достоверная разница между средними арифметическими значениями.

Рисунок 4. Анализ показателей провоспалительных цитокинов у больных с суставными и внесуставными формами ревматоидного артрита

Как видно из представленных данных, уровни системных воспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) и рецепторов TLR2 у больных РА были достоверно выше, чем в контрольной группе. Концентрация IL-1 в контрольной группе составила $3,23 \pm 0,25$ пг/мл, тогда как в 1-й группе почти в 4 раза ($11,99 \pm 1,73$ пг/мл; $p < 0,01$), а во 2-й группе более чем в 10 раз ($33,83 \pm 7,27$ пг/мл; $p < 0,001$; $\Delta p < 0,001$). IL-6 также был резко выше контроля ($2,34 \pm 0,30$ пг/мл) и составил $14,48 \pm 1,96$ пг/мл ($p < 0,01$) в 1-й группе и $37,69 \pm 7,76$ пг/мл во 2-й группе ($p < 0,001$; $\Delta p < 0,001$). Уровень ФНО- α в контрольной группе составил $2,29 \pm 0,48$ пг/мл, в 1-й группе $11,04 \pm 2,31$ пг/мл ($p < 0,01$), а во 2-й группе $32,87 \pm 6,75$ пг/мл ($p < 0,001$; $\Delta p < 0,05$). Концентрация TLR2 в контрольной группе составила $11,69 \pm 0,56$ нг/мл, в 1-й группе $22,03 \pm 1,20$ нг/мл ($p < 0,01$), а во 2-й группе $36,96 \pm 4,13$ нг/мл ($p < 0,001$; $\Delta p < 0,001$). Как видно из полученных результатов

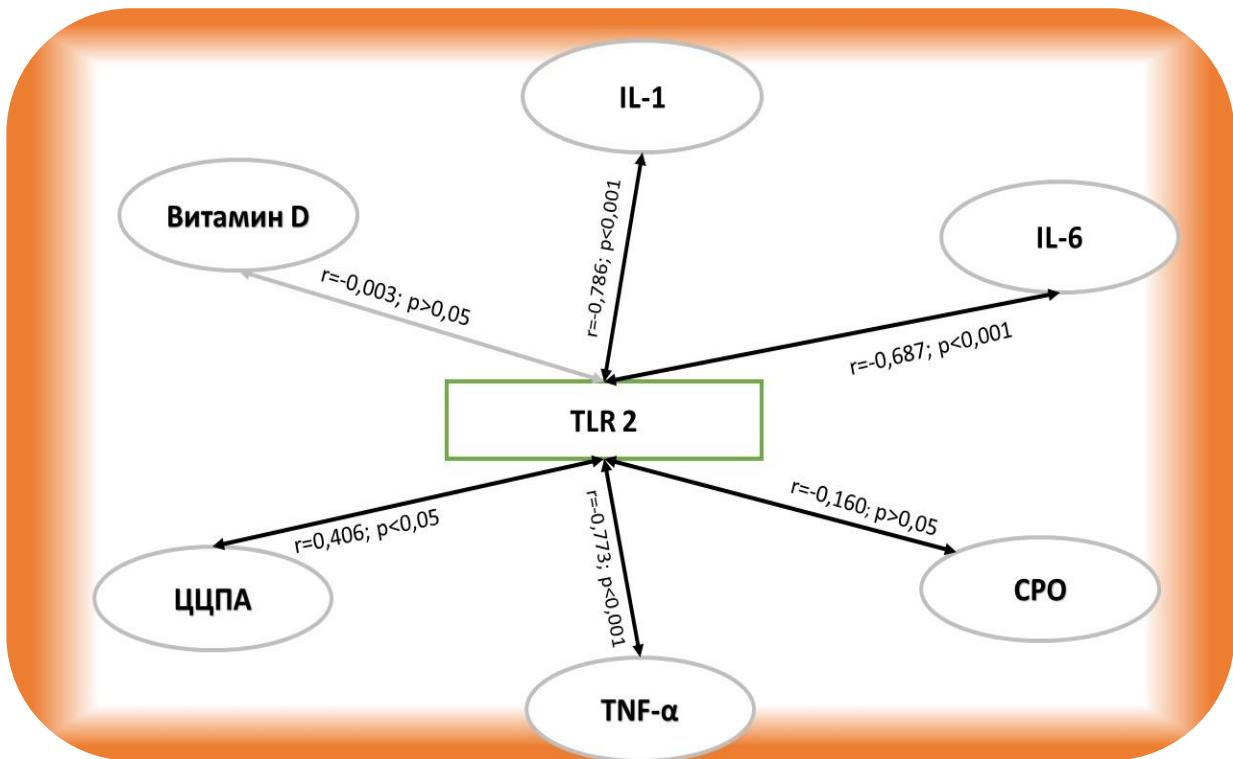


Корреляция значима на уровне 0,01 (двусторонняя).

Корреляция достоверна на уровне 0,05 (двусторонняя)

Рисунок 5. Корреляция между маркерами воспаления и показателями экспрессии врожденных иммунных рецепторов у больных с суставной формой ревматоидного артрита

По результатам проведенного корреляционного анализа Спирмена установлено, что у больных с суставной формой РА уровень TLR2 имеет сильную и статистически значимую положительную корреляцию с IL-1 ($r=0,711; p < 0,01$), IL-6 ($r=0,649; p < 0,01$) и ФНО- α ($r=0,648; p < 0,01$). Это подтверждает, что TLR2 тесно связан с воспалительными цитокинами при РА и играет важную роль в регуляции активности патологического процесса. При этом достоверной корреляции между показателями TLR2 и витамина D, а также ЦЦПА и СРБ не отмечено.



Корреляция значима на уровне 0,01 (двусторонняя).
 Корреляция достоверна на уровне 0,05 (двусторонняя)

Рисунок 6. Корреляция между показателями экспрессии маркеров воспаления и врожденных иммунных рецепторов у больных внесуставной формой ревматоидного артрита

По результатам корреляционного анализа у больных с внесуставной формой РА выявлена сильная и статистически значимая положительная связь между TLR2 и основными провоспалительными цитокинами - IL-1 ($r=0,786$; $p<0,01$), IL-6 ($r=0,687$; $p<0,01$) и ФНО- α ($r=0,773$; $p<0,01$). Это подтверждает центральную роль TLR2 в патогенезе РА и его тесную связь с воспалительными процессами. Также наблюдалась положительная корреляция средней силы между показателем TLR2 и ЦСПА ($r=0,406$; $p<0,01$), что свидетельствует о сочетании клинических показателей с иммунологическими маркерами. Однако достоверной связи между TLR2 и витамином D ($r=-0,003$; $p<0,05$) и СРБ ($r=-0,160$; $p<0,05$) не выявлено. Следовательно, показатель TLR2 изменяется в основном в соответствии с воспалительными цитокинами и индексами активности заболевания, но связи с метаболическими показателями не отмечено.

Корреляционный анализ Спирмена выявил достоверную положительную связь между уровнем TLR2 и показателями DAS28, оценивающими активность ревматоидного артрита ($r=0,636$; $p<0,01$), что указывает на возможную роль TLR2 в патогенезе РА и оценке активности заболевания.

Таблица 1**Корреляционный анализ TLR2 с DAS 28 у больных с суставной формой ревматоидного артрита 1 группы**

Корреляция				
			TLR 2 нг/мл	DAS28
По Спирмену	TLR 2 нг/мл	r	1,000	0,069
		P	-	0,624
	DAS28	r	0,069	1,000
		P	0,624	-

Корреляционный анализ Спирмена не выявил достоверной связи между уровнем TLR2 и показателями DAS28 ($r=0,069$; $p=0,05$), что указывает на отсутствие достоверной связи TLR2 с активностью заболевания в данной группе.

Таблица 2**Корреляционный анализ TLR2 с DAS 28 у больных с внесуставной формой ревматоидного артрита 2 группы**

Корреляция				
			TLR 2 нг/мл	DAS28
По Спирмену	TLR 2 нг/мл	r	1,000	0,636**
		P	-	0,000
	DAS28	r	0,636**	1,000
		P	0,000	-

Корреляция **- $p<0,01$ является достоверным на уровне (двусторонне)

Анализ маркеров иммунного воспаления и стадий их активации позволяет прогнозировать степень активности, клиническую форму РА и развитие внесуставных осложнений.

С этой точки зрения оценка активности TLR2 в сочетании с клинико-биохимическими показателями служит дополнительным источником информации для описания течения РА, стратификации групп риска и определения прогноза.

Результаты данной работы предлагаются в качестве дополнительной научной основы к алгоритму диагностики и классификации РА, предложенному ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) в 2010 году. Направление исследования - оценка особенностей течения суставных и внесуставных форм РА путем анализа

активности маркеров иммунного воспаления и рецептора TLR2, а также совершенствование диагностического алгоритма на основе этих данных.



Примечание: С.Ф -суставная форма. В.Ф -внесуставная форма.

Рисунок 7. Алгоритм ведения больных ревматоидным артритом

Созданный алгоритм предусматривает следующие этапы:

1. Разделение пациентов на клинические группы.
2. Проведение комплексных клинических и лабораторных исследований
3. Определение активности РА
4. Оценка уровня сывороточного рецептора TLR2
5. Диагностическая и прогностическая оценка

Установлено, что повышение активности рецептора TLR2 напрямую связано с усилением воспалительного процесса при ревматоидном артите.

При низкой активности - уровень TLR2 в пределах нормы, воспаление протекает медленно.

При умеренной активности - уровень TLR2 умеренно высокий, наблюдается усиление иммунной активации.

При высокой активности - особенно во внесуставной форме, экспрессия TLR2 резко возрастает, указывая на системный воспалительный процесс.

6. Заключение и практическое применение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что оценка активности рецептора TLR2 при суставных и внесуставных формах ревматоидного артрита позволяет: прогнозировать течение и развитие последствий ревматоидного артрита, а также использовать его в качестве дополнительного критерия при оценке степени активности заболевания.

ВЫВОДЫ

По результатам проведенных исследований по диссертации на тему **«Роль биомаркеров системного воспаления в клиническом течении и прогрессировании ревматоидного артрита»** представлены следующие выводы:

1. 56,4% пациентов РА имели суставную форму, 43,6% - внесуставную форму, которые различались по степени системного воспалительного процесса. При этом внесуставная картина заболевания отличалась преобладанием показателей системного воспаления.

2. Повышение уровня активности заболевания (DAS28) при внесуставных формах РА связано с повышением уровня TLR2 в сыворотке крови пациентов, уровень которого при высокой активности возрастает более чем в 2 раза.

3. У пациентов с суставной и внесуставной формами ревматоидного артрита наблюдалась сильная прямая корреляционная связь между сдвигами уровня TLR2 и провоспалительными цитокинами, включая IL-1, IL-6 и ФНО- α . ($r=0,649$, $r=-0,711$, $p<0,001$). Это свидетельствует о том, что сдвиг уровня TLR2 влияет на степень системного воспалительного процесса.

4. Оценка экспрессии TLR2 рецепторов позволяет прогнозировать течение и развитие последствий ревматоидного артрита, а также использовать его в качестве дополнительного критерия при оценке уровня активности заболевания.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY
TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY**

MIRZAYEVA SHAKHNOZA KHAMIDJONOVNA

**THE ROLE OF INFLAMMATORY BIOMARKERS IN THE CLINICAL
COURSE AND PROGRESSION OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

14.00.05 – Internal diseases

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for B2025.2.PhD/Tib5843.

The dissertation was prepared at the Tashkent state medical university.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at (www.ziyonet.uz).

Scientific adviser:

Eshmurzaeva Aida Abdiganievna
Doctor of Medical Sciences, Docent

Official opponents:

Akhmedov Khalmurod Sadullaevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Yuldasheva Gulchekhra Rustamovna
Doctor of Medical Sciences, Docent

Leading organization:

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation

The defense of the dissertation will take place on «____» _____ 2026 y., at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent state medical university (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent state medical university, (registered No._____), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

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

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

A.L. Alyavi

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the PhD)

The aim of the study is The aim of the study is to assess the severity of the clinical course of rheumatoid arthritis based on the determination of markers of systemic inflammation and Toll-like 2 receptor parameters and to develop prognostic significance in the development of its consequences.

The subjects of the study 94 patients undergoing treatment in the cardiorheumatology department of the National Medical Center

The scientific novelty of the study is as follows:

it has been established that an increase in the level of TLR2 in rheumatoid arthritis correlates with the degree of disease activation and its progression;

the relationship between interleukin 1, interleukin 6, α -tumor necrosis factor and Toll-like receptor activity in blood serum in the exacerbation of the clinical course of rheumatoid arthritis was revealed;

the role of the exacerbation of the systemic inflammatory process in rheumatoid arthritis as a predictor of the exacerbation of the disease is substantiated by a reliable correlation with a shift in the level of TLR2;

the criteria for predicting the course of the disease, stability of the level of activity, and the development of consequences in rheumatoid arthritis based on shifts in the level of TLR2 are substantiated.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the method of identifying and diagnosing systemic inflammatory biomarkers in RA:

first scientific novelty: the study of the relationship between an increase in the level of TLR2 in rheumatoid arthritis and the degree of activation of the disease and its progression was introduced into the practice of the Tashkent City Clinical Hospital No. 3 dated 07.04.2025 No. 36 and the Tashkent Regional Specialized Somatic Hospital No. 01-66 dated 16.05.2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 26/45 dated 07.10.2025). Social effectiveness: allows for early diagnosis and assessment of RA activity in patients. Economic efficiency: as a result of early diagnosis and prediction of RA activity, the duration of hospital treatment of patients was reduced, and savings in the costs of diagnosis and treatment were achieved. Conclusion: early prediction and timely diagnosis of the condition of patients with RA makes it possible to preserve their health, maintain their ability to work and self-care skills for a long time, as well as improve the quality of life;

second scientific novelty: The determination of the relationship between interleukin 1, interleukin 6, α -tumor necrosis factor and Toll-like receptor activity in blood serum in the exacerbation of the clinical course of rheumatoid arthritis was put into practice by order of the Tashkent City Clinical Hospital No. 3 dated 07.04.2025 No. 36 and the Tashkent Regional Specialized Somatic Hospital No. 01-66 dated 16.05.2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 26/45 dated October 07, 2025). Social effectiveness: the significance of the results of immunological, clinical-biochemical, and instrumental studies in patients with RA has been proven. Economic efficiency: by

determining the level of activation of pro-inflammatory cytokines in the early diagnosis of the severity of articular syndrome, it was possible to reduce the number of days of hospital stay of patients, save money on diagnosis and treatment. Conclusion: prediction of the fate and timely diagnosis of patients with rheumatoid arthritis is carried out by the Ministry of Health;

the third scientific novelty: The validity of the connection between the exacerbation of the systemic inflammatory process in rheumatoid arthritis and the shift in the level of TLR2 as a predictor of the progression of the disease was introduced into the practice of the Tashkent City Clinical Hospital No. 3 dated 07.04.2025 No. 36 and the Tashkent Regional Specialized Somatic Hospital No. 01-66 dated 16.05.2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 26/45 dated 07.10.2025). Social effectiveness: allows for early diagnosis and prognosis by determining the indicators of immunological inflammation in patients with RA. Economic efficiency: due to early diagnosis and prognosis of RA, it was possible to reduce the number of days of hospital stay of patients, save funds spent on diagnosis and treatment. Conclusion: as a result of timely diagnosis of inflammatory indicators in patients with RA, a long-term improvement in health, work capacity, and self-care skills was achieved;

fourth scientific novelty: The justification of the criteria for predicting the course of the disease, the stability of the level of activity and the development of consequences depending on the shifts in the amount of TLR2 in rheumatoid arthritis was put into practice by order of the Tashkent City Clinical Hospital No. 3 dated 07.04.2025 No. 36 and the Tashkent Regional Specialized Somatic Hospital No. 01-66 dated 16.05.2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 000108 dated October 11, 2025). Social effectiveness: the results of the study allow predicting the course of the disease, the degree of activity, and the development of consequences by assessing changes in the level of TLR2 in patients with rheumatoid arthritis. This allows for the early detection of persistent and severe forms of rheumatoid arthritis through the practical use of immunological indicators, monitoring the clinical condition, and determining an individual therapeutic approach. Thus, the introduction of TLR2 indicators into clinical practice contributes to the development of systemic blindness in rheumatoid arthritis.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, a literature review, four chapters, conclusions, a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Karimov M.Sh., Mirzayeva Sh.X., Eshmurzaeva A.A., Isroilov A.G. Inflammatory Biomarkers in Rheumatoid Arthritis: A Comprehensive Evaluation of Their Prognostic Value for Disease Severity and Outcomes // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2025. – №15(4). – P.1285-1290. (14.00.00; №2)
2. Mirzayeva Sh.Kh., Eshmurzaeva A.A., Marufkhanov Kh.M. Role of Systemic Inflammatory Biomarkers in Determining Disease Activity and Clinical Progression of Rheumatoid Arthritis // Central Asian Journal of Medicine. – 2025. – №9. – P.131-138. (14.00.00)
3. Karimov M.Sh., Eshmurzaeva A.A., Mirzayeva Sh.X., Normatova K.Sh., Kamolova M.M. Revmatoid artritni tashxislash mezonlarini takomillashtirishning zamonaviy yondoshuvlari // O‘zbekiston terapiya axborotnomasi. – 2025. – №1. – 103-107-b. (14.00.00; №7)
4. Karimov M.Sh., Eshmurzayeva A.A., Mirzayeva Sh.X., Normatova K.Sh., Kamolova M.M. Revmatoid artritda immun yallig‘lanish ko‘rsatkichlarini klinik-diagnostik xususiyatlari va ahamiyati. // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. – 2025. – №3. – 12-14 b. (14.00.00; №13)
5. Karimov M.Sh., Mirzayeva Sh.X., Eshmurzaeva A.A., Isroilov A.G. Revmatoid artritning klinik kechishi va faolligini baholashda tizimli yallig‘lanish biomerkerlarining ahamiyati // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. – 2025. – №8. – 32-39-b. (14.00.00; №13)
6. Мирзаева Ш.Х., Эшмурзаева А.А., Норматова К.И. Ревматоид артрит клиник кечишида коморбид патологияларнинг ўрни // Tibbiyot asoslari. Xalqaro tibbiyot jurnal. – 2025. – №5. – 1-jild. – 33-37-b. (14.00.00)
7. Mirzayeva Sh.X., Eshmurzayeva A.A. Revmatoid artritni tashxislashda yallig‘lanish biomerkerlarining o‘rni // O‘zbekiston terapiya axborotnomasi. – 2025. – № 2. – 170-173-b. (14.00.00; №7)
8. Karimov M.Sh., Mirzayeva Sh.X., Eshmurzaeva A.A., Isroilov A.G. Birlamchi tibbiy bo‘g‘inda revmatoid artritni erta tashxislash // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. – 2025. – № 6. – 28-30-b. (14.00.00; №13)

II бўлим (II часть; II part)

9. Mirzayeva Sh.X., Eshmurzayeva A.A. Revmatoid artritda serologik markerlarning diagnostik ahamiyati // O‘zbekiston terapiya axborotnomasi. – 2025. – №3. – 79-b.
10. Mirzayeva Sh.X., Eshmurzayeva A.A., Isroilov A.G. Revmatoid artritda vitamin D tanqisligi va TLR2 faolligining klinik ahamiyati. // O‘zbekiston terapiya axborotnomasi. – 2025. – №3. – 78-b.

11. Mirzayeva Sh.X., Eshmurzayeva A.A. Revmatoid artritda immun markerlar darajasi va klinik ko‘rsatkichlar bilan o‘zaro bog‘liqligi // O‘zbekiston terapiya axborotnomasi. – 2025. – №3. – 79-b.

12. Mirzayeva Sh.X. Revmatoid artritni tashxislash mezonlarini takomillashtirish. // Yosh olimlar xalqaro anjumani «Zamonaviy tibbiyotning dolzarb muammolari». – 18-aprel 2025-yil.

13. Mirzayeva Sh.Kh. Prognostic Significance of Systemic Biomarkers in the Clinical Monitoring of Rheumatoid Arthritis // Special edition “Only English” “Advances in Medical Research and Practice Conference” – October 24, 2025.

14. Karimov M.Sh., Mirzayeva Sh.X., Eshmurzayeva A.A. Revmatoid artritdning bo‘g‘im va bo‘g‘imdan tashqari shakllarida klinik belgilar tahlili. // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. – 2025. – 78-b.

15. Karimov M.Sh., Mirzayeva Sh.X., Eshmurzayeva A.A., Isroilov A.G‘. Revmatoid artritda yallig‘lanish oldi sitokinlarining tahlili // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. – 2025. – 78-79-b.

16. Amonkeldiyeva K.M., Eshmurzayeva A.A., Mirzayeva Sh.X. Revmatoid artritda depressiv buzilish darajasi: klinik va psixologik korrelyatsiya. // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. – 2025. – 248-b.

17. Мирзаева Ш.Х., Эшмурзаева А.А. Диагностическая значимость ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду при суставной и внесуставной формах ревматоидного артрита // XXV Юбилейный всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2025» Сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 16-17 октября 2025. – С.156-157.

18. Мирзаева Ш.Х. Иммуновоспалительные маркеры у пациентов с ревматоидным артритом: взаимосвязь с клиническим течением. // XXV Юбилейный всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2025» Сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 16-17 октября 2025. – С.153-154.

19. Мирзаева Ш.Х. Взаимосвязь экспрессии Toll-подобного рецептора 2 и уровня витамина D у пациентов с суставной и внесуставной формами ревматоидного артрита // XXV Юбилейный всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2025» Сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 16-17 октября 2025. – С.154-155.

20. Karimov M.Sh., Mirzayeva Sh.X., Eshmurzayeva A.A. Revmatoid artritda tizimli yallig‘lanish biomarkerlarini aniqlash va tashxislash usuli. // Uslubiy tavsiyanoma. – Toshkent, 2025. – 26 bet.

21. Abzalova D.A., Mirzayeva Sh.X. Revmatoid artritli bemorlarda surunkali yurak yetishmovchiligining tarqalishi // GUVOHNOMA № DGU 49204. – O‘zbekiston Respublikasining Dasturiy mahsulotlar davlat reyestrida 02.04.2025 y. ro‘yxatdan o‘tkazildi.

22. Karimov M.Sh., Mirzayeva Sh.X., Eshmurzayeva A.A., Isroilov A.G‘. Comparative assessment of the laboratory characteristics of articular and extraarticular forms of rheumatoid arthritis. // International scientific and practical conference “Cutting edge-science 2025” – Shawnee, USA. – January-March 2025. – P.57-58.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида таҳрирдан ўтказилди.



Босмахона лицензияси:

7716



Разрешено к печати: 18 декабря 2025 года
Объем – 2,7 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «TimesNewRoman»
Заказ № 5389 - 2025. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi»
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru