

**УРГАНЧ ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.06/2025.27.12.Tib.20.01  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРКАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЭСАНКУЛОВ МУХАММАД ОЛИМОВИЧ**

**СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА  
УРОМОДУЛИН ВА АНТИОКСИДАНТ ФЕРМЕНТЛАРНИ  
КОДЛОВЧИ ГЕНЛАРНИНГ ПОЛИМОРФИЗМИ ВА  
ГИПЕРУРИКЕМИЯНИНГ ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**Самарқанд – 2026**

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

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

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

**Эсанкулов Мухаммад Олимович**

Сурункали буйрак касалликларининг ривожланишида уромодулин ва антиоксидант ферментларни кодловчи генларнинг полиморфизми ва гиперурикемиянинг прогностик аҳамияти ..... 3

**Эсанкулов Мухаммад Олимович**

Прогностическая значимость гиперурикемии и полиморфизма генов кодирующих уромодулин и антиоксидантные ферменты в прогрессировании хронической болезни почек ..... 25

**Esankulov Mukhammad Olimovich**

Prognostic value of hyperuricemia and polymorphisms of genes encoding uromodulin and antioxidant enzymes in the progression of chronic kidney disease..... 47

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 51

**ЭСАНКУЛОВ МУХАММАД ОЛИМОВИЧ**

**СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА  
УРОМОДУЛИН ВА АНТИОКСИДАНТ ФЕРМЕНТЛАРНИ  
КОДЛОВЧИ ГЕНЛАРНИНГ ПОЛИМОРФИЗМИ ВА  
ГИПЕРУРИКЕМИЯНИНГ ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.3. PhD/Tib3760 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертациянинг автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (реферат)) Илмий кенгашнинг расмий веб-сайтида ([www.urgfiltma.uz](http://www.urgfiltma.uz)) ва «Ziyonet» ахборот-таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

<b>Илмий раҳбар:</b>	<b>Ташкенбаева Элеонора Негматовна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Ахмедова Нилюфар Шариповна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор <b>Мухамедов Рустам Султанович</b> биология фанлари доктори, профессор
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>Тошкент давлат тиббиёт университети</b>

Диссертация ҳимояси Урганч давлат тиббиёт институти ҳузуридаги илмий даража берувчи PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 рақамли илмий кенгашнинг «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 йил соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 220100, Хоразм вилояти, Урганч шаҳри, Ал-Хоразмий кўчаси, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84, e-mail: [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz)).

Диссертация билан Урганч давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 220100, Хоразм вилояти, Урганч шаҳри, Ал-Хоразмий кўчаси, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84, e-mail: [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz).

Диссертация автореферати 2026 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ тарқатилди.  
(2026 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Р.Ю. Рузобаев**

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

**З.Ф. Джуманиязова**

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

**Р.Б. Абдуллаев**

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

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Сурункали буйрак касаллиги (СБК) – асосий касаллик этиологиясидан қатъий назар, буйрак тўқимасининг шикастланишини кўрсатадиган умумлаштирилган тушунчадир. СБК остида 3 ойдан ортиқ сақланиб қоладиган ҳар қандай буйрак шикастланиш маркерларининг мавжудлиги ва/ёки шу муддат давомида коптокча фильтрация тезлигининг (КФТ)  $<60$  мл/дак/1,73 м<sup>2</sup> доимий пасайиши тушунилади. Статистик маълумотларга кўра, СБК умумий популяциядаги одамларнинг қарийиб 15% да ва ҳар иккинчи артериал гипертензия (АГ) ва қандли диабет (ҚД) билан оғриган беморда ривожланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, СБК 2000 йилдан 2021 йилгача 19 ўриндан 9 ўринга кўтарилиб, дунёдаги ўлим сабаблари орасида биринчи ўнталикка кирди<sup>1</sup>. Ҳозирги вақтда турли кўрсаткичларга кўра, дунё бўйича 800 миллиондан ортиқ киши СБКнинг турли шаклларида азият чекмоқда, бу катталар аҳолисининг тахминан 10-12 фоизини ташкил этади. ЖССТ СБКни сурункали ноинфекцион касалликлар гуруҳининг жуда муҳим қисми сифатида тан олади. Бу гуруҳга кирадиган асосий сабаблар қаторидан артериал гипертензия, қандли диабет ва семизлик асосий ўринни эгаллайди. Даромад даражаси паст ва ўрта бўлган мамлакатларда ушбу омиллар айниқса кенг тарқалган бўлиб, соғлиқни сақлаш тизими эса катта юкламаларга дуч келмоқда.

Глобал таҳлиллар маълумотларига кўра, СБКнинг дунёда барча босқичларининг тарқалиши катта ёшли аҳолининг 9,1% ни ташкил этади, бу эса 700–850 миллион нафар кишига тенг. АҚШда СБК ташхиси 37 миллиондан ортиқ фуқарога қўйилган (бу катта ёшлиларнинг тахминан 15% ини ташкил этади). Фақат 2019 йилнинг ўзида СБК 1,43 миллиондан ортиқ ўлим ҳолатига сабаб бўлган, вақтидан олдин ўлим оқибатида йўқотилган ҳаёт йиллари сони эса 41,5 миллион йилдан ошган. Прогнозларга кўра, 2040 йилга келиб СБК дунёдаги бешта асосий ўлим сабаби қаторига киради. СБКнинг кучайиб боришида гиперурикемия алоҳида ўрин тутди, у яллиғланиш ва оксидланиш жараёнларининг фаоллашувига олиб келади. Бир вақтнинг ўзида генетик факторлар ҳам катта роль ўйнайди яъни, SOD2 (rs4880) ва UMOD (rs4293393) генлари полиморфизми буйрак функциясининг пасайиши индивидуал сезгирлик билан боғланади. Ушбу омилларнинг ўзаро таъсирини чуқур ўрганиш СБК профилактикаси ва даволашда шахсийлаштирилган ёндашувларни асослаш имконини беради.

Ўзбекистон Республикасида миллий эпидемиологик кузатишлар ва Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг ҳисоботларига кўра, сурункали нефропатиялар билан касалланиш сони ҳар йили ортиб бормоқда, жумладан қандли диабетнинг 2 типи, артериал гипертензия ва гиперурикемия кўпайиш частотаси ҳисобига. Эксперт баҳоларига кўра, Ўзбекистон катта ёшли аҳолиси

---

<sup>1</sup> World Health Organization. Kidney diseases: global health challenges and opportunities. WHO Fact Sheet. Geneva: WHO; 2023.

ўртасида СБКнинг эрта босқичлари тарқалиши 9% дан 13% гача ташкил этиши мумкин, аммо касалликни эрта этапларда аниқлаш йетарли даражада эмас.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ – 60-сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тарққиёт стратегияси туғрисида”<sup>2</sup>, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш буйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги фармонлари, 2021 йил 29 июлдаги ПҚ-5199-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдамни янада ривожлантириш чора-тадбирлари туғрисида”ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертацион тадқиқот муайян даражада хизмат қилади.

Ушбу маълумотлар СБКнинг шаклланиши ва такомиллашивида турли патогенетик омиллар ўртасидаги боғлиқликни очиш ва шахсиллаштирилган терапиянинг янги ёндашувларини ишлаб чиқишга қаратилган ушбу тадқиқотнинг долзарблигини таъкидламоқда.

**Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида илм-фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мос келиши.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг IV. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.**

СБК муаммоси, унинг ташхиси, профилактикаси ва прогнозини аниқлаш замонавий нефрологиядаги марказий йўналишлардан бири ҳисобланади. Сўнгги йилларда СБК патогенези генетик, метаболик, қон-томир ва яллиғланиш омиллари ўзаро таъсири асосида шаклланадиган тизимли касаллик сифатидаги қарашлар сезиларли даражада кенгайди. Халқаро нефрология ассоциациялари (KDIGO, ERA, ISN) буйрак фаолиятининг тез пасайишига олиб келадиган омилларни, жумладан яширин ва субклиник предикторларни эрта аниқлаш зарурлигига алоҳида эътибор қаратмоқда.

Ҳозирги вақтда СБК патогенези ва прогрессисида гиперурикемиянинг ролига оид катта ҳажмдаги клиник ва эпидемиологик маълумотлар тўпланган. АҚШдаги CRIC Study, Италиядаги URRAN Project, АҚШдаги NHANES ҳамда Япониядаги CKD-Japan Cohort каби йирик тадқиқотлар шунчаки ошган сийдик кислотаси (СК) даражаси КФТнинг пасайиши, юрак-қон томир асоратлари хавфининг ошиши ва СБК билан оғриган беморларда умумий ўлим кўрсаткичининг юқорилиги билан мустақил боғлиқлигини аниқ кўрсатди. Шу билан бирга, гиперурикемия маркерми ёки касалликни юзага келтирувчи сабабми, деган савол ҳали ҳам баҳсли ҳисобланади, бу эса масаланинг чуқурроқ тадқиқ этилишига эҳтиёж борлигини англатади.

---

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг фармони, 20.01.2022 йилдаги ПФ–60-сонсонли “Янги Ўзбекистоннинг 2022-2026 йилларда ривожланиш стратегияси туғрисида”

Замонавий нефрологиянинг алоҳида йўналишларидан бири СБКга генетик мойилликни ўрганишга бағишланган. Сўнгги йилларда халқаро илмий адабиётларда UMOD генининг полиморфизмлари нефроннинг дистал бўлимларида синтезланадиган асосий оқсил бўлган уромодулин экспрессиясини тартибга солувчи ген кенг тадқиқ қилинмоқда. Геном бўйлаб боғлиқлик тадқиқотлари (GWAS), хусусан А. Köttgen ва муаллифдошларининг (2010) иши, илк бор UMOD гени rs4293393 варианты билан СБК, гиперурикемия ва артериал гипертония хавфи ўртасидаги боғлиқликни намоён этди. Кейинчалик ўтказилган тадқиқотлар (Европа ва Осиё популяцияларида) ушбу боғлиқлик мавжудлигини тасдиқлади, бироқ аллельлар учрашиш частотаси ва уларнинг клиник аҳамиятида сезиларли этник фарқлар мавжуд эканлиги аниқланди.

Алоҳида қизиқиш уйғотадиган йўналишлардан бири SOD2 гени (rs4880, Ala16Val) полиморфизми, у митохондриял супероксиддисмутаза 2 ферментини кодлайди. Бу фермент буйрак ҳужайраларининг антиоксидант ҳимоясида ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Аланиннинг валинга алмашиши митохондрияга ферментнинг йетказилишида сусайиш, оксидловчи стресс ва яллиғланиш реакцияларининг кучайишига олиб келади, бу эса нефропатиянинг, айниқса қандли диабетнинг 2 типиди (ҚД2), тезроқ илгарилаши билан боғлиқ эканлиги аниқланган. Гарчи бу борада бир қатор илмий асосланган тадқиқотлар мавжуд бўлса-да, уларнинг кўпчилиги АҚШ, Ғарбий Европа мамлакатлари, Япония, Жанубий Корея ва Хитойда ўтказилган.

Сўнгги 10 йил ичида Ўзбекистонда ГУнинг метаболик синдром компонентлари, АГ ва СБК прогрессияси хавфи билан ўзаро боғлиқлигини ўрганишга барқарор қизиқиш кузатилмоқда. Бессимптом гиперурикемиянинг ЮИК билан боғлиқлиги Каюмов У.К. ва ҳаммуаллифлар (2019), Умарова З.Ф. (2017), Аляви А.Л., Ташкенбаева Э.Н. (2017, 2023) ишларида ўрганилган. Шу билан бирга, маҳаллий муаллифларнинг мавжуд алоҳида нашрлари асосан СБК патогенези ва даволашининг умумий жиҳатларига қаратилган бўлиб, молекуляр-генетик усуллар, биомаркерлар ва клинко-лаборатория таҳлилини ягона тадқиқот доирасида бирлаштирувчи мултидисциплинар ёндашув амалда мавжуд эмас.

Шу тарзда, ушбу муаммонинг халқаро даражада ўрганилганлик даражаси йетарлича юқори бўлиб, айниқса гиперурикемия, UMOD ва SOD2 генлари полиморфизми каби алоҳида омиллар бўйича кенг қамровли маълумотлар мавжуд. Бироқ, Ўзбекистонда гиперурикемия ва генетик омилларнинг СБКнинг ривожланиб боришидаги ўрнини бир вақтда баҳолайдиган комплекс тадқиқотлар амалга оширилмаган. Мазкур диссертация иши ана шу илмий бўшлиқни тўлдиради, замонавий молекуляр-генетик технологиялар ва клиник таҳлилни интеграция қилган ҳолда, тадқиқотга ҳам илмий янгилик, ҳам амалий аҳамият бағишлайди.

**Диссертация тадқиқотининг олий таълим ёки илмий-тадқиқот муассасасида амалга оширилаётган илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Ушбу диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт

университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ амалга оширилган. Хусусан, №ПЗ-20170927280-сонли “Юрак ишемик касаллигининг ноаниқ шакллари башорат қилишга қаратилган молекуляр-генетик усуллари ишлаб чиқиш ва уларни шахсийлаштирилган терапияда қўллаш” мавзусидаги лойиҳа (2019–2021 йй.) доирасида бажарилган.

**Тадқиқот мақсади:** Сийдик кислотаси даражасига боғлиқ ҳолда СБК ривожланишини аниқлаш усуллари тақомиллаштириш ҳамда уромодулинни кодловчи UMOD (T/C; rs4293393) ва антиоксидант ферментни кодловчи SOD2 (Ala16Val; rs4880) генлари полиморфизмининг ҳиссасини ҳисобга олган ҳолда диагностика усуллари тақомиллаштириш.

**Тадқиқот вазифалари:**

KDIGO классификацияси бўйича 1–3 босқичдаги СБК бўлган беморларда гиперурикемиянинг прогностик аҳамиятини ўрганиш ва унинг учраш частотасини буйрак функцияси оғирлашиши билан боғлиқ ҳолатларда баҳолаш;

UMOD (T>C; rs4293393) ва SOD2 (Ala16Val; rs4880) генларининг полиморфизмлари билан СБК беморларидаги сийдик кислотаси даражаси кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлаш;

уромодулинни кодловчи UMOD (T>C; rs4293393) ва антиоксидант ферментни кодловчи SOD2 (Ala16Val; rs4880) генларнинг полиморфизмини СБК билан касалланган беморларда ва назорат гуруҳида тақсимланишини ўрганиш ҳамда уларнинг касаллик ривожланишига мойилликдаги ҳиссасини аниқлаш;

СБК ва гиперурикемия билан касалланган беморларда UMOD (T>C; rs4293393) ва SOD2 (Ala16Val; rs4880) генларининг полиморфизм генотипларини ҳисобга олган ҳолда терапия самарадорлигини баҳолаш;

Гиперурикемия ва генетик маркерлар (SOD2 ва UMOD)нинг буйрак функцияси динамикаси ҳамда СБКнинг прогрессиясидаги эҳтимолий прогностик ролини аниқлаш.

**Тадқиқот объекти** Самарқанд вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказининг терапия бўлимида кузатувда бўлган 124 нафар СБК билан оғриган беморлар.

**Тадқиқот предмети** СБК билан оғриган беморлардан олинган вена қони ва қон плазма (сыворотка) асосида UMOD (T/C; rs4293393) ва SOD2 (Ala16Val; rs4880) генларининг полиморфизмларини аниқлаш бўйича клиник, лаборатор, биокимёвий ва молекуляр-генетик тадқиқотларни амалга ошириш, шунингдек, сийдик таҳлили ва КФТ ҳисоб-китоблари.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқот давомида қуйидаги усуллар қўлланилди: умумий клиник усуллар, биокимёвий таҳлиллар, иммунофермент таҳлиллари, молекуляр-генетик усуллар, инструментал ташхис усуллари, статистик таҳлил усуллари.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги**

Илк бор ўрганилган популяция шароитида гиперурикемия билан SOD2 (Ala16Val; rs4880) ва UMOD (T>C; rs4293393) генларининг полиморфизми



ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ҳамда уларнинг 1–3 босқичдаги СБК бўлган беморларда буйрак функциясига таъсири комплекс таҳлил қилинган;

SOD2 генидаги Val аллели ва UMOD генидаги T аллели гиперурикемия шаклланиши ва буйрак функцияси бузилишининг патогенетик омиллари сифатида аниқланган;

SOD2 ва UMOD генларининг полиморфизмларини биргаликда баҳолаш антигиперурикемик терапияни режалаштиришда қўшимча молекуляр-генетик маркерлар сифатида амалий аҳамиятга эга эканлиги кўрсатилди. Ушбу полиморфизмларни биргаликда таҳлил қилиш орқали буйрак функцияси ёмонлашиш хавфини стратификация қилиш ва беморларнинг индивидуал даволаш тактикасини оптималлаштириш мумкинлиги асосланган;

генетик вариантлар фебуксостат билан олиб борилган антигиперурикемик терапия самарадорлиги ва буйрак функциясининг эрта динамикасига сезиларли таъсир кўрсатиши аниқланди. UMOD гени C аллели ва SOD2 гени Ala аллели, “ижобий” вариантлар, ташувчиларида СК миқдори тезроқ нормаллашган ва КФТ пасайиши нисбатан суст бўлгани қайд этилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

Олинган маълумотлар асосида СК даражасини баҳолаш учун қўшимча диагностик кўрсаткичлар ишлаб чиқилди ва улар СБКнинг прогрессия хавфини баҳолашда юқори прогностик аҳамиятга эга эканлиги асослаб берилди.

Медико-генетик таҳлил натижалари шундан далолат берадики, СБК ривожланиши ва прогрессиясида генетик хавф омилларини белгилайдиган номзод генларнинг полиморфик маркерлари орасида UMOD (rs4293393) генидаги T аллели ва T/T генотиби юқори учраш частотасига эга бўлиб, улар касаллик ривожланишига мойиллик билан боғлиқ. Шу билан бирга, C аллели ҳамда C/C ва C/T генотиплари ҳимоя қилувчи таъсир кўрсатиши аниқланди. Шунингдек, таҳлил натижалари кўрсатдики, SOD2 (Ala16Val; rs4880) генидаги Val аллели ва Val/Val генотиби касалликнинг илк ривожланиши ва тез прогрессияси билан боғлиқ юқори хавфни билдиради. Аксинча, Ala аллели ва Ala/Ala генотиби эса нисбатан муҳофаза қилувчи таъсирга эга. Ушбу ишланмаларнинг илмий-амалий аҳамияти шундаки, UMOD ва SOD2 генларининг индивидуал генотиплаштиришга асосланган таҳлили орқали касалликка мойил гуруҳларни доклиник босқичда аниқлаш ва профилактик чоралар ҳамда кейинчалик персоналлаштирилган терапияни танлаш имкони яратилади.

СБК бўлган беморларда гиперурикемияга ирсий мойиллик мавжудлиги бу беморларда узоқ муддатли даврда буйрак асоратлари хавфини оширувчи омил сифатида қаралиши лозим. Ушбу ҳолатларни ҳисобга олиш беморларнинг шахсий хусусиятларига кўра СБК дестабилизацияси даврида индивидуал ва оптимал даволаш тактикаси танлаш имконини беради.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги СБК билан касалланган беморларнинг ҳолатини баҳолашда объектив мезонлардан фойдаланилгани, замонавий ташхис усулларининг қўлланилгани, методологик ёндашувлар ва статистик таҳлил усулларининг

тўғри танлангани, клиник ва генетик маълумотларнинг йетарли ҳажми, шунингдек, гиперурикемия замирида СБК дестабилизациясининг олдини олишга қаратилган тадқиқот натижаларини Ўзбекистон ва хорижда ўтказилган тадқиқотлар билан солиштириш орқали асосланган. Шунингдек, тадқиқот натижалари ваколатли давлат органлари томонидан тасдиқланган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, у аҳоли орасида гиперурикемия учрашиш хусусиятларини, углевод, липид ва пурин алмашинуви компонентлари частотасини баҳолаш орқали ҳудудий маълумотларни ўрганиш, UMOD (rs4293393) ва SOD2 (Ala16Val; rs4880) генларидаги полиморфизм частотасини аниқлаш, даволаш ва профилактика тактикасини оптималлаштириш, шунингдек, асоратларнинг олдини олиш ва прогностик мезонларни ишлаб чиқиш билан боғлиқ.

Амалий аҳамияти эса шундаки, олинган натижалар асосида СБК билан касалланган беморларда гиперурикемия ривожланиш хавф омилларини аниқлаш бўйича математик модел яратилган ва соғлиқни сақлаш амалиётига жорий этилган. Бу эса мазкур касалликнинг прогрессиясини олдини олиш мақсадида самарали профилактик чора-тадбирларни амалга ошириш имконини беради.

**Тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш.** Сурункали буйрак касаллигининг ривожланишининг хусусиятлари бўйича олинган илмий натижалар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий - техник кенгашининг 2025 йил 04 ноябрдаги 28/30-сон ҳулосасига кўра:

*биринчи илмий янгилик:* илк бор маҳаллий популяция шароитида гиперурикемия, SOD2 (Ala16Val; rs4880) ва UMOD (T>C; rs4293393) генларининг полиморфизмлари ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ҳамда уларнинг 1–3 босқичдаги СБК бўлган беморларда буйрак функциясига таъсири комплекс тарзда ўрганилди. Олинган натижалар асосида ГУ, КФТ, креатинин даражаси ва UMOD ҳамда SOD2 генотипларини биргаликда баҳолашга асосланган клиник-генетик скрининг ва хавф стратификацияси бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университети илмий кенгаши томонидан 2025 йил 29-январ 6-сон билан тасдиқланган «Сурункали буйрак касаллигининг латент кечувчи кўринишларини эрта диагностика қилиш, прогнозлаш ва олдини олиш» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси 2025 йил 10 мартдаги 783-7-107-ТВ/2025-сон буйруқ ҳамда Жиззах вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази 2025 йил 10 мартдаги 30-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* ушбу ёндашув СБКни эрта босқичларда аниқлаш, ГУ билан кечувчи беморларни юқори хавф гуруҳига ажратиш ва уларни мунтазам кузатишга имконият беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* скринингни жорий этиш диализ ва стационар даволаш билан боғлиқ умумий харажатларни тахминан 20 %га камайтириш имконини беради;

*иккинчи илмий янгилик:* SOD2 генидаги Val аллели ва UMOD генидаги T аллели ГУ шаклланиши ва буйрак функцияси бузилишининг патогенетик омиллари сифатида аниқланди. Ушбу таклифлар Самарқанд Давлат Тиббиёт университети илмий кенгаши томонидан 2025 йил 29-январ 6-сон билан тасдиқланган «Сурункали буйрак касаллигининг латент кечувчи кўринишларини эрта диагностика қилиш, прогнозлаш ва олдини олиш номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси 2025 йил 10 мартдаги 783-7-107-ТВ/2025-сон буйруқ ҳамда Жиззах вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази 2025 йил 10 мартдаги 30-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* хавф аллелларига эга СКБ билан касалланган беморларни эрта аниқлаш ҳисобига ногиронлик ва меҳнат қобилиятини йўқотиш ҳолатларини камайтиради, бемор ва унинг оиласи учун катта ижтимоий аҳамиятга эга. *Иқтисодий самарадорлиги:* 100 нафар беморни UMOD ва SOD2 бўйича генотиплаш қилишга сарфланадиган 25 млн сўм харажат йилига камида 90 млн сўм диализ тўловларини тежаш имконини бериб, натижада ўзини тўлиқ қоплаб, тахминан 65 млн сўм (яъни 260%) нетто иқтисодий самара келтиради.

*учинчи илмий янгилик;* SOD2 ва UMOD полиморфизмларини биргаликда баҳолаш антигиперурикемик терапияни режалаштиришда қўшимча генетик маркер сифатида амалий аҳамиятга эга экани кўрсатилиб, буйрак функцияси ёмонлашиш хавфини стратификация қилиш ва индивидуал даволаш тактикасини оптималлаштириш асосланди. Ушбу таклифлар Самарқанд Давлат Тиббиёт университети илмий кенгаши томонидан 2025 йил 29-январь 6-сон билан тасдиқланган «Сурункали буйрак касаллигининг такомиллашишида гиперурикемиянинг прогностик аҳамияти» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси 2025 йил 10 мартдаги 783-7-107-ТВ/2025-сон буйруқ ҳамда Жиззах вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази 2025 йил 10 мартдаги 30-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 04 ноябрьдаги 28/30-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* генотипга асосланган шахсийлаштирилган терапия орқали самарасиз схемалар сони камаяди, дорига жавоб берадиган беморлар улуши ортиб, нохуш таъсирлар ва қайта-қайта дори алмаштириш ҳолатлари қисқаради. *Иқтисодий самарадорлиги:* Генотиплашга асосланган фебуксостат терапияси СБК ва гиперурикемияли беморларда дори харажатларини 7–8 %га камайтиб, самарасиз 6 ойлик курслар сонини икки бараваргача қисқартиради.

*тўртинчи илмий янгилик:* генетик вариантлар фебуксостат билан антигиперурикемик терапия самарадорлиги ва буйрак функциясининг эрта динамикасига таъсир қилиши биринчи марта кўрсатилди; “ижобий” вариантлар UMOD C аллели ва SOD2 Ala аллели ташувчиларида СК миқдори тезроқ нормаллашиши ва КФТ пасайиши нисбатан суствлиги исботланди. Ушбу таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университети

илмий кенгаши томонидан 2025 йил 29-январь 6-сон билан тасдиқланган «Сурункали буйрак касаллигининг такомиллашишида гиперурикемиянинг прогностик аҳамияти» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси 2025 йил 10 мартдаги 783-7-107-ТВ/2025-сон буйруқ ҳамда Жиззах вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази 2025 йил 10 мартдаги 30-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* фебуксостатга яхши жавоб берадиган генотипли беморларни олдиндан аниқлаш, КФТни узокроқ барқарор сақлашга имкон беради, бу эса беморларнинг меҳнат қobiliятини сақлашга хизмат қилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* генотипга асосланган фармакогенетик ёндашувни жорий этиш подагра хуружлари ва шошинч мурожаатлар харажатларини тахминан 30 %га, диализга ўтишни қисман кечиктириш ҳисобида эса диализ харажатларини камида 5 %га камайтириш имконини беради. *Хулоса:* Ўтказилган тадқиқот гиперурикемия ва UMOD ҳамда SOD2 полиморфизмларининг 1–3 босқичдаги СБК ривожланиши ва прогрессиясидаги аҳамиятини исботлаб, “хавф” ва “ижобий” генетик вариантлар асосида клиник-генетик хавф стратификацияси ҳамда фебуксостатга асосланган шахсийлаштирилган антигиперурикемик терапия алгоритмининг таклиф этиши орқали нефрология амалиётида прогнозни яхшилаш, диализга эрта чиқишни камайтириш ва даволаш харажатларини оптималлаштириш учун муҳим илмий-амалий асос яратади.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Ушбу тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманда муҳокама қилинди, шулардан 2 таси халқаро ва 2 таси республика миқёсидаги анжуманлардир.

**Тадқиқот натижаларининг нашри.** Диссертация мавзусига оид жами 16 та илмий мақола нашр этилган, шу жумладан 2 та услубий тавсия ва 10 та журнали мақола. Журнал мақолаларининг 6 таси республика нашрларида ва 2 таси хорижий журналларда чоп этилган бўлиб, улар Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан PhD даражасидаги диссертациялар илмий натижаларини эълон қилиш учун тавсия этилган нашрлар рўйхатига киритилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг умумий ҳажми - 107 бетни ташкил этади. Адабиётлар рўйхати 157 та манбани ўз ичига олади, шулардан 116 таси хорижий муаллифлар ишларидир. Ишда 18 та расм ва 26 та жадвал келтирилган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Тадқиқотнинг **кириш қисмида** диссертация ишининг долзарблиги ва унга булган талаб асосланиб кўрсатилган, мақсад ва вазифалар келтирилган, тадқиқот ишининг объекти ва предменти тавсифланган, тадқиқот ишини Ўзбекистон Республикасини фан ва техниканинг ривожланишини устувор йўналишларига мос келиши кўрсатилган, тадқиқот ишининг илмий янгилиги ва амалий натижалари берилган, унинг илмий ва амалий аҳамияти ва уни

амлиётда қўллаш, ишнинг натижаларини апробацияси ва нашр этилиши, диссертация ҳажми ва тузилиши келтирилган.

Диссертациянинг **биринчи бобида** СБК ва унинг прогрессиясининг асосий механизмларига бағишланган замонавий **адабиётлар маълумотлари** умумлаштирилган. ГУ буйрак функциясининг тезроқ пасайишига олиб келувчи эҳтимолий мустақил омил сифатида алоҳида кўриб чиқилган. СК буйрак паренхимасига таъсир кўрсатишнинг асосий патофизиологик йўллари батафсил баён этилган ҳамда уратпасайтирувчи терапиянинг буйрак функциясига таъсирини баҳолаган клиник тадқиқотлар натижалари умумлаштирилган. Бобнинг алоҳида қисми UMOD ва SOD2 генлари, уларнинг полиморфизми ва СБК патогенези ҳамда прогрессиясидаги эҳтимолий ўрнига оид замонавий қарашларга бағишланган.

Диссертациянинг **«Текширилган беморлар ва қўлланган тадқиқот усуллари»** номли **иккинчи бобида** тадқиқотнинг материаллари ва усуллари шунингдек СБК булган беморларнинг умумий курсаткичлари батафсил баён этилган. Ушбу иш Самарқанд вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг «Ички касалликлар» бўлими базасида амалга оширилган. ДНК ажратиш ва генларнинг полиморф маркерларини таҳлил қилиш ишлари «ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти» базасида бажарилган.

#### 1-жадвал

#### СБК билан касалланган беморларнинг умумий клиник тавсифи (n=124)

Кўрсаткичлар	M ± SD / Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	min	max
Ёш, (йил)	53,93 ± 11,93	45,00 - 65,00	22,00	73,00
Креатинин, (мкмоль/л)	159,57 ± 25,33	155,07 - 164,08	115,00	211,00
КФТ, (мл/дақ/1.73 м <sup>2</sup> )	37,05	31,85 - 45,05	30,00	67,40
СК, (мкмоль/л)	430,00	320,00 - 540,00	260,00	750,00
Умумий оксил, (г/л)	68,52 ± 7,21	67,19 - 69,86	51,90	85,30
Протеинурия, (г/л)	0,33	0,14 - 0,99	0,00	16,50
Гемоглобин, (г/л)	93,00	80,00 - 109,00	58,00	143,00

Тадқиқотга KDIGO (2024) классификацияси бўйича СБК 1–3 босқичига эга 124 бемор киритилган. Беморларнинг ўртача ёши 53,93 ± 11,93 ёшни ташкил этган. Улар орасида СГН (55 нафар) ва ҚД 2 тип (45 нафар) билан касалланганлар устунлик қилган. Назорат гуруҳлари UMOD учун 89 нафар ва SOD2 учун 62 нафар шахсдан иборат бўлиб, уларда буйрак патологияси белгилари бўлмаган ва жинс ҳамда ёш бўйича беморларга мослаштирилган. Шу билан бирга, СБК ва ГУ бўлган беморларга 6 ой давомида стандарт терапевтик дозаларда фебуксостат тайинланиб, лаборатор кўрсаткичлар (СК, креатинин, КФТ) динамикаси ва СБКнинг прогрессия вақти генотиплардан келиб чиқиб баҳоланган ҳолда проспектив кузатув ўтказилган.

Молекуляр-генетик таҳлил веноз қондан ажратилган ДНКда амалга оширилди. Генотиплаш rs4293393 (UMOD) ва rs4880 (SOD2) участкаларга хос

оригинал праймерлар қўлланган ҳолда полимераз занжири реакцияси (ПЦР) усули орқали бажарилди, амплификация маҳсулотлари эса агароза гелида электрофорез орқали визуаллаштирилди. Сифат назорати учун мусбат ва манфий назорат намунамалари қўлланилди, айрим пробаларнинг қайта генотипланиши эса маълумотларнинг қайта ишланувчанлигини таъминлади.

Статистик ишлов бериш бўлимида қўлланилган таҳлил усуллари батафсил баён этилган: тахсимотнинг нормаллиги (Шапиро–Уилк ва Колмогоров–Смирнов тестлари), миқдорий кўрсаткичларни қиёсий таҳлил қилиш (Уэлч t-тести, Манн–Уитни U-тести), категориал белгиларни баҳолаш (Пирсон  $\chi^2$ ), шунингдек имкониятлар нисбати (OR) 95% ишонч интервали билан ҳисобланган. Боғланиш кучини баҳолаш учун Спирман корреляция коэффиценти ва Крамер V кўрсаткичи қўлланилган, прогностик аниқликни баҳолаш учун эса Юден индекси ҳисобланган ROC-таҳлилдан фойдаланилган. Статистик аҳамият  $p < 0,05$  да қабул қилинган.

**«СБК бўлган беморларда UMOD (rs4293393) ва SOD2 (rs4880) ген полиморфизмлари вариантлари билан тадқиқот натижалари»** деб номланган учинчи боб 4 параграфдан иборат бўлиб, шахсий тадқиқот натижаларини ўз ичига олади. «СБК бўлган беморларда ГУ мавжудлигига қараб шакллантирилган гуруҳларнинг клиник хусусиятлари» номли параграфда ГУ тез-тез учраш частотаси, клинко-лаборатор кўрсаткичлар хусусиятлари ва СК даражаси билан буйрак функцияси ўртасидаги боғлиқлик келтирилган.

## 2-жадвал

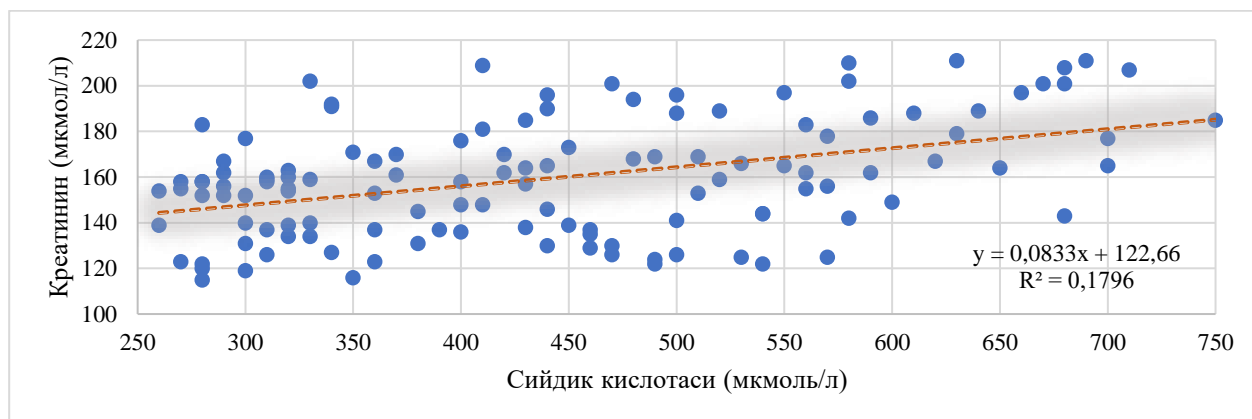
### СБК бўлган беморларда ГУ мавжудлигига қараб кўрсаткичларнинг қиёсий таҳлили

Кўрсаткичлар	ГУ сиз	ГУ билан	p-value
Йоши (йил), Me [IQR]	56,50 [44,25; 64,75]	57,0 [45,0; 64,75]	0,925
Креатинин даражаси (мкмоль/л), Me [IQR]	150,66 (21,89)	165,59 (25,85)	0,001
КФТ (мл/дак/1.73 м²), Me [IQR]	40,90 [32,30; 50,20]	35,95 [31,75; 41,9]	0,042
СК (мкмоль/л), M (SD)	317,80 (38,67)	527,84 (94,55)	<0,001
Умумий оқсил, M (SD)	68,26 (7,80)	68,69 (6,87)	0,759
Протеинурия, Me [IQR]	0,49 [0,17; 1,57]	0,33 [0,13; 0,99]	0,2
Қондаги гемоглобин даражаси (г/л), Me [IQR]	98,0 [83,0; 112,50]	90,0 [80,0; 109,0]	0,458

EULAR (2023) тавсияларига мувофиқ, беморлар қондаги СК даражасига қараб икки гуруҳга ажратилди: ГУ бўлган ва ГУ бўлмаган. ГУ 59,7% беморларда (124 нафардан 74 нафар) аниқланган, бунда чек қийматлари аёллар учун  $\geq 360$  мкмоль/л ва эркеклар учун  $\geq 420$  мкмоль/л ни ташкил этган.

Қиёсий таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, ГУ бўлган беморларда креатинин даражаси анча юқори бўлган ( $165,6 \pm 25,9$  га нисбатан  $150,7 \pm 21,9$

мкмоль/л;  $p = 0,001$ ) ҳамда КФТ пасайиши кузатилган (35,9 [31,8; 41,9] га нисбатан 40,9 [32,3; 50,2] мл/дак/1,73 м<sup>2</sup>;  $p = 0,042$ ), бу эса буйрак функциясининг янада кучлироқ бузилишини акс эттиради. ГУ бўлган беморларда СК ўртача даражаси жуда юқори эканлиги аниқланган ( $p < 0,001$ ), шу билан бирга умумий оксил, протеинурия ва гемоглобин кўрсаткичлари бўйича гуруҳлар ўртасида ишончли фарқ қайд этилмаган ( $p > 0,05$ ).



### 1-расм. СБК бўлган беморларда креатинин даражасининг СК даражасига боғлиқлигини тавсифловчи регрессия функцияси графиги

Корреляцион таҳлил натижаларига кўра, СК ва креатинин даражалари ўртасида ўртача кучли тўғри боғланиш аниқланган ( $r = 0,392$ ;  $p < 0,001$ ), бу эса ГУнинг СБК прогрессиясида эҳтимолий омил сифатидаги ролини тасдиқлайди.

Иккинчи параграф «СБК прогрессиясининг молекуляр-генетик маркерларини UMOD (rs4293393) ва SOD2 (rs4880) полиморфизмига боғлиқ ҳолда ўрганиш» генотипик гуруҳлар ўртасидаги клинко-лаборатор фарқларни таҳлил қилиш ҳамда буйрак функциясининг ҳолати билан боғлиқ генетик омилларни аниқлаш натижаларини қамраб олади.

### 3-жадвал

#### SOD2 полиморфизмига боғлиқ кўрсаткичлар

Кўрсаткичлар	SOD2 полиморфизми			P
	Ala/Ala	Ala/Val	Val/Val	
Креатинин (мкмоль/л), Ме [IQR]	153,50 [134,75; 188,75]	160,0 [146,0; 177,0]	157,00 [138,0; 170,0]	0,530
КФТ (мл/дак/1.73м <sup>2</sup> ), Ме [IQR]	37,95 [32,20; 46,97]	34,80 [31,70; 40,20]	41,60 [35,10; 48,90]	0,104
СК (мкмоль/л), Ме [IQR]	345 [312,5; 440]	440 [330; 570]	500 [430; 570]	* < 0,001
Умумий оксил (г/л), М (SD)	69,40 (7,04)	68,01 (6,24)	69,73 (6,39)	0,544
Протеинурия (г/л), Ме [IQR]	0,33 [0,17; 1,32]	0,58 [0,11; 0,99]	0,33 [0,13; 0,82]	0,611
Гемоглобини (г/л), М (SD)	99,24 (19,36)	89,63 (15,61)	98,20 (24,13)	0,069

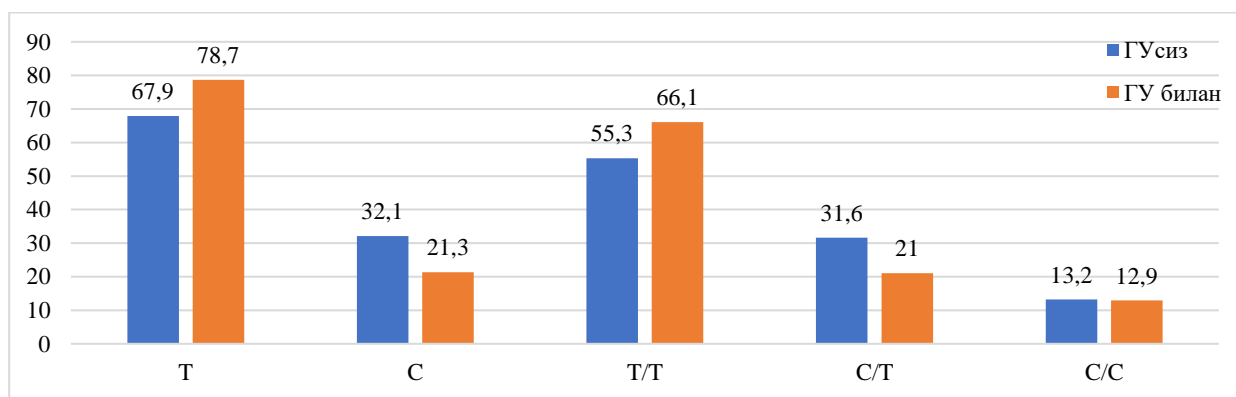
Изох: \*  $p_{Ala/Val - Ala/Ala} = 0,035$ ,  $p_{Val/Val - Ala/Ala} < 0,001$

SOD2 (rs4880) гени полиморфизмини таҳлил қилишда Ala/Ala, Ala/Val ва Val/Val генотиплари ўртасида СК даражалари бўйича ишончли фарқлар аниқланди ( $p < 0,001$ ). Энг паст қийматлар Ala/Ala ташувчиларида кузатилган (345 [312,5; 440,0] мкмоль/л), ҳозирда эса Val/Val генотиби бўлган беморларда СК даражаси анча юқори бўлган (500 [430; 570] мкмоль/л). Бу ҳолат Val аллелининг ГУ билан ҳамда эҳтимолан СБКнинг камроқ қулай прогноз билан кечиши билан боғлиқлигини кўрсатади. Бошқа кўрсаткичлар - креатинин, КФТ, умумий оксил, протеинурия ва гемоглобин гуруҳлар орасида ўхшаш бўлган, аммо Ala/Val ташувчиларида гемоглобин пасайишга мойиллик, Val/Val гуруҳида эса КФТ юқорироқ қийматларга эга бўлиши қайд этилган. Бу ҳолат антиоксидант тизимининг компенсацион механизмлари билан изоҳланиши мумкин.

Коморбид ҳолатлар таҳлили текширилган беморларда аниқ ифодаланган полиморбидлик мавжудлигини кўрсатди. Энг кўп учраган ҳамроҳ касалликлар қуйидагилар бўлди: артериал гипертензия - 62,9%, ишемик юрак касаллиги - 57,3%, қандли диабет 2 тип - 52,4%, анемия - 46,8% ва семизлик - 37,9%. Бу ҳолатлар, айниқса АГ ва ҚД 2 тип, СБК кечишини оғирлаштириб, унинг тезроқ прогрессиясига ҳисса қўшган. Инструментал текширувлар буйрак ва бошқа «нишон органлар» шикастланиш хусусиятини аниқлаш имконини берди. Текширилган беморларнинг 58,1% да бўйрак микролитиази, 41,1% да диабетик нефропатия, 29,8% да нефросклероз аниқланган. Шу билан бирга, ЭхоКГ маълумотларига кўра, беморларнинг 66,1% да чап қоринча гипертрофияси кузатилган бўлиб, бу кардиоренал синдром мавжудлигини тасдиқлайди.

Учинчи параграф «СБК бўлган беморларда UMOD (rs4293393) полиморфизмининг генетик тақсимланиши ва ассоциациясини ўрганиш» UMODнинг бир нуклеотидли полиморфизмини таҳлил қилиш натижаларини ўз ичига олади.

Тадқиқот доирасида 100 нафар СБК беморида UMOD (rs4293393) генотипларининг тақсимоти ўрганилди. Энг кўп учраган генотип Т/Т бўлиб, у 62,0% ҳолатларда қайд этилган. Гетерозигот вариант С/Т - 25,0%, гомозигот С/С эса 13,0% беморларда аниқланган. Шунингдек, Т аллели частотаси 74,5%, С аллели эса 25,5%ни ташкил этган.



**2-расм. ГУ мавжудлигига қараб гуруҳлар орасида UMOD (rs4293393) генотипларининг тақсимоти**



Тадқиқот вазифаларидан бири UMOD (rs4293393) полиморфизми билан СК даражаси ўртасидаги эҳтимолий боғлиқликни аниқлашдан иборат эди. Шу мақсадда беморлар ГҮ (n = 62) ва ГҮсиз (n = 38) гуруҳларга ажратилди. Таҳлил натижаларига кўра, Т аллели ГҮ бўлган беморларда кўпроқ учраган (78,7% га нисбатан 67,9%;  $p = 0,089$ ), холбуки С аллели нормоурикемия гуруҳида устун бўлган (32,1% га нисбатан 21,3%). Генотиплар қиёсий таҳлилида Т/Т генотиби ГҮ бўлган беморларда кўпроқ учраганлиги аниқланган (66,1% га нисбатан 55,3%), гетерозигот вариант С/Т эса нисбатан кўпроқ ГҮсиз беморларда қайд этилган (31,6% га нисбатан 21,0%). Ушбу йўналиш натижалари Т аллелининг ГҮ ва сийдик кислотаси экскрециясининг бузилиши билан биологик асосланган боғлиқлик тенденциясини кўрсатади.

Бундай қонуният уромодулиннинг функционал роли билан мос келади: Т-аллели ташувчиларида бу оксилнинг экспрессияси ортиши натижасида натрий реабсорбцияси кучаяди ва уратлар экскрецияси камаёди, бу эса ГҮ ривожланиши ва бўйрак ичидаги босимнинг ошиши учун шароит яратади. Шу билан бирга, С-аллель эҳтимолан ҳимояловчи (протектив) таъсирга эга бўлиб, уромодулин экспрессиясини пасайтиради ва ГҮ ривожланишини чеклайди, бу эса унинг эҳтимолий нефропротектив ролини тасдиқлайди.

Олинган маълумотларнинг аҳамиятини аниқлаш мақсадида UMOD (rs4293393) аллел ва генотипларининг тақсимооти СБК бўлган беморлар ҳамда ёш ва жинс жиҳатидан мос келувчи назорат гуруҳи билан қиёслаб таҳлил қилинди. Назорат гуруҳи бўйрак патологияси белгилари бўлмаган 89 нафар шахсдан иборат эди.

#### 4-жадвал

##### СГН билан касалланган беморларда UMOD (rs4293393) гени аллелларининг тақсимооти назорат гуруҳи билан қиёслаш

Аллель	Учраш, n (%)		$\chi^2$	$p$	OR	95% ИО
	СГН (n=55)	Назорат (n=89)				
С	34 (30,91)	42 (25,84)	1,57	>0,05	1,4	0,825-2,396
Т	76 (69,09)	132 (74,16)				

СГН (n = 55) бўлган беморларда С-аллель частотаси 30,9% ни ташкил этди, бу назорат гуруҳидаги кўрсаткичга нисбатан бироз юқорироқ бўлди (25,8%). Т-аллель учун мос қийматлар мос равишда 69,1% ва 74,2% ни ташкил этди.

#### 5-жадвал

##### СГН билан касалланган беморларда UMOD (rs4293393) генотипларининг тақсимооти назорат гуруҳи билан қиёслашда

Генотип	Учраш, n (%)		$\chi^2$	$p$	OR	95% ИО
	СГН (n=55)	Назорат (n=89)				
С/С	9 (16,36)	10 (11,24)	0,78	0,37	1,54	0,58-4,082
С/Т	16 (29,09)	26 (29,21)	0,01	0,98	0,99	0,47-2,083
Т/Т	30 (54,55)	53 (59,55)	0,34	0,55	0,81	0,41-1,60

Гомозигот С/С генотиби беморларнинг 16,36% ва назорат гуруҳининг 11,24% қайд этилган. Ушбу генотип учун  $OR = 1,54$  (95% ишонч оралиғи: 0,58-4,082) ни ташкил этган. Гетерозигот С/Т генотиби учун ҳам учраш частотасида ишончли фарқ кузатилмаган: у беморларнинг 29,09% ва назорат гуруҳининг 29,21% аниқланган. Ушбу генотип учун  $OR = 0,99$  (95% ИО: 0,47-2,083) бўлган. Т/Т генотиби беморларнинг 54,55% ва назорат гуруҳининг 59,55% ида қайд этилган. Бу генотип учун  $OR = 0,81$  (95% ИО: 0,41-1,60) ни ташкил этган бўлиб, бу ҳолат ривожланиш хавфининг пасайиш тенденциясини кўрсатиши мумкин.

#### 6-жадвал

**ҚД 2 тип билан касалланган беморларда UMOD (rs4293393) гени аллелларининг тақсимооти назорат гуруҳи билан қиёслашда**

Аллель	Учраш, n (%)		$\chi^2$	$p$	OR	95% ИО
	ҚД2 (n=45)	Назорат (n=89)				
С	17 (18,89)	46 (25,84)	1,607	0,205	0,668	0,358-1,249
Т	73 (81,11)	132 (74,16)				

ҚД 2 тип фонидаги СБК бўлган беморларда ( $n = 45$ ) бироз бошқача натижалар кузатилган. Уларда Т-аллель частотаси юқорироқ бўлган (81,1% га нисбатан 74,2% назоратда), аксинча, С-аллель частотаси паст бўлган (18,9% га нисбатан 25,8%).

#### 7-жадвал

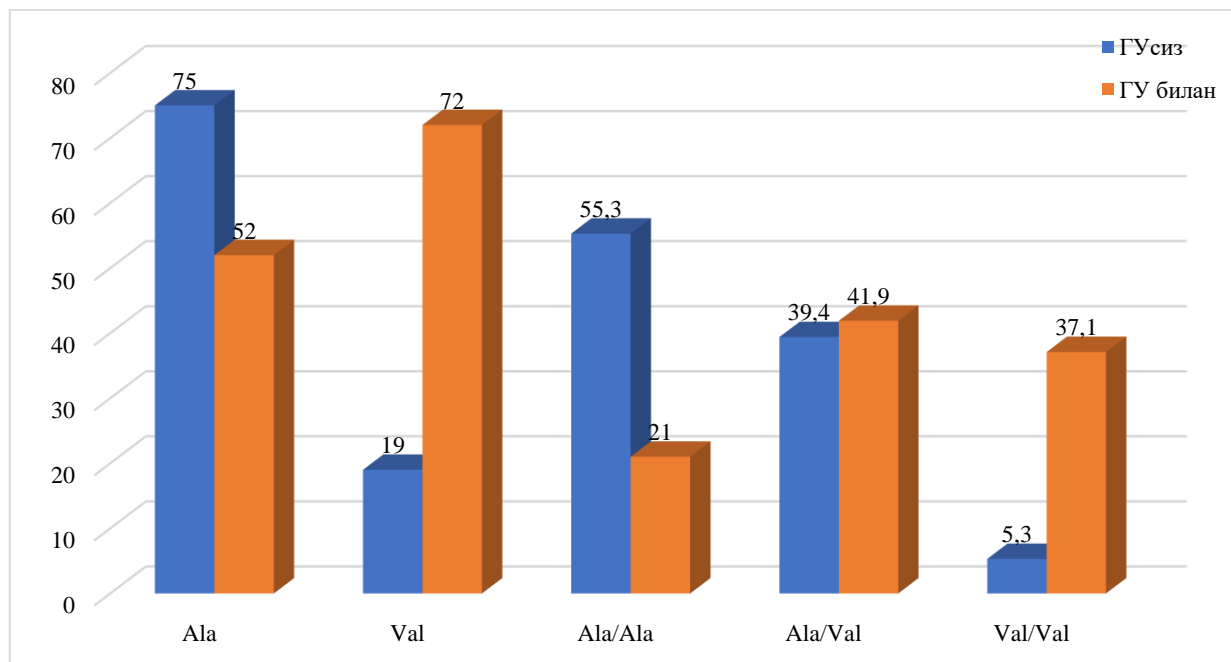
**ҚД2 билан касалланган беморларда UMOD (rs4293393) генотипларининг тақсимооти назорат гуруҳи билан қиёслашда**

Генотип	Учраш, n (%)		$\chi^2$	$p$	OR	95% ИО
	ҚД2 (n=45)	Назорат (n=89)				
С/С	4 (8,89)	10 (11,24)	0,176	0,675	0,77	0,228-2,609
С/Т	9 (20,0)	26 (29,21)	1,31	0,252	0,606	0,256-1,434
Т/Т	32 (71,11)	53 (59,55)	1,72	0,19	1,67	0,77-3,61

Генотип даражасида ҚД 2 тип бўлган беморларда Т/Т вариантынинг устунлик тенденцияси кузатилган (71,1% га нисбатан 59,6%;  $OR = 1,67$ ; 95% ИО: 0,77-3,61;  $p = 0,19$ ). Фарқлар статистик аҳамиятга етмаган бўлсада, ўзгариш йўналиши бир хил бўлиб қолган. Бу эса Т-аллелнинг метаболик бузилишлар фонида буйрак патологияси хавфининг ортиши билан эҳтимолий боғлиқлигини тахмин қилиш имконини беради.

Тўртинчи параграф «СБК бўлган беморларда SOD2 (rs4880) полиморфизмининг генетик тақсимланиши ва ассоциациясини ўрганиш» митохондриал супероксиддисмутаза 2 (SOD2) ферментини кодловчи геннинг полиморфизми таҳлили натижаларини ўз ичига олади. 100 нафар СБК беморида SOD2 (Ala16Val; rs4880) генотиплаштириш амалга оширилди.

Умумий танловда Ala/Ala генотиби 34,0%, Ala/Val - 41,0%, Val/Val - 25,0% беморларда аниқланган. Аллель частоталари мос равишда: Ala = 54,5%, Val = 45,5%.



### 3-расм. ГУ мавжудлигига қараб SOD2 генотипларининг тақсимооти

ГУ билан (n=62) ва ГУсиз (n=38) беморларни қиёслаш натижасида аллел ва генотиплар тақсимооти бўйича ишончли фарқлар аниқланди. Val аллели ГУ бўлган беморларда устунлик қилган (58,1% га нисбатан 25,0%;  $p < 0,001$ ), аксинча, Ala аллели ГУсиз гуруҳда кўпроқ учраган (75% га нисбатан 41,9%). Генотиплар даражасида Ala/Ala нормоурикемияда анча кўп қайд этилган (55,3%), холбуки Val/Val генотиби асосан ГУ билан боғлиқ бўлган (37,1%;  $p < 0,001$ ). Бу маълумотлар Val аллелининг, айниқса гомозигот ҳолатда, СБК бўлган беморларда ГУ ривожланиш хавфининг ортиши билан статистик жиҳатдан ишончли боғлиқлигини кўрсатади.

Олинган маълумотларнинг аҳамиятини аниқлаш мақсадида SOD2 (rs4880) аллел ва генотиплар тақсимооти СБК бўлган беморлар ҳамда ёш ва жинс жиҳатидан мос келувчи назорат гуруҳи билан қиёслаб таҳлил қилинди. Назорат гуруҳига 62 нафар соғлом кўнгиллилар киритилган. СБК бўлган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасидаги қиёс натижаларида аллел ҳамда генотип даражасида ишончли фарқлар аниқланди.

### 8-жадвал

**СГН билан касалланган беморларда SOD2 (rs4880) гени аллелларининг тақсимооти назорат гуруҳи билан қиёслашда**

Аллель	Учраш, n (%)		$\chi^2$	p	OR	95% ИО
	СГН (n=55)	Назорат (n=62)				
Ala	61 (55,45)	86 (69,35)	4,82	0,028	0,55	0,32-0,94
Val	49 (44,55)	38 (30,65)				

**9-жадвал****СГН билан касалланган беморларда SOD2 (rs4880) генотипларининг тақсимооти назорат гуруҳи билан қиёслашда**

Генотип	Учраш, n (%)		$\chi^2$	<i>p</i>	OR	95% ИО
	СГН (n=55)	Назорат (n=62)				
Ala/Ala	19 (34,55)	30 (48,39)	2,29	0,13	0,56	0,27-1,19
Ala/Val	23 (41,82)	26 (41,94)	0,00	0,99	0,99	0,48-2,08
Val/Val	13 (23,64)	6 (9,68)	4,17	0,04	2,89	1,01-8,23

СГН билан касалланган беморларда Ala-аллель частотаси паст бўлган (55,45% га нисбатан 69,35%), аксинча Val-аллель юқори бўлган (44,55% га нисбатан 30,65%). Бу маълумотлар Val-аллелнинг гломерулонефрит ривожланиш хавфининг ортиши билан, Ala-аллелнинг эса ҳимояловчи (протектив) аҳамиятга эгаллигини кўрсатади (OR = 0,55; *p* = 0,028).

Генотип даражасида энг аҳамиятли тенденция сифатида беморларда Val/Val генотиби улушининг ошиши қайд этилди (23,6% га нисбатан 9,7% назоратда; OR = 2,89; 95% ИО: 1,01–8,23; *p* ≈ 0,04). Аксинча, Ala/Ala генотиби соғлом шахслар орасида кўпроқ учраган (48,4% га нисбатан 34,6%), бу эса унинг эҳтимолий протектив ролини тасдиқлайди.

**10-жадвал****ҚД2 билан касалланган беморларда SOD2 (rs4880) гени аллелларининг тақсимооти назорат гуруҳи билан қиёслашда**

Аллель	Учраш, n (%)		$\chi^2$	<i>p</i>	OR	95% ИО
	ҚД2 (n=45)	Назорат (n=62)				
Ala	48 (53,33)	86 (69,35)	5,72	0,017	0,50	0,29-0,89
Val	42 (46,67)	38 (30,65)				

ҚД2 фонидаги СБК гуруҳида ҳам худди шундай тенденция кузатилди. Val аллели ишончли даражада кўпроқ учраган (46,67% га нисбатан 30,65%), аксинча, Ala аллели камроқ қайд этилган (53,33% га нисбатан 69,35%).

**11-жадвал****ҚД2 билан касалланган беморларда SOD2 (rs4880) генотипларининг тақсимооти назорат гуруҳи билан қиёслашда**

Генотип	Учраш, n (%)		$\chi^2$	<i>p</i>	OR	95% ИО
	ҚД2 (n=45)	Назорат (n=62)				
Ala/Ala	15 (33,33)	30 (48,39)	2,42	0,174	0,53	0,24-1,18
Ala/Val	18 (40,00)	26 (41,94)	0,04	0,999	0,92	0,42-2,01
Val/Val	12 (26,67)	6 (9,68)	5,38	0,040	3,39	1,16-9,90

Val/Val генотиби ҚД 2 тип бўлган беморларда назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли даражада кўп учради (26,67 % га қарши 9,68 %; OR = 3,39; 95 % ишонч оралиғи 1,16–9,90; *p* = 0,04), Ala/Ala генотиби эса, аксинча,

соғломларда кўпроқ қайд этилди (48,39 % га қарши 33,33 %). Ala/Val гетерозиготаси бўйича гуруҳлар ўртасида ишончли фарқ аниқланмади.

Олинган маълумотлар йиғиндиси SOD2 (Ala16Val, rs4880) полиморфизмидаги Val аллели ва Val/Val генотипини ГҲ ривожланиши ва СБКнинг тезлашган прогрессияси билан боғлиқ бўлган генетик маркерлар сифатида қараш имконини беради, айниқса ҚД2 бўлган беморларда. Аксинча, Ala аллели ва Ala/Ala генотипи фаворит (яхши прогнозли) омиллар сифатида баҳоланиши мумкин, чунки улар митохондриал супероксиддисмутаза фаоллигини юқори даражада сақлайди ва оксидловчи стрессга сезгирликни пасайтиради.

Ушбу натижалар антиоксидант ҳимоя тизими бузилишларининг патогенетик аҳамиятини тасдиқлайди, айниқса каналыц ва гломеруляр аппарат шикастланиш механизмларида. Шу билан бирга, SOD2 (Ala16Val) генотиплаштиришни персоналлаштирилган ёндашув доирасида, яъни касаллик прогрессияси хавфини баҳолаш ва нефропротектив терапияни оптималлаштириш мақсадида қўллаш мақсадга мувофиқ эканини кўрсатади.

Тўртинчи боб «СБК ва ГҲ билан касалланган беморларда UMOD (rs4293393) ва SOD2 (rs4880) ген полиморфизмига боғлиқ равишда фебуксостат фармакотерапиясининг самарадорлигини аниқлаш» СБК ва ГҲ бўлган беморларда фебуксостат билан даволаш самарадорлиги ва унинг ўтказиш қобилияти натижаларини акс эттиради.

СК ва КФТ динамикасини генотипга қараб баҳолаш, шунингдек, генетик омилларнинг фармакологик жавоб ва касаллик прогрессиясига таъсирини аниқлашдан иборат бўлган.

## 12-жадвал

### UMOD (T/C; rs4293393) гени полиморфизмига боғлиқ равишда фебуксостат терапиясидан олдин ва кейин СК даражасидаги фарқ

Генотип	СК кўрсаткичлари (мкмоль/л), Ме [IQR]			p-value	<300 мкмоль/л, %
	Олдин	Кейин	ΔСК		
C/C, n=8	555 [465; 638]	300 [275; 315]	−250	0,008	50,0
C/T, n=13	570 [480; 640]	300 [290; 330]	−260	<0,001	38,5
T/T, n=41	500 [430; 570]	320 [300; 340]	−200	<0,001	14,6

Аниқланишича, СБК ва ГҲ бўлган беморларда фебуксостатни 40–80 мг/сут дозада қўллаш барча генотип гуруҳларида сийдик кислотаси даражасининг ишончли пасайиши билан кечган. Бироқ даво самарадорлиги полиморфизм вариантыга боғлиқ равишда фарқ қилган. UMOD генидаги С-аллель ташувчиларида (C/C ва C/T генотиплари) СК даражасининг пасайиши энг аниқ ифодаланган бўлиб, уларда мақсадли даражаларга (<300 мкмоль/л) эришиш ҳолатлари T/T генотипли беморларга нисбатан тезроқ ва кўпроқ кузатилган.

**13-жадвал****UMOD (T/C; rs4293393) гени полиморфизмига боғлиқ равишда фебуксостат терапиясидан олдин ва кейин КФТ динамикаси**

Генотип	КФТ кўрсаткичлари, (мл/дак/1,73 м²), Ме [IQR]			p-value
	Олдин	Кейин	ΔКФТ	
C/C, n=8	38,3 [33,5; 46,2]	36,9 [33,6; 43,5]	-1,0 (-1,5; -0,8)	0,012
C/T, n=13	36,1 [32,9; 45,0]	34,8 [31,0; 43,7]	-1,3 (-2,1; -0,8)	0,004
T/T, n=41	36,7 [32,1; 41,2]	33,5 [30,0; 37,8]	-2,5 (-4,2; -1,2)	<0,001

Бундан ташқари, C-аллель ташувчиларида кузатув давомида КФТ пасайиш суръати анча паст бўлган, бу эса мазкур вариантнинг нефропротектив таъсири эҳтимолини кўрсатади. Олинган натижалар UMOD генининг каналыц транспорти ва сийдик кислотаси экскрециясини бошқаришдаги роли ҳақидаги илмий маълумотлар билан мос келади ва унинг уратпасайтурувчи терапияга сезувчанликка таъсири аҳамиятли эканлигини тасдиқлайди.

**14-жадвал****SOD2 (Ala/Val; rs4880) гени полиморфизмига боғлиқ равишда фебуксостат терапиясидан олдин ва кейин СК даражасидаги фарқ**

Генотип	СК кўрсаткичлари (мкмоль/л), Ме [IQR]			p-value	<300 мкмоль/л, %
	Олдин	Кейин	ΔСК		
Ala/Ala, n=13	460 [430; 580]	310 [290; 330]	-170	<0,001	46,2
Ala/Val, n=26	505 [440; 620]	310 [290; 330]	-230	<0,001	42,3
Val/Val, n=23	520 [430; 590]	313 [290; 330]	-220	<0,001	30,4

SOD2 (rs4880, Ala16Val) полиморфизмини таҳлил қилиш натижасида ҳам фармакологик жавобдаги фарқлар аниқланган. Ala-аллель ташувчиларида сийдик кислотаси даражасининг пасайиши анча аниқ ифодаланган бўлиб, уларда мақсадли кўрсаткичларга эришиш частотаси юқори бўлган. Аксинча, Val/Val генотипига эга беморларда фебуксостат терапиясининг самарадорлиги камроқ бўлиб, СК даражасининг пасайиши унчалик ифодаланмаган.

**15-жадвал****SOD2 (Ala/Val; rs4880) гени полиморфизмига боғлиқ равишда фебуксостат терапиясидан олдин ва кейин КФТ динамикаси**

Генотип	КФТ кўрсаткичлари, (мл/дак/1,73 м²), Ме [IQR]			p-value
	Олдин	Кейин	ΔКФТ	
Ala/Ala, n=13	33,7 [31,1; 40,5]	31,9 [29,4; 38,9]	-1,1 [-1,9; -0,7]	0,001
Ala/Val, n=26	33,5 [31,1; 38,4]	31,7 [29,9; 37,2]	-1,1 [-1,8; -0,7]	<0,001
Val/Val, n=23	41,2 [35,1; 50,7]	37,8 [31,6; 46,1]	-2,6 [-4,0; -1,7]	<0,001

КФТ динамикаси ҳам генотипга боғлиқ эканлиги аниқланган: Ala-аллель ташувчиларида фильтрация функциясининг йўқотилиши нисбатан кам бўлиб, у СБКнинг кутилган прогрессия суръатларига мос келган. Шу билан бирга, Val/Val генотипига эга беморларда КФТнинг тезроқ пасайиши кузатилган. Шундай қилиб, Ala-аллель ташувчилигини яхшироқ терапевтик жавоб ва барқарор буйрак функциясининг предиктори сифатида баҳолаш мумкин, ҳолбуки Val/Val варианты кам самарали терапия ва касалликнинг тезлашган прогрессияси билан боғлиқдир.

Фебуксостатни қўллаш натижалари тадқиқотдаги беморлар когортида юқори даражадаги ўтказиш қобилияти ва хавфсизликни намоён этди. Ноқулай таъсирлар енгил ва вақтинчалик бўлиб, препаратни тўхтатишни талаб қилмаган ва даволашга риоя қилишга таъсир этмаган. Жиддий кардиоваскуляр асоратлар ёки подагратинг авж олиши ҳолатлари қайд этилмаган.

## ХУЛОСАЛАР

**«Сурункали буйрак касаллигининг ривожланишида уромодулин ва антиоксидант ферментларни кодловчи генларнинг полиморфизми ва гиперурикемиянинг прогностик аҳамияти»** мавзусида олиб борилган диссертация ишлари натижаларига асосан қуйидаги хулосалар чиқарилди:

1. СБК 1-3 босқичлари бўлган беморларда кўп ҳолларда ГУ (59,7%) учрайди ва буйрак дисфункциясининг оғирроқ профили билан бирга келади. СК концентрациясининг ошиши креатинин кўпайиши ва КФТ пасайиши билан боғлиқ бўлиб, бу касалликнинг дастлабки босқичларидаёқ ГУнинг салбий прогностик ролини тасдиқлайди.

2. UMOD (T>C; rs4293393) ва SOD2 (Ala/Val; rs4880) генларининг полиморфизмлари билан СК даражаси ва ГУ фенотиби ўртасида сезиларли боғлиқлик аниқланди. SOD2 генининг Val/Val генотиби ва UMOD генининг T/T генотиби ташувчилари СК даражасининг юқори кўрсаткичларини намоён этади (520 мкмол/л ва 500 мкмол/л мос равишда) ва ГУ хавфини оширади.

3. СБК билан оғриган беморларда UMOD (T>C; rs4293393) ва SOD2 (Ala/Val; rs4880) генларининг вариантлари тарқалиш хусусиятлари аниқланди. UMOD генида T/T генотипининг устунлиги (62,0%) ва SOD2 генида Val/Val генотипининг касалликнинг юқори хавфи билан боғлиқлиги аниқланди, бу уларнинг СБК ривожланишига генетик мойилликка ҳисса қўшишини тасдиқлайди.

4. Фебуксостат билан ураткамайтирувчи терапия ГУ мавжуд бўлган СБК билан оғриган беморларда самарали, аммо СК пасайиш интенсивлиги ва КФТ динамикаси генотипга боғлиқ. UMOD гени C аллелининг ташувчилари (CC/CT) ва SOD2 гени Ala аллелининг ташувчилари T/T (UMOD) ва Val/Val (SOD2) генотиплари бўлган беморларга нисбатан СКнинг мақсадли даражаларига тезроқ эришадилар ва КФТнинг секин пасайишини намоён этадилар.

5. ГУ фенотиби ва SOD2 ва UMOD генетик маркерларининг комбинацияси клиник жиҳатдан аҳамиятли хавф гуруҳларини шакллантиради,

бу эса даволаш тактикасини шахсийлаштириш имконини беради. SOD2 генининг Val/Val генотиби ва UMOD генининг T/T генотипига эга бўлган ГУ билан оғриган беморлар СКни янада қатъий назорат қилишни, КФТни кучлироқ мониторинг қилишни ва қўшимча нефропротектив аралашувларни эрта қўшишни талаб қилади.



**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.06/2025.27.12.Tib.20.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ УРГЕНЧСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**ЭСАНКУЛОВ МУХАММАД ОЛИМОВИЧ**

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГИПЕРУРИКЕМИИ И  
ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ КОДИРУЮЩИХ УРОМОДУЛИН И  
АНТИОКСИДАНТНЫЕ ФЕРМЕНТЫ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

**14.00.05 – Внутренние болезни**

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

**Самарканд – 2026**

**Тема диссертации доктора философа (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан под № B2023.3. PhD/Tib3760**

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.urgfiltma.uz](http://www.urgfiltma.uz)) и Информационно-образовательном портале «Ziynet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководитель:**

**Ташкенбаева Элеонора Негматовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Ахмедова Нилюфар Шариповна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Мухамедов Рустам Султанович**  
доктор биологических наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Ташкентский государственный медицинский университет**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года в «\_\_» часов на заседании научного совета PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 при Ургенчском государственном медицинской институте (Адрес: 220100, Хорезмская область, г. Ургенч, улица Аль-Хорезми, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84, e-mail: [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ургенчского государственного медицинского института (зарегистрирован под номером \_\_\_\_\_). Адрес: 220100, Хорезмская область, г. Ургенч, улица Аль-Хорезми, 28. Тел./факс: (+99862) 224-84-84, e-mail: [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz).

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года.  
(Реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года).

**Р.Ю. Рузibaев**

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

**З.Ф. Джуманиязова**

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, кандидат медицинских наук, доцент

**Р.Б. Абдуллаев**

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Хроническая болезнь почек (ХБП) - обобщенное понятие, указывающее на поражение почечной ткани вне зависимости от этиологии основного заболевания. Под ХБП понимают наличие любых маркеров повреждения почек, сохраняющихся более 3 мес, и/или стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение такого же срока. По данным статистики, ХБП развивается примерно у 15% людей в общей популяции и у каждого второго больного с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД). Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ХБП входит в десятку ведущих причин смерти в мире, поднявшись с 19-го на 9-е место в период с 2000 по 2021 годы<sup>3</sup>. В настоящее время, по разным оценкам, более 800 млн человек во всём мире страдают от различных форм ХБП, что составляет около 10-12% взрослого населения. ВОЗ признаёт ХБП критически важной составляющей группы хронических неинфекционных заболеваний, основными причинами которых являются артериальная гипертензия, диабет и ожирение. В странах с низким и средним уровнем доходов эти факторы особенно распространены, а системы здравоохранения испытывают значительную нагрузку.

По данным глобального анализа, распространённость всех стадий ХБП в мире составляет 9,1% взрослого населения, что эквивалентно более чем 700–850 млн человек. В США диагноз ХБП установлен более чем у 37 миллионов человек (примерно 15% взрослого населения). Только в 2019 году ХБП стало причиной более 1,43 млн случаев смерти, а общее число утраченных лет жизни вследствие преждевременной смертности превысило 41,5 млн лет. Прогнозируется, что к 2040 году ХБП станет одной из пяти ведущих причин смерти в мире. Особую роль в прогрессировании ХБП играет гиперурикемия (ГУ), способствующая активации воспалительных и окислительных процессов. Одновременно большое значение имеют и генетические факторы, включая полиморфизмы SOD2 (rs4880) и UMOD (rs4293393), ассоциированные с индивидуальной чувствительностью к снижению функции почек. Комплексное изучение взаимодействия этих факторов позволяет обосновать персонализированные подходы к профилактике и терапии ХБП.

В Республике Узбекистан, по данным национального эпидемиологического наблюдения и отчётов Министерства здравоохранения, ежегодно фиксируется рост заболеваемости хроническими нефропатиями. Это во многом связано с увеличением числа пациентов с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и гиперурикемией. По экспертным оценкам, распространённость ранних стадий ХБП среди взрослого населения страны может достигать 9–13 %. При этом уровень выявляемости заболевания на этих стадиях остаётся низким.

---

<sup>3</sup> World Health Organization. Kidney diseases: global health challenges and opportunities. WHO Fact Sheet. Geneva: WHO; 2023.

Настоящее диссертационное исследование соответствует направлениям, определённым в ряде нормативно-правовых документов, включая указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 года»<sup>4</sup>, Указ от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», а также Постановлению Кабинета Министров от 29 июля 2021 года № ПП-5199 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи» и другие нормативные акты.

Эти данные подчёркивают актуальность настоящего исследования, направленного на выявление взаимосвязей между ключевыми патогенетическими механизмами, участвующими в развитии и прогрессировании ХБП, с целью последующей разработки новых подходов к персонализированной терапии.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан.**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.**

Проблематика ХБП, включая вопросы её диагностики, профилактики и прогностической оценки, остаётся одной из центральных тем современной нефрологии и терапии внутренних болезней. В последние годы представления о патогенезе ХБП как системного процесса значительно расширились: всё больше внимания уделяется взаимосвязанному влиянию генетических, метаболических, сосудистых и воспалительных факторов.

Ведущие международные нефрологические организации KDIGO, ERA, ISN подчёркивают важность раннего выявления предрасполагающих факторов, включая скрытые и субклинические предикторы, способствующие ускоренному снижению функции почек.

В настоящее время накоплен обширный массив клинических и эпидемиологических данных, подтверждающих участие гиперурикемии (ГУ) в патогенезе и прогрессировании ХБП. Результаты крупных исследований, таких как CRIC Study (США), URRAN Project (Италия), NHANES (США) и CKD-Japan Cohort (Япония), убедительно демонстрируют, что повышение уровня мочевой кислоты (МК) независимо ассоциировано со снижением СКФ, повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и ростом общей смертности у пациентов с ХБП. При этом остаётся открытым вопрос: ГУ это лишь маркёр заболевания или один из причинных факторов его прогрессирования? Эта неопределённость усиливает значимость наших дальнейших исследований в данном направлении.

---

<sup>4</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 20.01.2022 года № УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 года».

Одним из актуальных направлений современной нефрологии стало изучение генетической предрасположенности к развитию ХБП. Особое внимание в последние годы уделяется полиморфизмам гена UMOD, контролирующего экспрессию уромулина - основного белка мочи, синтезируемого в дистальных отделах нефрона.

Полногеномные ассоциационные исследования (GWAS), в частности работа А. Köttgen и соавт. (2010), впервые выявили связь варианта rs4293393 гена UMOD с повышенным риском ХБП, гиперурикемии и артериальной гипертензии. Последующие исследования в европейских и азиатских популяциях подтвердили наличие этой ассоциации, однако также показали выраженные этнические различия в частоте аллелей и степени их клинической значимости.

Особый интерес представляет полиморфизм гена SOD2 (rs4880, Ala16Val), кодирующего митохондриальную супероксиддисмутазу 2 - ключевой фермент антиоксидантной защиты клеток почек. Аминокислотная замена аланина на валин снижает эффективность митохондриального транспорта фермента, что ведёт к усилению окислительного стресса и активации воспалительных реакций. Эти изменения, в свою очередь, ассоциируются с более быстрым прогрессированием нефропатии, особенно на фоне сахарного диабета 2 типа.

Несмотря на наличие ряда фундаментальных работ по этой теме, большинство исследований проведены в США, странах Западной Европы, Японии, Южной Корее и Китае. В Узбекистане за последние десять лет сохраняется устойчивый научный интерес к проблеме взаимосвязи гиперурикемии с компонентами метаболического синдрома, артериальной гипертензией и риском прогрессирования ХБП. В частности, связь бессимптомной гиперурикемии с ишемической болезнью сердца изучалась в работах Каюмова У.К. и соавт. (2019), Умаровой З.Ф. (2017), Аляви А.Л. и Ташкенбаевой Э.Н. (2017, 2023). Однако большинство отечественных публикаций касаются преимущественно общих аспектов патогенеза и терапии ХБП, в то время как исследования, основанные на междисциплинарном подходе с включением молекулярно-генетических методов, биомаркеров и клинико-лабораторного анализа в рамках единого дизайна, практически отсутствуют.

На международном уровне степень изученности отдельных патогенетических факторов ХБП, таких как гиперурикемия, полиморфизмы генов UMOD и SOD2, остаётся высокой. Тем не менее, их комплексная роль в развитии и прогрессировании ХБП до сих пор изучена недостаточно. Настоящая диссертационная работа направлена на восполнение этого пробела путём интеграции современных молекулярно-генетических технологий с клиническим анализом, что придаёт исследованию как научную новизну, так и прикладную значимость для практической нефрологии.

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

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно – исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского университета №ПЗ-20170927280 «Разработка молекулярно-генетических методов прогнозирования нестабильных вариантов стенокардии и персонализированный подход к их терапии» (2019-2021гг).

**Цель исследования.** Усовершенствовать методы диагностики прогрессирования ХБП в зависимости от уровня мочевой кислоты с учетом вклада полиморфизма генов, кодирующих уромодулин UMOD (T>C; rs4293393) и антиоксидантные ферменты SOD2 (Ala16Val; rs4880).

**Задачи исследования:**

Изучить прогностическую значимость гиперурикемии у больных с ХБП 1-3 стадии по классификации KDIGO в прогрессировании заболевания и оценить частоту встречаемости её ассоциации с тяжестью почечной дисфункции.

Выявить взаимосвязь между полиморфизмами генов UMOD (T>C; rs4293393) и SOD2 (Ala16Val; rs4880) и показателями уровня мочевой кислоты у больных с ХБП.

Изучить распределение генотипов полиморфизма гена уромодулина UMOD (T>C; rs4293393) и антиоксидантного фермента SOD2 (Ala16Val; rs4880) у пациентов с ХБП и в контрольной группе, определить их вклад в предрасположенность в прогрессирование заболевания.

Оценить эффективность терапии больных с ХБП с гиперурикемией с учетом генотипа полиморфизма генов UMOD (T>C; rs4293393) и SOD2 (Ala16Val; rs4880).

Определить возможную прогностическую роль гиперурикемии и генетических маркеров (SOD2 и UMOD), в динамике функции почек и темпах прогрессирования ХБП.

**Объектом исследования** явились 124 больных с ХБП в возрасте от 22 до 73 лет, наблюдавшихся в отделении терапии на базе Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра.

**Предмет исследования** для проведения клинических, лабораторных, биохимических, молекулярно-генетических исследований использовались венозная кровь, сыворотка крови и моча пациентов.

**Методы исследования.** В проведенном исследовании применён широкий спектр современных методик, включающих общеклинические, биохимические, иммуноферментные, молекулярно-генетические, инструментальные и статистические подходы. Такое сочетание позволило всесторонне оценить клинико-лабораторные и генетические особенности изучаемой популяции.

**Научная новизна исследования**

Впервые в условиях изученной популяции проведен комплексный анализ взаимосвязи гиперурикемии и генетических полиморфизмов SOD2 (Ala16Val; rs4880) и UMOD (T>C; rs4293393) с функцией почек у больных с ХБП 1-3 стадии.

Установлена патогенетическая роль носительства аллеля Val гена SOD2 и аллеля T гена UMOD в формировании гиперурикемии и прогрессировании почечной дисфункции у больных с различной этиологией ХБП.

Выявлена прогностическая значимость комплексной оценки полиморфизмов генов SOD2 (Ala16Val, rs4880) и UMOD (T>C; rs4293393) в качестве дополнительных молекулярно-генетических маркеров при планировании антигиперурикемической терапии. Совместный анализ указанных полиморфизмов позволяет проводить стратификацию риска ухудшения функции почек и оптимизировать персонализированную тактику ведения пациентов с ХБП.

Установлено, что генетические варианты заметно влияют и на эффективность антигиперурикемической терапии фебуксостатом, и на раннюю динамику функции почек. У носителей «благоприятных» вариантов C аллеля UMOD (rs4293393) и Ala аллеля SOD2 (rs4880) чаще достигался целевой уровень МК, а снижение СКФ в ближайшие месяцы было менее выраженным.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

На основании полученных данных обоснована прогностическая значимость уровня мочевой кислоты как дополнительного диагностического показателя при оценке риска прогрессирования ХБП. Результаты медико-генетического анализа показывают, что выявление аллельных вариантов полиморфных маркеров генов-кандидатов, ассоциированных с повышенным генетическим риском развития и прогрессирования ХБП, имеет практическое значение. В частности, установлена высокая частота встречаемости аллеля T и генотипа T/T гена UMOD (rs4293393) среди пациентов с ХБП, что свидетельствует об их потенциальной роли как факторов риска. Напротив, наличие аллеля C, а также генотипов C/C и C/T ассоциировано с защитным эффектом. Аналогично, показано, что носители аллеля Val и генотипа Val/Val гена SOD2 (Ala16Val; rs4880) имеют более высокий риск раннего развития и быстрого прогрессирования ХБП, в то время как носители аллеля Ala и генотипа Ala/Ala демонстрируют более благоприятный прогноз. Научно-практическая значимость этих результатов заключается в возможности использовать генотипирование по UMOD (rs4293393) и SOD2 (Ala16Val; rs4880) для формирования групп риска на доклиническом этапе, а также для выбора оптимальных стратегий профилактики и, в перспективе, персонализированной терапии. Наличие генетической предрасположенности к гиперурикемии у пациентов с ХБП следует рассматривать как дополнительный фактор, ассоциированный с более высоким риском почечных осложнений в долгосрочной перспективе. Учитывая эти данные, становится возможным более дифференцированный подход к выбору тактики ведения больных в фазу дестабилизации заболевания с учётом индивидуальных особенностей пациента.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается использованием объективных критериев оценки состояния больных с ХБП, современных методов диагностики, корректным применением

методологических подходов и наборов статистического анализа исследования, достаточным числом клинико-генетического материала, при сравнении результатов исследования направленное на профилактику дестабилизации ХБП на фоне гиперурикемии проведенными зарубежом и в Узбекистане, а также подтверждением результатов уполномоченными государственными органами.

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

Научная значимость полученных результатов заключается в изучении региональных особенностей распространённости гиперурикемии среди населения на основе оценки частоты нарушений углеводного, липидного и пуринового обмена, а также в анализе распределения полиморфизмов генов UMOD (rs4293393) и SOD2 (Ala16Val; rs4880). Кроме того, исследование способствовало оптимизации лечебно-профилактической тактики, разработке прогностических критериев и подходов к предупреждению осложнений ХБП. Практическая значимость работы состоит в том, что её результаты легли в основу разработки и внедрения в клиническую практику математической модели, позволяющей выявлять факторы риска развития гиперурикемии у пациентов с ХБП. Это открывает возможность для проведения своевременных превентивных мероприятий, направленных на замедление прогрессирования заболевания.

#### **Внедрение результатов исследования.**

Согласно заключению Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 4 ноября 2025 года № 28/30:

первая научная новизна: впервые в условиях местной популяции комплексно изучена взаимосвязь гиперурикемии с полиморфизмами генов SOD2 (Ala16Val; rs4880) и UMOD (T>C; rs4293393), а также их влияние на функцию почек у пациентов с ХБП 1-3 стадии. На основании полученных результатов предложен клинико-генетический подход к скринингу и стратификации риска, основанный на совместной оценке гиперурикемии, СКФ, уровня креатинина и генотипов UMOD и SOD2. Эти предложения внедрены в содержание методических рекомендаций «Ранняя диагностика прогнозирования и профилактики латентно текущих проявлений хронической болезни почек», утвержденных научным советом Самаркандского государственного медицинского университета 29 января 2025 года (протокол № 6). Указанный подход введен в практику Самаркандского городского медицинского объединения (приказ от 10 марта 2025 г. № 783-7-107-ТВ/2025) и Джизакского областного многопрофильного медицинского центра (приказ от 10 марта 2025 г. № 30), что отражено в заключении Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 4 ноября 2025 г. № 28/30. Социальная значимость: данный подход позволяет выявлять ХБП на ранних стадиях, выделять пациентов с гиперурикемией в группу высокого риска и организовывать для них систематическое динамическое наблюдение с целью своевременного вмешательства и предотвращения прогрессирования заболевания. Экономическая эффективность: внедрение скрининговых программ предоставляет возможность ориентировочно на 20 % сократить



совокупные затраты, связанные с проведением диализной терапии и лечением в стационарных условиях;

вторая научная новизна: установлено, что аллель Val гена SOD2 и аллель T гена UMOD выступают патогенетическими факторами формирования гиперурикемии и нарушения функции почек. Разработанные на этой основе предложения включены в методические рекомендации «Ранняя диагностика прогнозирования и профилактики латентно текущих проявлений хронической болезни почек», утвержденные научным советом Самаркандского государственного медицинского университета 29 января 2025 года (протокол № 6). Данные предложения внедрены в практику Самаркандского городского медицинского объединения (приказ от 10 марта 2025 г. № 783-7-107-ТВ/2025) и Джизакского областного многопрофильного медицинского центра (приказ от 10 марта 2025 г. № 30), что подтверждается заключением Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 4 ноября 2025 г. № 28/30. Социальная значимость: раннее выявление пациентов с ХБП, являющихся носителями рискованных аллелей, позволяет существенно снизить частоту инвалидизации и утраты трудоспособности, что имеет важное значение как для самого пациента, так и для его ближайшего социального окружения. Экономическая эффективность: затраты в объёме 25 миллионов сумов на проведение генотипирования 100 пациентов по генам UMOD и SOD2 обеспечивают ежегодную экономию не менее 90 миллионов сумов за счёт снижения потребности в диализной терапии. Таким образом, скрининг не только полностью окупается, но и формирует чистый экономический эффект порядка 65 миллионов сумов, что эквивалентно приблизительно 260 %;

третья научная новизна: показано, что совместная оценка полиморфизмов SOD2 и UMOD обладает практической значимостью в качестве дополнительного генетического маркера при планировании антигиперурикемической терапии; на этой основе обоснована стратификация риска ухудшения функции почек и оптимизация индивидуальной тактики лечения. Соответствующие предложения интегрированы в методические рекомендации «Прогностическое значение гиперурикемии в прогрессировании хронической болезни почек», утвержденные научным советом Самаркандского государственного медицинского университета 29 января 2025 года (протокол № 6), и внедрены в практику Самаркандского городского медицинского объединения (приказ от 10 марта 2025 г. № 783-7-107-ТВ/2025) и Джизакского областного многопрофильного медицинского центра (приказ от 10 марта 2025 г. № 30), что отражено в заключении Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 4 ноября 2025 г. № 28/30. Социальная значимость: генотип-ориентированная персонализированная терапия позволяет снизить количество неэффективных схем лечения, повысить долю пациентов, демонстрирующих положительный ответ на назначенное средство, а также сократить частоту нежелательных реакций и необходимость повторной замены препаратов. Экономическая эффективность: терапия фебуксостатом с учётом генотипа у больных ХБП и гиперурикемией снижает затраты на лекарственное обеспечение на 7–8 % и

примерно вдвое сокращает число неэффективных шестимесячных курсов лечения;

четвёртая научная новизна: впервые показано, что генетические варианты влияют на эффективность антигиперурикемической терапии фебуксостатом и раннюю динамику функции почек. Доказано, что у носителей благоприятных вариантов С-аллеля гена UMOD и Ala-аллеля гена SOD2 нормализация уровня мочевой кислоты происходит быстрее, а снижение СКФ выражено менее значительно. Эти выводы включены в содержание методических рекомендаций «Прогностическое значение гиперурикемии в прогрессировании хронической болезни почек», утвержденных научным советом Самаркандского государственного медицинского университета 29 января 2025 года (протокол № 6), и внедрены в практику Самаркандского городского медицинского объединения (приказ от 10 марта 2025 г. № 783-7-107-ТВ/2025) и Джизакского областного многопрофильного медицинского центра (приказ от 10 марта 2025 г. № 30), что отражено в заключении Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 4 ноября 2025 г. № 28/30. Социальная значимость: предварительное генотипирование с идентификацией вариантов, ассоциированных с хорошим ответом на фебуксостат, способствует более длительному сохранению стабильной функции почек и повышает шансы на сохранение трудоспособности у данной категории больных. Экономическая эффективность: внедрение фармакогенетического подхода, основанного на учёте генотипа, позволяет ориентировочно на 30 % сократить затраты, связанные с подагрическими приступами и экстренными обращениями за медицинской помощью. Кроме того, за счёт частичного отсрочивания необходимости перехода на диализ удаётся снизить связанные с ним расходы как минимум на 5 %. Заключение: проведённое исследование подтвердило значимую роль гиперурикемии и полиморфизмов генов UMOD и SOD2 в развитии и прогрессировании ХБП 1–3-й стадии. Разработанная клинико-генетическая стратификация риска с учётом наличия рискованных и благоприятных аллельных вариантов, а также предложенный алгоритм персонализированной уратснижающей терапии фебуксостатом формируют прочную научно-практическую основу для улучшения прогноза у нефрологических пациентов, снижения частоты раннего перехода на диализ и оптимизации затрат на лечение.

#### **Апробация результатов исследования.**

Результаты исследования обсуждались на 4 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 2 республиканских с международным участием.

**Публикация результатов исследования.** По материалам диссертационной работы опубликована 16 научных работ, в том числе две методические рекомендации, две ЭВМ программы и 8 журнальных статей, из них в 6 Республиканских журналах и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 107 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы (I глава), материалов и методов (II глава), результатов собственных исследований (III, IV главы), заключение, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 157 источников, в том числе 116 - иностранных авторов. Работа содержит 18 рисунков, 26 таблиц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и востребованность диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, характеризуются объекты и предметы исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий Республики Узбекистан, излагается научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость в внедрение в практику, апробация и опубликованность результатов работы, объем и структура диссертации.

В **первой главе** диссертации представлен **обзор современных данных литературы**, посвящённых ХБП и основным механизмам её прогрессирования. Особое внимание уделяется ГУ как потенциально независимому фактору ускоренного снижения функции почек. Подробно описаны ключевые патофизиологические пути воздействия МК на почечную паренхиму и обобщены результаты клинических исследований, оценивающих влияние уратснижающей терапии на функцию почек. Отдельный раздел главы посвящён современным представлениям о генах UMOD и SOD2, их полиморфизме и возможной роли в патогенезе и прогрессировании ХБП.

Во **второй главе «Общая характеристика обследованных больных и использованных методов исследования»** диссертации подробно изложены материалы и методы исследования, а также показаны общие показатели у больных с ХБП. Работа была выполнена в отделении Внутренние болезни на базе Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра. Выделение ДНК и анализ полиморфных маркеров генов осуществлялись на базе «Института иммунологии и геномики человека АН РУз». Исследование включало 124 пациента с ХБП 1-3 стадии по классификации KDIGO (2024). Средний возраст обследованных составил  $53,93 \pm 11,93$  года. Среди них преобладали пациенты с ХГН ( $n=55$ ) и с СД 2 типа ( $n=45$ ). Контрольные группы включали 89 человек для анализа гена UMOD и 62 человека для анализа SOD2, не имевших признаков почечной патологии и сопоставимых по полу и возрасту. Осуществлялось проспективное наблюдение с назначением фебуксостата в стандартных терапевтических дозах пациентам с ХБП и ГУ в течение 6 месяцев, с регулярной оценкой эффективности терапии на основании изменения

лабораторных показателей (МК, уровень креатинина, СКФ) и временем прогрессирования ХБП с учётом генотипов изучаемых генов.

**Таблица 1**

**Общая характеристика показателей больных с ХБП (n=124)**

Показатели	M ± SD / Me	Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub>	min	max
Возраст, (лет)	53,93 ± 11,93	45,00 - 65,00	22,00	73,00
Креатинин, (мкмоль/л)	159,57 ± 25,33	155,07 - 164,08	115,00	211,00
СКФ, (мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> )	37,05	31,85 - 45,05	30,00	67,40
МК, (мкмоль/л)	430,00	320,00 - 540,00	260,00	750,00
Общий белок, (г/л)	68,52 ± 7,21	67,19 - 69,86	51,90	85,30
Протеинурия, (г/л)	0,33	0,14 - 0,99	0,00	16,50
Гемоглобин, (г/л)	93,00	80,00 - 109,00	58,00	143,00

Молекулярно-генетический анализ проводился на выделенной из венозной крови ДНК. Генотипирование осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием оригинальных праймеров, специфичных к участкам rs4293393 (UMOD) и rs4880 (SOD2), с последующей визуализацией продуктов амплификации методом электрофореза в агарозном геле. Для контроля качества использовались положительные и отрицательные образцы, а повторное типирование части проб обеспечивало воспроизводимость данных.

В разделе статистической обработки подробно описаны применённые методы анализа: проверка нормальности распределения (Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова), сравнительный анализ количественных данных (t-критерий Уэлча, U-критерий Манна–Уитни), категориальных признаков ( $\chi^2$  Пирсона), а также расчёт отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом. Для оценки силы связи использовались коэффициенты корреляции Спирмена и V Крамера, а для определения прогностической точности - ROC-анализ с вычислением индекса Юдена. Статистическая значимость различий принималась при  $p < 0,05$ .

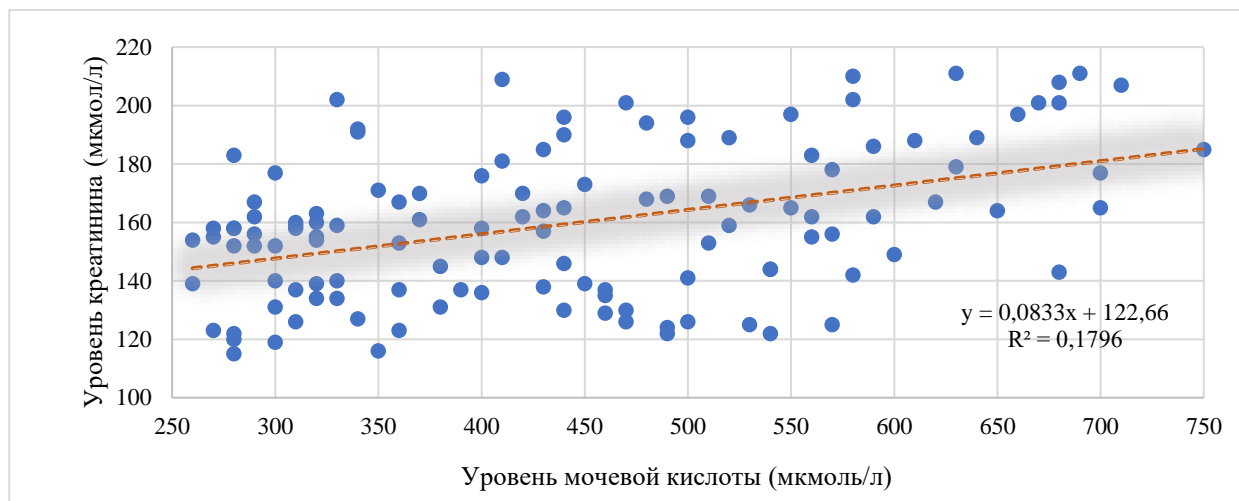
Третья глава **«Результаты исследования у пациентов с ХБП и вариантами полиморфизма генов UMOD (rs4293393) и SOD2 (rs4880)»** посвящена результатам собственного исследования, состоит из 4 параграфов. В параграфе **«Клинические характеристики групп распределённых в зависимости от наличия ГУ у больных с ХБП»** представлены данные о частоте ГУ, особенностях клинико-лабораторных показателей и взаимосвязи между уровнем МК и функцией почек. В соответствии с рекомендациями EULAR (2023), пациенты были разделены на две группы в зависимости от уровня сывороточной МК: с ГУ и без неё. ГУ выявлена у 59,7% пациентов (74 из 124), при этом пороговые значения составляли  $\geq 360$  мкмоль/л для женщин и  $\geq 420$  мкмоль/л для мужчин.

Таблица 2

## Сравнение показателей больных с ХБП в зависимости от наличия ГУ

Показатели	Без ГУ	С ГУ	p-value
Возраст, (лет)	56,50 [44,25; 64,75]	57,00 [45,00; 64,75]	0,925
Креатинин, (мкмоль/л)	150,66 (21,89)	165,59 (25,85)	0,001
СКФ, (мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> )	40,90 [32,30; 50,20]	35,95 [31,75; 41,90]	0,042
МК, (мкмоль/л)	317,80 (38,67)	527,84 (94,55)	<0,001
Общий белок, (г/л)	68,26 (7,80)	68,69 (6,87)	0,759
Протеинурия, (г/л)	0,49 [0,17; 1,57]	0,33 [0,13; 0,99]	0,2
Гемоглобина, (г/л)	98,0 [83,0; 112,5]	90,0 [80,0; 109,0]	0,458

Сравнительный анализ показал, что у пациентов с ГУ наблюдались более высокие значения креатинина ( $165,6 \pm 25,9$  против  $150,7 \pm 21,9$  мкмоль/л;  $p = 0,001$ ) и снижение СКФ ( $35,9 [31,8; 41,9]$  против  $40,9 [32,3; 50,2]$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $p = 0,042$ ), что отражает более выраженное нарушение почечной функции. Средний уровень МК у больных с ГУ был значительно выше ( $p < 0,001$ ), тогда как показатели общего белка, протеинурии и гемоглобина достоверно не различались ( $p > 0,05$ ).



**Рисунок 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня креатинина от уровня МК у больных с ХБП**

Корреляционный анализ выявил умеренную прямую зависимость между уровнями МК и креатинина ( $r = 0,392$ ;  $p < 0,001$ ), что подтверждает роль гиперурикемии как возможного фактора прогрессирования хронической болезни почек.

Во втором параграфе «Исследование молекулярно-генетических маркеров прогрессирования ХБП в зависимости от полиморфизма UMOD (rs4293393) и SOD2 (rs4880)» представлены результаты исследования анализа

клинико-лабораторных различий между генотипическими группами и выявление генетических факторов, ассоциированных с функциональным состоянием почек.

**Таблица 3**

**Показатели в зависимости от полиморфизма SOD2**

Показатели	Полиморфизм SOD2			p
	Ala/Ala	Ala/Val	Val/Val	
Креатинин, (мкмоль/л)	153,5 [134,7; 188,7]	160,0 [146; 177]	157,0 [138; 170]	0,530
СКФ, (мл/мин/1.73 м²)	37,9 [32,2; 46,97]	34,8 [31,7; 40,2]	41,6 [35,1; 48,9]	0,104
МК, (мкмоль/л)	345 [312,5; 440]	440 [330; 570]	500 [430; 570]	*<0,001
Общий белок, (г/л)	69,40 (7,04)	68,01 (6,24)	69,73 (6,39)	0,544
Протеинурия, (г/л)	0,33 [0,17; 1,32]	0,58 [0,11; 0,99]	0,33 [0,13; 0,82]	0,611
Гемоглобин, (г/л)	99,24 (19,36)	89,63 (15,61)	98,20 (24,13)	0,069

Примечание: \*  $p_{Ala/Val - Ala/Ala} = 0,035$ ,  $p_{Val/Val - Ala/Ala} < 0,001$

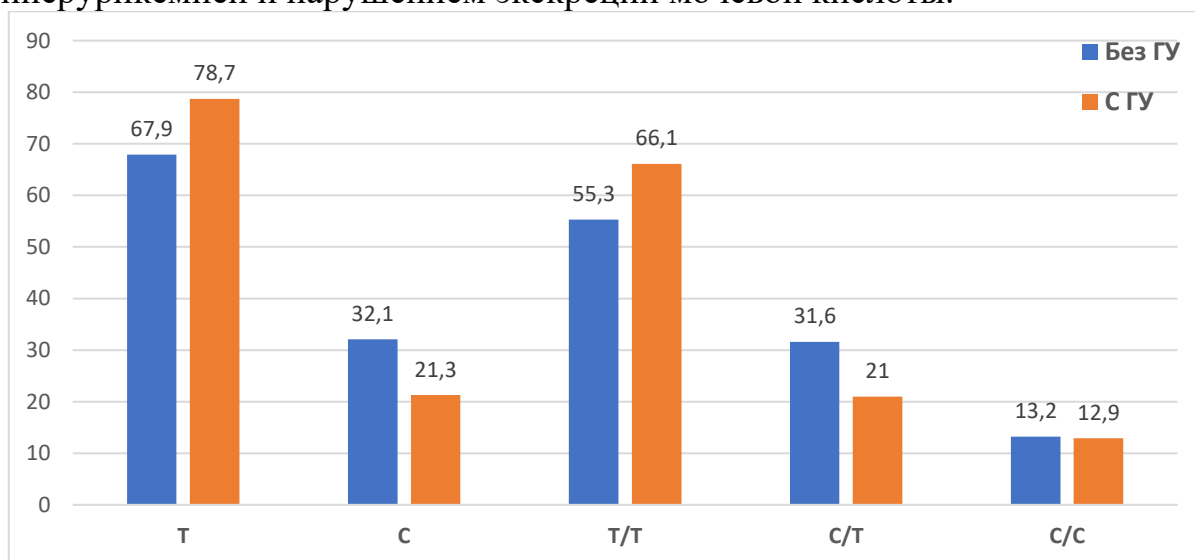
При анализе полиморфизма гена SOD2 (rs4880), у генотипов Ala/Ala, Ala/Val и Val/Val были выявлены достоверные различия по уровню МК ( $p < 0,001$ ). Минимальные значения отмечались у носителей Ala/Ala (345 [312,5; 440,0] мкмоль/л), тогда как у носителей Val/Val уровень МК был существенно выше (500 [430; 570] мкмоль/л). Это указывает на ассоциацию аллеля Val с ГУ и, вероятно, с менее благоприятным прогнозом течения ХБП. Другие показатели (креатинин, СКФ, общий белок, протеинурия, гемоглобин) были сопоставимы, хотя наблюдались тенденции к снижению гемоглобина у носителей Ala/Val и более высоким значениям СКФ в группе Val/Val, что может отражать компенсаторные механизмы антиоксидантной системы.

Анализ коморбидных состояний продемонстрировал выраженную полиморбидность обследованных пациентов. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являлись артериальная гипертензия (62,9%), ишемическая болезнь сердца (57,3%), сахарный диабет 2 типа (52,4%), анемия (46,8%) и ожирение (37,9%). Эти состояния, особенно АГ и СД2, усугубляли течение ХБП, способствуя ускорению её прогрессирования. Инструментальные исследования позволили уточнить характер поражения почек и других органов-мишеней. У 58,1% пациентов выявлен микролитиаз почек, у 41,1% - диабетическая нефропатия, у 29,8% - нефросклероз, а гипертрофия левого желудочка сердца по данным ЭхоКГ отмечалась у 66,1% обследованных, что подтверждает наличие кардиоренального синдрома.

В третьем параграфе «Изучение генетического распределения и ассоциации полиморфизма UMOD (rs4293393) у больных с ХБП» рассмотрены результаты анализа однонуклеотидного полиморфизма UMOD.

В ходе настоящего исследования проведён анализ распределения генотипов UMOD (rs4293393) у 100 пациентов с ХБП. Наиболее часто встречался генотип Т/Т - у 62,0% обследованных, гетерозиготный вариант С/Т наблюдался в 25,0%, а гомозиготный по аллелю С (С/С) - в 13,0% случаев. Соответственно, частота Т-аллеля составила 74,5%, а С-аллеля - 25,5%. Эти данные свидетельствуют о выраженном преобладании аллеля Т в когорте больных с ХБП, что может отражать влияние этого варианта на формирование фенотипа заболевания.

Одной из задач исследования было выявление возможной связи между полиморфизмом UMOD (rs4293393) и уровнем МК. С этой целью пациенты были разделены на группы с ГУ (n = 62) и без неё (n = 38). Анализ показал, что аллель Т встречался чаще у пациентов с ГУ (78,7% против 67,9%;  $p = 0,089$ ), тогда как аллель С преобладал среди лиц с нормоурикемией (32,1% против 21,3%). При сравнении генотипов установлено, что генотип Т/Т встречался чаще при наличии ГУ (66,1% против 55,3%), а гетерозигота С/Т - несколько чаще у пациентов без ГУ (31,6% против 21,0%). Направленность указывает на биологически правдоподобную тенденцию к ассоциации Т-аллеля с гиперурикемией и нарушением экскреции мочевой кислоты.



**Рисунок 2. Распределение генотипов (rs4293393) UMOD у групп в зависимости от ГУ**

Такая закономерность согласуется с функциональной ролью уромодулина: повышенная экспрессия белка у носителей Т-аллеля способствует усиленной реабсорбции натрия и снижению экскреции уратов, что создаёт условия для ГУ и повышения внутрипочечного давления. В то же время аллель С может обладать протективным эффектом, снижая экспрессию уромодулина и препятствуя развитию ГУ, что подтверждает его возможную нефропротективную роль.

Для уточнения значимости полученных данных проведено сравнение распределения аллелей и генотипов UMOD (rs4293393) между больными ХБП и контрольной группой, сопоставимой по возрасту и полу. Контрольная выборка включала 89 человек без признаков почечной патологии.

**Таблица 4**

**Распределение аллелей гена UMOD (rs4293393) у больных ХГН в сравнении с контрольной группой**

Аллель	Частота, n (%)		$\chi^2$	<i>p</i>	OR	95% ДИ
	ХГН (n=55)	Контроль (n=89)				
С	34 (30,91)	42 (25,84)	1,57	>0,05	1,4	0,825-2,396
Т	76 (69,09)	132 (74,16)				

У пациентов с ХГН (n = 55) частота С-аллеля составила 30,9%, что было несколько выше, чем в контроле (25,8%). Для Т-аллеля значения составили соответственно 69,09% и 74,16%.

**Таблица 5**

**Распределение генотипов UMOD (rs4293393) у больных ХГН в сравнении с контрольной группой**

Генотип	Частота, n (%)		$\chi^2$	<i>p</i>	OR	95% ДИ
	ХГН (n=55)	Контроль (n=89)				
С/С	9 (16,36)	10 (11,24)	0,78	0,37	1,54	0,58-4,082
С/Т	16 (29,09)	26 (29,21)	0,01	0,98	0,99	0,47-2,083
Т/Т	30 (54,55)	53 (59,55)	0,34	0,55	0,81	0,41-1,60

Гомозиготный генотип С/С зарегистрирован у 16,36% пациентов и 11,24% в группе контроля. OR для этого генотипа составляет 1,54 (95% ДИ: 0,58-4,082). Для гетерозиготного генотипа С/Т также не было выявлено значимых различий в частоте встречаемости, так данный генотип встречается у 29,09% пациентов и 29,21% в группе контроля. OR равен 0,99 (95% ДИ: 0,47-2,083). Генотип Т/Т был выявлен у 54,55% пациентов и 59,55% в группе контроля. OR для этого генотипа составляет 0,81 (95% ДИ: 0,41-1,60), что может указывать на тенденцию к снижению риска.

**Таблица 6**

**Распределение аллелей гена UMOD (rs4293393) у больных СД 2 типа в сравнении с контрольной группой**

Аллель	Частота, n (%)		$\chi^2$	<i>p</i>	OR	95% ДИ
	СД2 (n=45)	Контроль (n=89)				
С	17 (18,89)	46 (25,84)	1,607	0,205	0,668	0,358-1,249
Т	73 (81,11)	132 (74,16)				

У пациентов с ХБП на фоне СД 2 типа (n = 45) отмечалась несколько иная картина. Частота Т-аллеля у них была выше (81,1% против 74,2% в контроле), а С-аллеля ниже (18,9% против 25,8%).

На уровне генотипов наблюдалась тенденция к преобладанию Т/Т среди больных СД2 (71,1% против 59,6%; OR = 1,67; 95% ДИ: 0,77-3,61; *p* = 0,19). Хотя различия не достигли статистической значимости, направление изменений остаётся единообразным, что позволяет предположить возможную



связь между Т-аллелем и повышенным риском почечной патологии при метаболических нарушениях.

**Таблица 7**

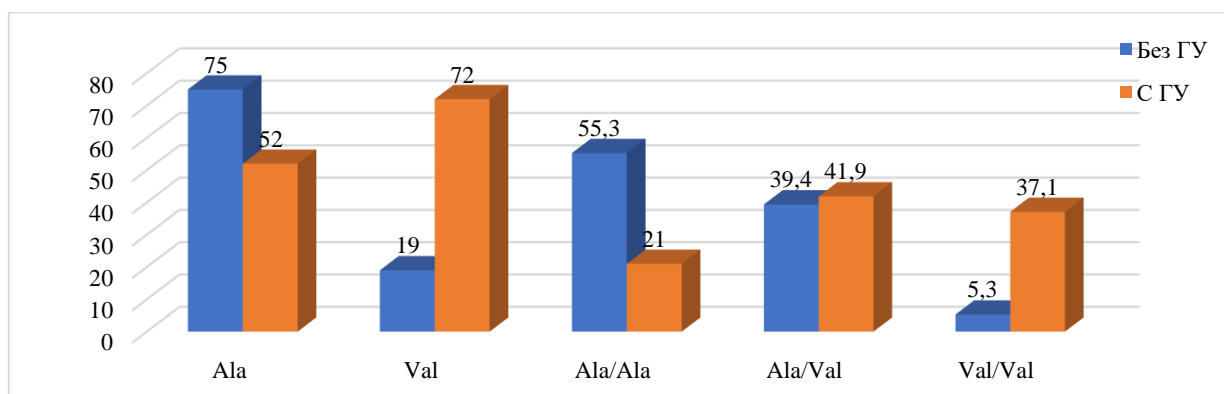
**Распределение генотипов UMOD (rs4293393) у больных СД 2 типа в сравнении с контрольной группой**

Генотип	Частота, n (%)		$\chi^2$	<i>p</i>	OR	95% ДИ
	СД2 (n=45)	Контроль (n=89)				
C/C	4 (8,89)	10 (11,24)	0,176	0,675	0,77	0,228-2,609
C/T	9 (20,0)	26 (29,21)	1,31	0,252	0,606	0,256-1,434
T/T	32 (71,11)	53 (59,55)	1,72	0,19	1,67	0,77-3,61

Во четвёртом параграфе «Изучение генетического распределения и ассоциации полиморфизма SOD2 (rs4880) у больных с ХБП» изложены результаты анализа полиморфизма SOD2, кодирующего митохондриальную супероксиддисмутазу 2. У 100 пациентов с ХБП проведено генотипирование SOD2 (Ala16Val, rs4880). В общей выборке генотип Ala/Ala встречался у 34,0 % больных, Ala/Val = у 41,0 %, Val/Val = у 25,0 %. Частота аллеля Ala составила 54,5 %, Val = 45,5 %.

Таким образом, минорный аллель Val оказался достаточно распространённым среди больных ХБП, что подчёркивает возможное значение антиоксидантных нарушений в патогенезе заболевания.

При сравнении пациентов с ГУ (n = 62) и без неё (n = 38) выявлены достоверные различия по распределению аллелей и генотипов. Аллель Val преобладал у больных с ГУ (58,1 % против 25,0 %;  $p < 0,001$ ), тогда как аллель Ala преобладал в группе без ГУ (75 % против 41,9 %). Генотип Ala/Ala значительно чаще встречался при нормоурикемии (55,3 %), а Val/Val - при ГУ (37,1 %;  $p < 0,001$ ). Эти данные указывают на наличие статистически значимой ассоциации между носительством аллеля Val (особенно в гомозиготном состоянии) и повышенным риском ГУ у пациентов с ХБП.



**Рисунок 3. Распределение генотипов SOD2 в зависимости от ГУ**

Полученные результаты соответствуют функциональным данным о снижении активности супероксиддисмутазы у носителей Val-аллеля. Это приводит к повышенному образованию активных форм кислорода, повреждению митохондрий и усилению пуринового обмена, что способствует

накоплению мочевой кислоты. Таким образом, полиморфизм SOD2 (rs4880) может рассматриваться как патогенетически значимый фактор, способствующий формированию ГУ и ускорению прогрессирования ХБП.

Для уточнения значимости полученных данных проведено сравнение распределения аллелей и генотипов SOD2 (rs4880) между больными ХБП и контрольной группой, сопоставимой по возрасту и полу. Контрольную группу составили 62 здоровых добровольца. При сравнении больных ХБП с контролем установлены значимые различия как на аллельном, так и на генотипическом уровнях.

**Таблица 8**

**Распределение аллелей гена SOD2 (rs4880) у больных ХГН в сравнении с контрольной группой**

Аллель	Частота, n (%)		$\chi^2$	<i>p</i>	OR	95% ДИ
	ХГН (n=55)	Контроль (n=62)				
Ala	61 (55,45)	86 (69,35)	4,82	0,028	0,55	0,32-0,94
Val	49 (44,55)	38 (30,65)				

У пациентов с ХГН частота аллеля Ala оказалась ниже (55,45 % против 69,35 % в контроле), а аллеля Val выше (44,55 % против 30,65 %). Это свидетельствует о возможной ассоциации Val с повышенным риском развития гломерулонефрита, тогда как аллель Ala имеет протективное значение (OR = 0,55; *p* = 0,028).

**Таблица 9**

**Распределение генотипов SOD2 (rs4880) у больных ХГН в сравнении с контрольной группой**

Генотип	Частота, n (%)		$\chi^2$	<i>p</i>	OR	95% ДИ
	ХГН (n=55)	Контроль (n=62)				
Ala/Ala	19 (34,55)	30 (48,39)	2,29	0,13	0,56	0,27-1,19
Ala/Val	23 (41,82)	26 (41,94)	0,00	0,99	0,99	0,48-2,08
Val/Val	13 (23,64)	6 (9,68)	4,17	0,04	2,89	1,01-8,23

На генотипическом уровне наиболее значимой тенденцией было повышение доли Val/Val у пациентов (23,6 % против 9,7 % в контроле; OR = 2,89; 95 % ДИ 1,01–8,23; *p* ≈ 0,04), тогда как генотип Ala/Ala чаще встречался у здоровых (48,4 % против 34,6 %).

**Таблица 10**

**Распределение аллелей гена SOD2 (rs4880) у больных СД 2 типа в сравнении с контрольной группой**

Аллель	Частота, n(%)		$\chi^2$	<i>p</i>	OR	95% ДИ
	СД2 (n=45)	Контроль (n=62)				
Ala	48 (53,33)	86 (69,35)	5,72	0,017	0,50	0,29-0,89
Val	42 (46,67)	38 (30,65)				

В группе пациентов с ХБП на фоне СД 2 типа отмечена аналогичная тенденция. Аллель Val встречался достоверно чаще (46,67 % против 30,65 %), а аллель Ala - реже (53,33 % против 69,35 %).

**Таблица 11**

**Распределение генотипов SOD2 (rs4880) у больных СД 2 типа в сравнении с контрольной группой**

Генотип	Частота, n (%)		$\chi^2$	<i>p</i>	OR	95% ДИ
	СД2 (n=45)	Контроль (n=62)				
Ala/Ala	15 (33,33)	30 (48,39)	2,42	0,174	0,53	0,24-1,18
Ala/Val	18 (40,00)	26 (41,94)	0,04	0,999	0,92	0,42-2,01
Val/Val	12 (26,67)	6 (9,68)	5,38	0,040	3,39	1,16-9,90

Генотип Val/Val значимо преобладал у больных СД2 (26,67 % против 9,68 % в контроле; OR = 3,39; 95 % ДИ 1,16–9,90;  $p = 0,04$ ), в то время как Ala/Ala чаще встречался среди здоровых (48,39 % против 33,33 %). Гетерозигота Ala/Val не демонстрировала достоверных отличий.

Совокупность полученных данных позволяет рассматривать аллель Val и генотип Val/Val полиморфизма SOD2 (Ala16Val, rs4880) в качестве генетических маркеров, ассоциированных с повышенным риском ГУ и ускоренным прогрессированием ХБП, особенно у пациентов с СД 2 типа. Напротив, аллель Ala и генотип Ala/Ala могут рассматриваться как факторы благоприятного прогноза, обеспечивающие более высокую активность митохондриальной супероксиддисмутазы и сниженную чувствительность к окислительному стрессу. Результаты подчёркивают патогенетическую значимость нарушений антиоксидантной защиты в механизмах поражения канальцев и гломерулярного аппарата при ХБП, а также целесообразность использования генотипирования SOD2 (Ala16Val) в рамках персонифицированного подхода к оценке риска прогрессирования заболевания и оптимизации нефропротективной терапии.

В четвертой главе «**Определение эффективности фармакотерапии фебуксостатом у больных с ХБП и ГУ в зависимости от полиморфизма генов UMOD (rs4293393) и SOD2 (rs4880)**» показаны результаты изучения эффективности и переносимости терапии фебуксостатом у больных ХБП и ГУ с учётом генетических вариантов UMOD и SOD2. Исследование было направлено на оценку динамики уровня МК и СКФ в зависимости от генотипа, а также на определение влияния генетических факторов на фармакологический ответ и прогрессирование заболевания.

Показано, что терапия фебуксостатом в дозе 40-80 мг/сут у пациентов с ХБП и ГУ сопровождается достоверным снижением уровня МК во всех генотипических группах. Однако эффективность лечения варьировала в зависимости от варианта полиморфизма. У носителей С-аллеля гена UMOD (С/С и С/Т) снижение уровня МК было наиболее выраженным, а достижение строгих целевых значений (<300 мкмоль/л) наблюдалось чаще, чем у больных с генотипом Т/Т.

Таблица 12

**Разница уровня МК до терапии фебуксостатом и после его назначения в зависимости от полиморфизма гена UMOD (T/C; rs4293393)**

Генотип	Показатели МК (мкмоль/л), Ме [IQR]			p-value	<300 мкмоль/л, %
	До терапии	После терапии	ΔМК		
C/C, n=8	555 [465; 638]	300 [275; 315]	-250	0,008	50,0
C/T, n=13	570 [480; 640]	300 [290; 330]	-260	<0,001	38,5
T/T, n=41	500 [430; 570]	320 [300; 340]	-200	<0,001	14,6

Таблица 13

**Динамика СКФ до терапии фебуксостатом и после его назначения в зависимости от полиморфизма гена UMOD (T/C; rs4293393)**

Генотип	Значения СКФ, (мл/мин/1,73 м²), Ме [IQR]			p-value
	До терапии	После терапии	ΔСКФ	
C/C, n=8	38,3 [33,5; 46,2]	36,9 [33,6; 43,5]	-1,0 (-1,5; -0,8)	0,012
C/T, n=13	36,1 [32,9; 45,0]	34,8 [31,0; 43,7]	-1,3 (-2,1; -0,8)	0,004
T/T, n=41	36,7 [32,1; 41,2]	33,5 [30,0; 37,8]	-2,5 (-4,2; -1,2)	<0,001

Кроме того, у носителей аллеля С отмечались менее выраженные темпы снижения СКФ в процессе наблюдения, что указывает на возможное нефропротективное влияние данного варианта. Эти данные соответствуют литературным сведениям о роли гена UMOD в регуляции канальцевого транспорта и экскреции мочевой кислоты и подтверждают значимость его влияния на чувствительность к уратснижающей терапии.

Таблица 14

**Разница уровня МК до терапии фебуксостатом и после его назначения в зависимости от полиморфизма гена SOD2 (Ala/Val; rs4880)**

Генотип	Показатели МК (мкмоль/л), Ме [IQR]			p-value	<300 мкмоль/л, %
	До терапии	После терапии	ΔМК		
Ala/Ala, n=13	460 [430; 580]	310 [290; 330]	-170	<0,001	46,2
Ala/Val, n=26	505 [440; 620]	310 [290; 330]	-230	<0,001	42,3
Val/Val, n=23	520 [430; 590]	313 [290; 330]	-220	<0,001	30,4

Таблица 15

**Динамика СКФ до терапии фебуксостатом и после его назначения в зависимости от полиморфизма гена SOD2 (Ala/Val; rs4880)**

Генотип	Значения СКФ, (мл/мин/1,73 м²), Ме [IQR]			p-value
	До терапии	После терапии	ΔСКФ	
Ala/Ala, n=13	33,7 [31,1; 40,5]	31,9 [29,4; 38,9]	-1,1 [-1,9; -0,7]	0,001
Ala/Val, n=26	33,5 [31,1; 38,4]	31,7 [29,9; 37,2]	-1,1 [-1,8; -0,7]	<0,001
Val/Val, n=23	41,2 [35,1; 50,7]	37,8 [31,6; 46,1]	-2,6 [-4,0; -1,7]	<0,001

При анализе полиморфизма SOD2 (rs4880, Ala16Val) также выявлены различия в фармакологическом ответе. У носителей Ala-аллеля наблюдалось более выраженное снижение уровня МК и более высокая частота достижения целевых значений, в то время как у пациентов с генотипом Val/Val эффект был менее выраженным.

Динамика СКФ также зависела от генотипа: у Ala-носителей потеря фильтрационной функции была умеренной и соответствовала ожидаемым темпам прогрессирования ХБП, тогда как у Val/Val наблюдалось более быстрое снижение показателя. Таким образом, носительство Ala-аллеля можно рассматривать как предиктор более благоприятного терапевтического ответа и стабильной функции почек, в то время как вариант Val/Val ассоциируется с меньшей эффективностью терапии и ускоренным прогрессированием заболевания.

Применение фебуксостата в исследуемой когорте пациентов продемонстрировало высокую переносимость и безопасность. Нежелательные явления носили лёгкий и временный характер, не требовали отмены препарата и не влияли на приверженность лечению. Серьёзных кардиоваскулярных осложнений и обострений подагры не зарегистрировано.

## ВЫВОДЫ

На основе результатов, полученных в ходе выполнения диссертационной работы на тему **«Прогностическая значимость гиперурикемии и полиморфизма генов кодирующих уромодулин и антиоксидантные ферменты в прогрессировании хронической болезни почек»** были сделаны следующие выводы:

1. У пациентов с ХБП 1-3 стадий ГУ встречается часто (59,7%) и сопровождается более тяжёлым профилем почечной дисфункции. Повышение концентрации МК согласованно связано с ростом креатинина и снижением СКФ, что подтверждает неблагоприятную прогностическую роль ГУ уже на ранних стадиях заболевания.

2. Обнаружена значимая взаимосвязь между полиморфизмами генов UMOD (T>C; rs4293393) и SOD2 (Ala16Val; rs4880) с уровнем МК и фенотипом ГУ. Носители генотипа Val/Val гена SOD2 и генотипа T/T гена UMOD демонстрируют более высокие показатели уровня МК (520 мкмоль/л и 500 мкмоль/л, соответственно) и повышенный риск ГУ.

3. Установлены особенности распределения генотипов полиморфизмов генов UMOD (T>C; rs4293393) и SOD2 (Ala16Val; rs4880) у пациентов с ХБП. Выявлено преобладание генотипа T/T гена UMOD (62,0%) и ассоциация генотипа Val/Val гена SOD2 с повышенным риском заболевания, что подтверждает их вклад в генетическую предрасположенность к прогрессированию ХБП.

4. Уратснижающая терапия фебукостатом эффективна у больных ХБП с ГУ, однако интенсивность снижения МК и динамика СКФ зависят от генотипа. Носители аллеля C гена UMOD (CC/CT) и носители аллеля Ala по

гену SOD2 чаще достигают целевых уровней МК и демонстрируют более медленное снижение СКФ по сравнению с пациентами с генотипами T/T (UMOD) и Val/Val (SOD2).

5. Комбинация фенотипа ГУ и генетических маркеров SOD2 и UMOD формирует клинически значимые группы риска, что позволяет персонализировать тактику ведения. Пациенты с ГУ и генотипом Val/Val гена SOD2 и T/T гена UMOD требуют более строгого контроля МК, более частого мониторинга СКФ и раннего подключения дополнительных нефропротективных вмешательств.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.06/2025.27.12.Tib.20.01 AT THE URGENCH STATE  
MEDICAL INSTITUTE**

---

**SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**ESANKULOV MUKHAMMAD OLIMOVICH**

**PROGNOSTIC VALUE OF HYPERURICEMIA AND POLYMORPHISMS  
OF GENES ENCODING UROMODULIN AND ANTIOXIDANT ENZYMES  
IN THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE**

**14.00.05 – Internal Diseases**

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

**Samarkand – 2026**

**The theme of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation on medical sciences was registered at the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science, and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the number B2023.3. PhD/Tib3760.**

The dissertation has been prepared at Samarkand State Medical University.

The dissertation abstract is posted in three languages (Uzbek, Russian, and English (resume)) on the website ([www.urgfiltma.uz](http://www.urgfiltma.uz)) and the website of the “Ziyonet” Information and educational portal ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific supervisor:** **Tashkenbaeva Eleonora Negmatovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:** **Akhmedova Nulufar Sharipovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor  
**Mukhamedov Rustam Sultanovich**  
Doctor of Biological Sciences, Professor

**Leading organization:** **Tashkent state medical university**

The defense will be held at the meeting of the Scientific Council No. PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 at the Urgench State Medical Institute on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 y., at \_\_\_\_\_ (Address: 28, Al-Khorazmi Street, Urgench city, Khorezm region, 220100/ Phone: (+99862) 224-84-84, e-mail: [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz)).

The dissertation is available at the Information Resource Centre of the Urgench State Medical Institute (Address: 28, Al-Khorazmi Street, Urgench city, Khorezm region, 220100/ Phone: (+99862) 224-84-84, e-mail: [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz)).

The abstract of the dissertation sent out «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026.  
(mailing report №. \_\_\_\_ on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026).

**R.Y.Ruzibaev**

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

**Z.F.Djumaniyazova**

Scientific secretary of the Scientific Council, awarding scientific degrees, Doctor of Philosophy, Associate professor

**R.B.Abdullaev**

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



## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the study** is to improve diagnostic methods for the progression of chronic kidney disease (CKD) based on serum uric acid levels, taking into account the contribution of genetic polymorphisms in the UMOD gene (T/C; rs4293393), which encodes uromodulin, and the SOD2 gene (Ala16Val; rs4880), which encodes antioxidant enzymes.

**The object of the research.** The study included 124 patients with chronic kidney disease (CKD) who were under observation at the Department of Therapy of the Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center. During the study, general clinical, biochemical, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), molecular genetic, instrumental, and statistical research methods were employed.

**Scientific novelty of the research is as follows:**

For the first time in the studied population, a comprehensive analysis was performed of the relationship between hyperuricemia, genetic polymorphisms of SOD2 (Ala16Val; rs4880) and UMOD (T>C; rs4293393), and kidney function in patients with stage 1–3 CKD.

The pathogenetic role of carriage of the Val allele of SOD2 and the T allele of UMOD in the development of hyperuricemia and progression of renal dysfunction in patients with CKD of various etiologies has been established.

The prognostic significance of a combined assessment of SOD2 (Ala16Val, rs4880) and UMOD (T>C; rs4293393) gene polymorphisms as additional molecular-genetic markers for planning urate-lowering therapy has been demonstrated. Joint analysis of these polymorphisms makes it possible to stratify the risk of kidney function deterioration and to optimize personalized management strategies in patients with CKD.

It has been shown that genetic variants markedly influence both the effectiveness of febuxostat urate-lowering therapy and the early dynamics of kidney function. Carriers of the “favorable” variants the C allele of UMOD (rs4293393) and the Ala allele of SOD2 (rs4880) more often achieved the target serum uric acid level, and the decline in estimated glomerular filtration rate over the subsequent months was less pronounced.

**Introduction of the research results.** Based on the obtained results regarding the genetic and clinical-biochemical characteristics of chronic kidney disease in the Uzbek population, the following methodological guidelines were approved:

“Early Diagnosis, Prognosis, and Prevention of Latent Manifestations of Chronic Kidney Disease” (Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Samarkand State Medical Institute. Approval date: January 29, 2025, No. 6); “Prognostic Significance of Hyperuricemia in the Progression of Chronic Kidney Disease” (Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Samarkand State Medical Institute. Approval date: January 29, 2025, No. 6). These guidelines may play an important role in the early diagnosis and prevention of CKD progression. The scientific results and developed methods for improving treatment and diagnosis have been implemented in healthcare practice by the orders of the Samarkand City Medical Association and the Jizzakh Regional Multidisciplinary Center.

According to the conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health dated 4 November 2025 No. 28/30, the dissertation substantiates a clinico-genetic approach to screening, risk stratification, and personalized anti-hyperuricemic therapy in patients with stage 1–3 CKD, which has high social significance (early detection of CKD, reduction of disability, and preservation of working capacity) and pronounced economic efficiency (reduced costs for dialysis, inpatient care, and pharmacotherapy).

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation is presented on 107 pages of word-processed text and consists of an introduction; a review of the literature (Chapter I); materials and methods (Chapter II); the results of the author's own research (Chapters III and IV); a final summary, conclusions, and practical recommendations. The list of references includes 157 sources, of which 116 are by foreign authors. The work contains 18 figures and 26 tables.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Tashkenbayeva E. N., Esankulov M. O., Shaxanova Sh. Sh. Impact of hyperuricemia and genetic variants in uromodulin and antioxidant enzyme genes on chronic kidney disease progression // American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2025, Vol. 15, No. 1, P. 259–263, DOI: 10.5923/j.ajmms.20251501.51. (14.00.00; №2).

2. Tashkenbayeva E. N., Esankulov M. O. Decoding the UMOD gene: implications for chronic kidney disease through genetic mechanisms, diagnostics, and therapeutic innovations // Ўзбекистон тиббиёт журнали, 2025, № 1, С. 17–21, DOI: 10.56121/2181-3612-2025-1-17-21. (14.00.00; №8).

3. Ташкенбаева Э. Н., Эсанкулов М. О. Прогностическое значение гиперурикемии в развитии хронической болезни почек // Проблемы биологии и медицины, 2024, № 4 (155), С. 459–562. (14.00.00; №19).

4. Ташкенбаева Э. Н., Эсанкулов М. О. The prognostic significance of hyperuricemia and gene polymorphisms encoding uromodulin and antioxidant enzymes in the progression of chronic kidney disease // Доктор ахборотномаси, 2025, № 1 (117), С. 98–103. (14.00.00; №22).

5. Ташкенбаева Э. Н., Эсанкулов М. О. Значение уромодулина в развитии и прогрессировании хронической болезни почек // Журнал биомедицины и практики, 2023, Т. 8, № 4, С. 318–330, DOI: 10.5281/zenodo.8316914. (14.00.00; №24).

6. Ташкенбаева Э. Н., Эсанкулов М. О. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера гена UMOD rs4293393 у пациентов с хроническим гломерулонефритом и в контрольной группе // Журнал биомедицины и практики, 2025, Т. 10, № 1, С. 431–436, DOI: 10.5281/zenodo.15008439. (14.00.00; №24).

**II бўлим (II часть; II part)**

7. Tashkenbayeva E. N., Esankulov M. O. Distribution of allelic variants and genotypes of the SOD2 Ala16Val gene (rs4880) in the context of glomerulonephritis // Science and Innovation: International Scientific Journal, 2025, Т. 4, № 1 (January), ISSN 2181-3337, DOI: 10.5281/zenodo.14742921.

8. Ташкенбаева Э. Н., Эсанкулов М. О. Влияние генотипа и аллельных вариантов гена SOD2 Ala16Val (rs4880) на развитие гломерулонефрита // Journal of Science in Medicine and Life, 2025, Т. 3, № 1, ISSN 2992-9202, URL: journals.proindex.uz/index.php/JSML.

9. Эсанкулов М. О., Ташкенбаева Э. Н. Прогностическая значимость гиперурикемии и полиморфизма генов, кодирующих уромодулин и антиоксидантные ферменты, в прогрессировании хронической болезни почек // Proceedings of International Conference on Modern Science and Scientific Studies

: materials of the International scientific conference, Paris, France, 19 августа 2023 г, Vol. 2, Issue 8, ISSN 2835-3730, С. 70–71.

10. Ташкенбаева Э. Н., Эсанкулов М. О. The impact of SOD2 Ala16Val (rs4880) genotype and allelic variants on glomerulonephritis development // Innovative approaches to modern pharmacotherapy. Материалы Республиканской научно-практической конференции, Узбекистан, 26 февраля 2025 г.

11. Tashkenbayeva E. N., Esankulov M. O., Esankulova B., Abdiyeva Kh. A mixture of expert networks for binary classification of chronic kidney disease using polymorphisms of genes encoding uromodulin, antioxidant enzymes, and clinical biomarkers // AIP Conference Proceedings, 2025, Vol. 3377, Art. 060021, DOI: 10.1063/5.0299539.

12. Эсанкулов М. О., Ташкенбаева Э. Н. Прогностическая значимость гиперурикемии и полиморфизма генов, кодирующих уромодулин и антиоксидантные ферменты в прогрессировании хронической болезни почек // Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины. Материалы Республиканской научно-практической конференции, 4–5 апреля 2025 г.

13. Эсанкулов М.О., Ташкенбаева Э.Н., Эсанкулова Б.С., Юсупов О.Р. Сурункали буйрак касаллигини Random Forest классификаторида биомаркерлар қийматлари асосида прогнозлаштириш // DGU 30533. 05.12.2023. Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги. (RandomForest-CKD.exe).

14. Ташкенбаева Э.Н., Эсанкулов М.О. “NephroPredictGen” — уромодулин ва антиоксидант ферментларни кодловчи генлар полиморфизмини аниқлаш алгоритми // DGU 45118. 05.12.2024. Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги. (NephroPredictGen.exe)

15. Эсанкулов М. О., Ташкенбаева Э. Н. Прогностическая значимость гиперурикемии в прогрессировании хронической болезни // Методические рекомендации. Самарканд. 22 с.

16. Эсанкулов М. О., Ташкенбаева Э. Н. Ранняя диагностика, прогнозирование и профилактика латентно текущих проявлений хронической болезни почек // Методические рекомендации. Самарканд. 20 с.

Автореферат Самарқанд давлат чет тиллар институти “Хорижий филология”  
журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди (05.01.2026 йил).

Босмахона тасдиқномаси:



4268

2026 йил 5 январда босишга рухсат этилди:  
Офсет босма қоғози. Қоғоз бичими 60x84<sub>1/16</sub>.  
“Times new roman” гарнитураси. Офсет босма усули.  
Ҳисоб-нашриёт т.: 3,3. Шартли б.т. 2,7.  
Адади 100 нусха. Буюртма № 05/01.

---

СамДЧТИ таҳрир-нашриёт бўлимида чоп этилди.  
Манзил: Самарқанд ш., Гагарин кўчаси, 43.