

**РЕСПУБЛИКА ИММУНОЛОГИЯ ИЛМИЙ МАРКАЗИ ВА
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.50.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ШАМСУТДИНОВА МАКСУДА ИЛЯСОВНА

**СУРУНҚАЛИ ПАНКРЕАТИТЛАР КЛИНИК КЕЧИШИ
ХУСУСИЯТЛАРИНИНГ ЦИТОКИН ПРОФИЛИГА БОҒЛИҚЛИГИ
ВА ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ЙЎЛЛАРИ**

14.00.36 - Аллергология ва иммунология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации
Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Шамсутдинова Максуда Илясовна

Сурункали панкреатитлар клиник кечиши хусусиятларининг цитокин профилига боғлиқлиги ва иммунокоррекция йўллари 5

Шамсутдинова Максуда Илясовна

Особенности клинического течения хронических панкреатитов в зависимости от цитокинового профиля и пути их иммунокоррекции.... 31

Shamsutdinova Maksuda Ilyasovna

Clinical features of chronic pancreatitis depending on cytokine profile and their immunocorrection 57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 61

**РЕСПУБЛИКА ИММУНОЛОГИЯ ИЛМИЙ МАРКАЗИ ВА
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.50.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ШАМСУТДИНОВА МАКСУДА ИЛЯСОВНА

**СУРУНҚАЛИ ПАНКРЕАТИТЛАР КЛИНИК КЕЧИШИ
ХУСУСИЯТЛАРИНИНГ ЦИТОКИН ПРОФИЛИГА БОҒЛИҚЛИГИ
ВА ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ЙЎЛЛАРИ**

14.00.36 - Аллергология ва иммунология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ– 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2017.1.DSc/Tib132 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

**Илмий
маслаҳатчи:**

Зокирходжаев Шерзод Яхяевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Исмаилова Адолат Абдурахмановна
тиббиёт фанлари доктори

Аралов Нематилла Равшанович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Абдуллаев Равшанбек Бабажонович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи
ташқилот:**

Академик И. П. Павлов номли Биринчи Санкт-Петербург давлат медицина университети

Диссертация ҳимояси Республика иммунология илмий маркази ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2017 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

Диссертация билан Республика иммунология илмий марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55).

Диссертация автореферати 2017 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2017 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси).

Т. У. Арипова

Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

З. С. Камалов

Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

А. А. Исмаилова

Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш қошидаги илмий семинар
раиси, т.ф.д.

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутун дунёда меъда-ичак тизими касалликлари сонининг ўсиб бориш тенденцияси ва улар сонининг ҳар ўн йилда икки баробар ортиши кузатилмоқда. БЖССТнинг маълумотларига кўра, сурункали панкреатит (СП) меъда-ичак тизими касалликлари орасида энг кўп учрайдиган ва оғир кечимли патологиядир. СП билан оғриган беморларнинг ўртача ёши 50 дан 38 ёшгача пасайган. Панкреатитнинг сурункали шакли билан ногирон бўлиб қолган кишилар 11%ни ташкил қилади. Бутун дунёда меъда ости беши касалликлари сонининг оғишмай ўсиши кузатилмоқда.

Мустақилликнинг дастлабки кунлариданоқ мамлакатимизда аҳолига кўрсатиладиган тиббий хизмат тизими тубдан ўзгартирилди, шу ўринда аҳоли орасида касалликларни камайтириш, касалликларни ташхислаш, даволашнинг замонавий тиббий воситалари ва самарали усуллари тиббиётга тадбиқ этиш чора тадбирлари амалга оширилмоқда. Бу борада қабул қилинган Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари Стратегияси аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштиришни таъминлашга қаратилган пойдевор хисобланади. Бугунги кунда аҳоли саломатлигини сақлаш, меъда-ичак тизими патологияси, хусусан ўткир ва сурункали панкреатитларнинг тобора ўсиб боришини олдини олиш масаласида маълум бир натижаларга эришилди. Амалга оширилган тадбирлар натижасида ошқозон ости беши касалликлари 5%гача, ўлим ҳолати эса 1,3 мартага камайтирилди.

Меъда ости беши касалликларини ташхислаш, асоратлар олдини олиш аҳоли саломатлигини сақлаш учун муҳим аҳамиятга эга. Меъда ости беши билан анатомик ва физиологик боғлиқ аъзоларнинг (билиар ва меъда-ичак тракти) турли жароҳатлари, овқатланишни бузилиши ва алкоголизм, тизимли ва аутоиммун касалликлар, вирусли ва бактериал инфекциялар, метаболизмнинг бузилиши, меъда ости беши жароҳатларига олиб келувчи турли дори воситалари ва экологик омиллар таъсирини сурункали панкреатитнинг этиологик омилларидир. Шунингдек, мазкур патологияда иммун тизими ҳолатини ўрганиш илмий тадқиқотларнинг энг долзарб йўналишларидир. Атроф-муҳитнинг экологик салбий омиллари таъсирида меъда ости беши касалликлари, жумладан, етарли даражада ўрганлмаган, сурункали панкреатитнинг ривожланиш хавфини бир неча бор ортиши мумкин. Бугунги кунда мазкур омилларнинг таъсир даражаси ва уларнинг панкреатитларни ривожланишидаги ролини ортиши муаммонинг долзарблигини кўрсатади. Панкреатитларни ўз вақтида ташхислаш, эрта ташхислашнинг замонавий усуллари кўллаш, реабилитация, профилактика жараёнларини такомиллаштириш ва ногиронликни эрта олдини олиш илмий тадқиқотларнинг етакчи йўналиши бўлиб қолмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги 1652-сон Қарори билан тасдиқланган «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чоралари ҳақида»ги, Ўзбекистон Республикаси

Вазирлар Маҳкамасининг 2012 йил 29 мартдаги 91-сон қарори «Тиббиёт муассасалари фаолиятини ташкил қилишни такомиллаштириш ва моддий-техник базасини янада мустаҳкамлаш чоралари ҳақида»ги ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПҚ-4947-сон Қарори билан тасдиқланган «Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари Стратегияси» ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи. Меъда ости бези касалликларини эрта ташҳислаш, иммуно-коррекциялаш ва уларни олдини олишга қаратилган илмий-тадқиқот ишлари дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари жумладан: International Association of Pancreatology (АҚШ), European Pancreatology Clubs (Франция), International Association Surgery and Gastroenterology (Швеция), University Hospital of Hepatopancreatobiliary of Surgery (Франция), Center of Hepatopancreatobiliary (Швейцария), Korean Pancreatobiliary Association (Жанубий Корея), University of Alabama-Birmingham (АҚШ), Донецк Миллий тиббиёт университети (Украина), Соғлиқни сақлаш Департаменти гастроэнтерология МИТИ (Россия Федерацияси) ва Тошкент тиббиёт академиясида (Ўзбекистон Республикаси) олиб борилмоқда.

Меъда ости бези касалликларини даволаш ва уларнинг ривожланишини олдини олишга оид олиб борилган илмий-тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: иммунопатология муаммоси очиб берилган, шунингдек патологик жараённинг патогенетик бўғинларини иммункоррекциялаш учун назарий асослари аниқланган (University of Baltimore Jon Hopkins of Medicine, АҚШ; Department of Gastroenterology of University Hospital of Freiburg, Германия); панкреатитларда цитокин генлари полиморфизми асосида касалликни клиник кечишини башоратлашнинг янги маркерлари ишлаб чиқилган (University Hospital of Leipzig, Германия; Korean Pancreatobiliary Association, Жанубий Корея); сурункали панкреатитнинг панкреокарциномага ўтишининг айрим механизмлари очиб берилган (Ochsner Clinic Foundation and Tulane University Health Sciences Center, University Hospital of Berlin, Германия; International Association of Pancreatology, АҚШ; European Pancreatology Clubs, Франция; Панкреатологлар клуби, Украина).

Дунёда меъда ости бези касалликлари иммуно-патологияси жихатлари, касалликни олдини олиш ва эрта ташҳислашни такомиллаштириш муаммоларини ечиш бўйича қатор, қуйидаги устувор йўналишларда илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда. Йирик европалик тадқиқот гуруҳлари (University Hospital of Berlin, International Association of Pancreatology, European Pancreatology Clubs, Baltimore Jon Hopkins of Medicine, Department of Gastroenterology of University Hospital of Freiburg) томонидан ўтказиладиган

тадқиқотлар сурункали панкреатитнинг ривожланишида турли эоомилларнинг этиопатогенетик ролини аниқлаш, иммунцитокин ҳолатини, меъда ости бези касалликларининг янги ирсий маркерларини, иммункоррекциянинг янги патогенетик асосланган усулларини ишлаб чиқишга қаратилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. СПни эрта ташхислаш, ўз вақтида амалга ошириладиган тадбирлар ёрдамида унинг ривожланиш суратларини пасайтириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшиланишини таъминловчи панкреатологиянинг шиддат билан ривожланиши СПнинг этиологияси, патогенези механизмлари, янги ташхислаш ва даволаш усулларини ўрганишга бағишланган кўпдан-кўп илмий нашрларнинг пайдо бўлиши билан бирга кечмоқда. Ҳозирги вақтда СП фармакотерапиясида эришилган сезиларли ютуқлар, даволашнинг янги схемаларини татбиқ қилиниши ва мавжуд дори воситаларига кўрсатмаларнинг кенгайишига қарамай, меъда ости бези касалликларини даволаш муаммолари панкреатологиянинг энг мураккаб бўлими бўлиб қолмоқда (Маев И. В., 2008).

СП бирламчи ташхислангандан сўнг ўлим даражаси биринчи 10 йил давомида 20% гача ва 20 йилдан сўнг 50% дан ортиб, ўртача 11,9%ни ташкил қилади. СП билан оғриган 15-20% беморлар панкреатитнинг ўткирлашуви билан боғлиқ асоратлар, қолганлари ҳазмланиш жараёнининг иккиламчи бузилиши ва инфекция асоратлар туфайли ҳаётдан кўз юмадилар. Аутопсия маълумотлари бўйича СПнинг учраши тез-тезлиги 0,01 дан 5,4% гача бўлиб, ўртача 0,3-0,4% ни ташкил қилади (Губергриц Н. Б., 2014).

Ҳозирги вақтда СПни ташхислаш учун турли тадқиқот усулларида фойдаланилади, бироқ уларнинг аксарияти касалликнинг эрта босқичида СП ташхисини қўйиш имконини бермайди. СПнинг ўткирлашувини ташхислашдаги хатоликлар шифохонага ётқизишгача бўлган босқичда - 90% гача ва стационарда - 17%гача учраши мумкин. Кўпинча МОБ жароҳати билан боғлиқ бўлмаган овқат ҳазм қилиш жараёнидаги хилма-хил бузилишлар, «эхоген бир хил бўлмаган» меъда ости безига одатда СПни ташхислаш учун етарли даражадаги асос сифатида қаралади. Ташхисотдаги хатоликларнинг кўплиги СПнинг кўп симптомлилиги ва унинг клиник кўринишларини даврийлиги, МОБнинг физикал текширув учун ноқулай жойлашганлиги, аксарият даволаш-профилактика муассасаларининг етарли даражада лаборатория жиҳозлари ва техник анжомлар билан жиҳозланмаганлиги ва ўтказиладиган текширувларнинг кам ахборийлиги, аниқ ташхисий алгоритмларнинг мавжуд эмаслиги билан тушунтирлади (Калинин А. В., Хазанов А. И., 2007).

Охирги ўн йиллик овқат ҳазм қилиш аъзолари, хусусан меъда ости бези касалликларида иммун ва цитокин ҳолатнинг бузилишларини ўрганишга бағишланган тадқиқотларнинг ўсиши билан характерланади. Бироқ, бугунги кунда ялғизланиш билан боғлиқ ўзгаришларни ривожланишида цитокинлар ўзаро таъсирининг иммуногенетик механизмлари, беморларнинг клиник, цитокин ва иммуногенетик ҳолатини баҳолашда турли интерлейкинлар гуруҳлари даражалари орасидаги ўзаро алоқаларни батафсил таҳлил қилишга бағишланган илмий-тадқиқот ишлари етарли даражада эмас (Белоцкий С. М.,

Авталион Р. Р., 2008; Rudiger L., Wolfgang E. D., Torsten K., 2010). Панкреатит патогенезини замонавий тушунишда бевосита касалликни ривожланишига олиб келувчи ёки унинг ривожланиш хавфини туғдирувчи генларни кашф этилиши муҳим аҳамият касб этади. Панкреатитлар патогенезида яллиғланишнинг турли муҳим медиаторлари экспрессияси ва меъда ости безининг деструктив-яллиғли ўзгаришларини таъминловчи цитокин каскади генларининг дисфункцияси муҳим роль ўйнайди (Sun H. C., Qiu Z. J. et al., 2007; Alvarez C., Buss B. I., 2010; Fogar P. et al., 2009; Kazbay K., Tarnasky P. P., Hawes R. H. et al., 2011). СПни даволашда қўлланиладиган дори воситаларининг кўплиги амалиёт врачлари олдида ҳар бир аниқ бемор учун уларнинг энг самарали комбинациясини танлашдек мураккаб вазифани қўяди. Шунинг учун ҳам ҳар бир индивидуал хусусиятни ҳисобга олган ҳолда СПни даволаш тактикасини танлашнинг аниқ мезонларини ишлаб чиқиш муаммоси очиқлигича қолмоқда (Губергриц Н. Б., Казюлин А. Н., 2011). Мазкур муаммо доирасида СПни даволаш самарадорлигини кўтариш мақсадида амалга ошириладиган комплекс иммунокоррекция асосланган ва ўз вақтидаги тактикадир. Юқорида қайд этилганларни ҳисобга олиб, даволаш ва башоратлаш имкониятларини кенгайтириш билан СПни эрта ташҳислаш усулларини янада чуқурроқ ўрганиш ва такомиллаштириш долзарб ва амалий жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 01.1100158 «Ташҳислаш, даволаш ва профилактиканинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сурункали панкреатитнинг турли клиник шакллари ривожланишида иммуногенетик механизмларни аниқлаш ва касалликни эрта ташҳислаш ҳамда даволашни такомиллаштиришда иммунокоррегирловчи препаратлар ролини асослашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

СПнинг турли шаклларининг клиник кечишида цитокинлар ролини аниқлаш;

яллиғланишга хос, яллиғланишга қарши ва ўсишга оид цитокинларнинг СП клиник шакллари ривожланиши иммунопатогенезидаги аҳамиятини аниқлаш;

СПни башоратлаш ва эрта ташҳислаш мезонлари бўлиб хизмат қилиши мумкин бўлган клиник-иммунологик кўрсаткичларни аниқлаш;

алкоголли ва билиар СПни дифференциал ташҳислашда цитокинлармиқдори ва уларнинг аҳамиятини аниқлаш;

СПда клиник-биокимёвий, иммуногенетик полиморфизм вариантлари орасидаги ўзаро алоқаларни аниқлаш;

иммун ва молекуляр-генетик кўрсаткичлар асосида СП билан оғриган беморларда панкреаканцинома предикторларини аниқлаш;

СПда оптимал иммункоррегирловчи терапияни танлаш ва унинг самарадорлик мезонларини белгилаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида сурункали панкреатит билан оғриган 245 беморлар ва 64 амалий соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предметини сурункали панкреатитнинг турли клиник шаклларида клиник-биокимёвий, иммуноцитокин ва ирсий ҳолатининг асосий кўрсаткичларини миқдорий аниқлаш учун веноз қон ва қон зардоби, меъда ости беши ферментларини ташҳислаш учун – сийдик, нажас ташкил қилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, биокимёвий, иммунологик, генетик, инструментал ва статистик текширув усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор СПли беморларда касалликни ривожланиш хавфи шаклланиши ва ривожланишининг иммуногенетик механизмлари аниқланган;

алкоголли ва билиар СПда асосий цитокинларнинг клиник-лаборатор синдромлар ва иммун тизим кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

СПнинг оғирлик даражаси ва клиник шакллари дивергенциал ташҳислашда цитокинлар миқдорининг ўзгариши асосланган;

яллиғланишнинг асосий медиаторлари экспрессиясини чақирувчи ва меъда ости бешида деструктив-яллиғли ўзгаришларни таъминловчи цитокинлар каскади генининг дисфункцияси аниқланган;

илк бор СПва унинг асоратлари ривожланишида генлар полиморфизмининг клиник-лаборатор кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлиги патогенетик аҳамиятга эгаллиги аниқланган;

СП оғир кечиши ва унинг асоратларини башоратлаш мезони сифатида цитокинлар ҳолати бирламчи омиллардан эканлиги исботланган;

панкреатитларни даволашнинг янги йўналиши - СПда даволаш тадбирлари комплексига комбинирланган ёндошув ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

беморларни юритиш ва даволаш тактикасига олдиндан тузатишлар киритиш, шунингдек СПнинг оғир кечишини башоратлаш имконини берувчи сийдикда трипсиноген-2 ва нажасда эластаза-1ни аниқлаш каби эрта ташҳисини янги мезонлари ишлаб чиқилган;

СПнинг оғирлик даражаси ва клиник шакллари дивергенциал ташҳислаш, шунингдек сурункали панкреатитни панкреаканциномага ўтишини башоратлаш учун TNF- α , IL-2R, IL-6 - цитокин профили кўрсаткичларининг ўзгариши хусусиятлари аниқланган;

иммункорригирловчи терапия самарадорлиги иммун ҳолати кўрсаткичларининг динамикада ўзгариши билан асослаб берилган;

алкоголли ва билиар сурункали панкреатитли беморларда асосий даволаш комплексига патогенетик асосланган иммунмодуловчи терапияни қўллаш иммун тизим кўрсаткичларни меъерлашувига олиб келган, ташқи қўшимча таъсирни пасайтирган, иммун жавобни кучайтирган, иммунологик толерантликни шакллантирган ва асосий даволаш самарадорлигини оширган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши,

олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Диссертация ишининг илмий аҳамияти СП клиник кечиши хусусиятларининг цитокин профилига боғлиқлиги ваиммунокоррекциясининг замонавий жиҳатлари ҳақидаги назарий маълумотларни кенгайтирган. Илк бор алкоғолли ва билиар СПнинг оғирлик даражаси ва клиник шакллари дифференциал ташҳислашда цитокинлар ўрни асосланган ҳамда иммун ўзгаришлар шаклланиши ва ривожланишининг иммунопатогенетик механизмлари очиб берилган. Меъда ости беzi деструктив-яллиғланиш жараёнини юзага келтирувчи турли медиаторлар экспрессиясини таъминловчи цитокинлар каскади гени дисфункциясининг патогенетик роли аниқланган. Сурункали панкреатитнинг панкреакарциномага ўзгаришини башоратлашда цитокинлар ҳолатива ген полиморфизми патогенетик асосланган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти СПда иммункоррегирлашни оптималлаштиришнинг замонавий жиҳатларини аниқлаш натижасидасурункали панкреатитни эрта ташҳислаш ва башоратлашнинг клиник-иммунологик мезонлари ишлаб чиқилган. Ушбу мезонлар СПли беморларни олиб бориш ва даволаш тактикасига олдиндан тузатиш киритишга имконини яратади. СПнинг оғирлик даражаси ва клиник шакллари дифференциал ташҳислашда цитокинлар профили кўрсаткичларидан фойдаланиш асосланган. Даволаш комплексига иммунмокоррегирловчи терапияни киритиш даволаш самарадорлигини оширишга, иммунологик толерантликни тиклашга, касаллик оқибатларини олдини олишга ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга имкон яратади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали панкреатитлар клиник кечиши хусусиятларининг цитокин профилига боғлиқлиги ваиммунокоррекция йўллари бўйича олинган натижалар асосида:

СПлар клиник кечиши хусусиятларининг цитокин профилига боғлиқлиги бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Сурункали панкреатитларни эрта ташҳислаш ва уларни коррегирлаш усуллари» мавзусидаги услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2011 йил 29 июлдаги 8ш/256 маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма СПни эрта ташҳислаш ва башоратлаш, клиник кечишини аниқлаш, клиник-иммунологик кўрсаткичларнинг аҳамияти аниқлашнинг услубий асосини такомиллаштиришга хизмат қилади;

СПни эрта ташҳислашнинг замонавий жиҳатлари, даволаш комплексига иммунмодулирловчи терапияни киритиш чора-тадбирлари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан “Қибрай тиббиёт бирлашма”си ҳамда Тошкент “ООО Uzkabel shifohonasi” амалий фаолиятига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 24 июндаги 8Н-

д/48 маълумотномаси). Ишлаб чиқилган даво-ташҳисот тадбирлари сурункали панкреатитни даволаш натижаларини яхшилаш, беморларнинг стационарда бўлиш вақтини 3 кунга қисқартириш, ремиссия даврини 3,6 марта узайтириш имконини беради. Татбиқ этилган натижалар иммунмодулирловчи терапия усули анъанавий усулга нисбатан даволаш самарадорлигини оширишга, беморнинг ҳаёт сифатини яхшилашга, бир йилда сурункали панкреатит билан оғриган барча беморлар сонига нисбатан давлат бюджет маблағларини 2,7 млрд. сўмни тежаш орқали дори воситаларига эҳтиёжни камайтиришга имкон яратади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 3 та халқаро ва 15 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 36 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар 13 мақола, жумладан 9 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 186 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Меъда ости беzi касалликлари иммунопатологияси бўйича замонавий тушунчалар**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи баён этилган бўлиб, СП муаммосининг тиббий-ижтимоий аҳамияти акс эттирилган, СП ва уни эрта ташҳисотини такомиллаштириш учун асосий эътиборга молик йўналишлар таҳлил қилинган, шунингдек СПда меъда ости безининг ҳолати, уни даволашда тизимли иммунотерапиянинг роли ҳақидаги адабиётлар таҳлили тақдим этилган, СПнинг эпидемиологик, клиник белгилари ва Ўзбекистон аҳолиси ўртасида СПни клиник кечишини ўзига хос хусусиятлари келтирилган.

Диссертациянинг «**Сурункали панкреатитли беморлар тавсифи ва тадқиқотда қўлланилган усуллар**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объектининг тавсифи, қўйилган вазифаларнинг ҳал этилишини таъминловчи усуллар ва методологик ёндошувлар тақдим этилган. Тадқиқот 2011-2016 йилларда ўтказилган. Клиник материални тўплаш Тошкент тиббиёт

академияси базасида (2011-2013 й.), Германиянинг Фрайбург шаҳри университети клиникасининг гастроэнтерология бўлимида ва шу университетга қарашли Панкреакарцинома маркази базасида (2014 - 2016 йй.), ҳамда Қибрай тиббиёт бирлашмаси ҳамда Тошкент “ООО UzKabelshifohonasi” базасида (2015 - 2016 йй.) амалга оширилган.

Тадқиқот объекти - 245 та СП билан оғриган бемор маълумотлари бўлди, шу жумладан, 125 таси Ўзбекистонда, 120 бемор (105 - СП, 15 - панкреакарцинома билан) ДААД немис фонди грантини олиниши муносабати билан Германиянинг Фрайбург шаҳридаги тиббиёт университети клиникасида динамик кузатувда бўлган.

Клиник текширув усуллари анамнез, умумклиник, эрта ташҳислашнинг ноинвазив тестларини қўллаш билан биокимёвий - сийдикда трипсिनоген-2 (Actim Pancreatitis, «Medix Biochemica» Финляндия) ва нажасда эластаза-1 (BIOSERV Diagnostics BS-86-01 Elastase ELISA)ни аниқлашга асосланган.

Иммунологик текширув моноклонал антитаначалардан фойдаланган ҳолда иммунофенотиплаш йўли билан периферик қондаги лимфоцитларнинг мембрана антигенлари (CD3, CD4, CD8, CD16, CD95, CDHLA-DR) ни аниқлашни ўз ичига олди (АО «Сорбент»). А, М, G синфига оид зардоб иммуноглобулинлари одам иммуноглобулинларига қарши моноспецифик зардоблар ёрдамида G. Manchini (1965) бўйича радиал иммунодиффузия усулида амалга оширилди (НИИВС им.И.И. Мечникова). Цитокинлар - IL-1 β , IL-2R, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TGF- β 1 ва IFN- γ концентрацияси-иммунофермент таҳлили усулида амалга оширилди (Алоҳида Тоза Биопрепаратлар ИТИ «Цитокин» ООО реактивлари), DRG-Diagnostica (Germany). Ирсий полиморфизм таҳлили эндонуклеазаларни локус специфик олигонуклеотид праймерлари ва Tag - полимеразадан фойдаланган ҳолда ДНК синтези полимераза занжир реакцияси усулида бажарилди. Олиго-праймерлар тизими фаолиятини такомиллаштириш Applied Biosystems» (АҚШ) ва «Corbett Research», (Quagen, Германия) фирмаларининг дастур-ланган термоциклерларида ўтказилди. Тажриба йўли билан реакцион буфер таркиби аниқланди ва ПЦР ўтказиш учун шароит яхшиланди. Қолган компо-нентлар, жумладан нуклеин кислоталарни ажратиш учун зарур реагентлар молекуляр биология соҳасида фаолият юритувчи дунёнинг етакчи ишлаб чиқарувчилари (Serva», «Sigma т.д.) ва Россия (ООО Синтол, ООО Интерлабсервис, НПФ “Литех”, ДНК-технология, Сибэнзим ва б.)дан олинди. Амплификация ва рестрикция маҳсулотлари детекцияси кейинчалик бромли эдитий билан бўйаш орқали 2%ли агар гелида электрофорез усулида амалга оширилди.

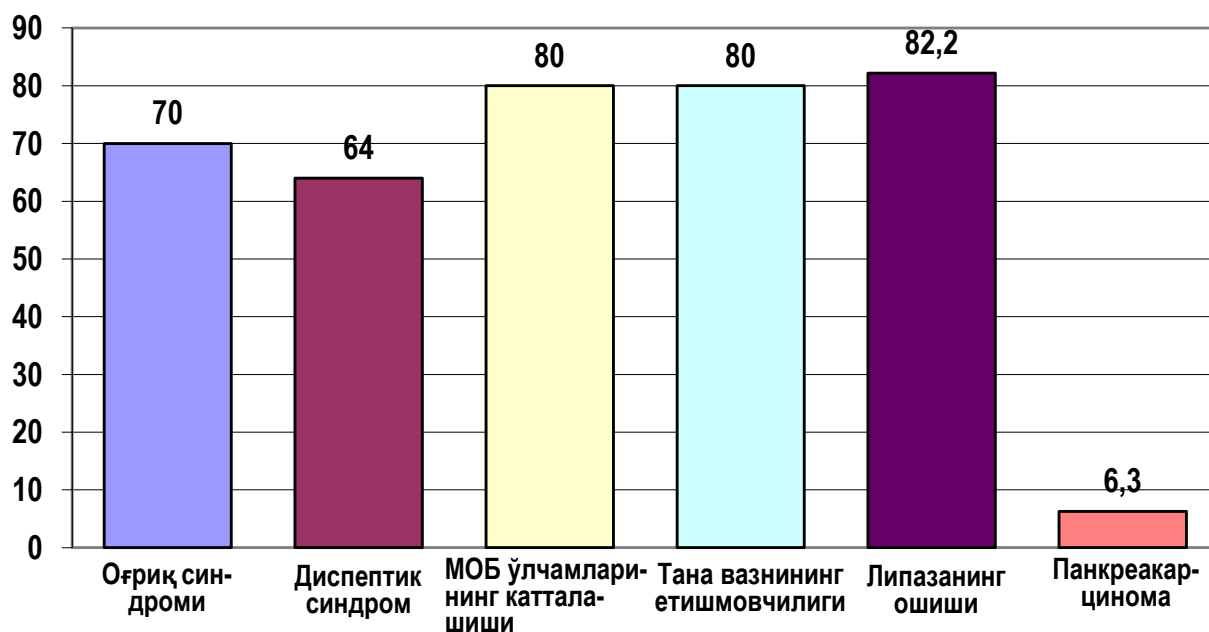
Тадқиқотлар натижасида олинган маълумотлар статистик ишлов функциялари киритилган «Excel-2007» дастурий пакети ёрдамида Pentium-IV шахсий компютерида статистик ишланди. Таҳлил қилинаётган кўрсаткичлар орасидаги ўзаро алоқаларни аниқлаш учун r корреляция коэффицентини қўллаш ҳамда Стьюдент t ва Пирсон χ^2 мезонлари ёрдамида уларнинг аҳамиятини ўрганиш билан корреляцион таҳлил ўтказилди.

Диссертациянинг «**Сурункали панкреатит кечишининг клиник-биокимёвий хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобда республика бўйича СП

тарқалишини аниқлаш бўйича статистик маълумотлар таҳлили ўтказилган. Беш йиллик динамикада, яъни 2011-2015 йиллар (Ўзбекистон Республикаси ахборот ва статистика маркази маълумотлари бўйича) да аҳоли таркиби (беморларнинг ёши)га мос равишда меъда ости беши касалликларининг тарқалганлигини ўрганиш натижасида йиллар кесимида касалланиш даражасининг нотекис тақсимланиши аниқланди. 2011-2015 йилларда кўпинча катта ёшдагилар касалланган ва 100000 аҳолига нисбатан касалланиш даражасининг 88,7 дан 111,3 ҳолатгача оғишмай ўсиши кузатилди, агар ўсмирлардаги касалланиш ҳолати динамикаси таққосланадиган бўлса, 2011-2015 йилларда мазкур кўрсаткичнинг бир хил бўлмаган, лекин етарли даражада турғун ошиши қайд этилди, яъни 2015 йилда 100000 аҳолига нисбатан касалланиш даражаси 25,8 дан 68,7 ҳолатгача сезиларли ошди. Болаларда касалланишнинг энг юқори чўққиси 2011 ва 2013 йилларда (мос равишда 25,0 ва 28,6 ҳолат) кузатилди, қолган йилларда эса касалланиш даражаси 100000 аҳолига нисбатан ўрта 15 ҳолатдан ошмади. Касалланиш кўрсаткичларининг бундай ҳар хиллиги республика минтақалари бўйича унинг тарқалганлиги даражасини янада чуқурроқ ўрганишни талаб этади. Ташхислаш усуллариининг яхшиланиши, кейинги вақтда сурункали панкреатит ривожланишининг анча эрта даврларида мазкур касалликни аниқлаш имконини берувчи юқори аниқлик хусусиятларига эга бўлган меъда ости беши янги визуаллаш усуллариининг пайдо бўлиши ҳисобига ҳам касалланиш кўрсаткичлари доимо ўсиб бормоқда. Бироқ, минтақада эпидемиологик аҳволнинг ўзига хос хусусиятларини назарда тутган ҳолда панкреатитлар келиб чиқиши аҳамиятининг ўсиб бориш хавфи сақланиб қолмоқда. Шунинг учун, биз томондан СПнинг энг аҳамиятли хавф омилларини аниқлаш ва клиник кечиши ўрганиш бўйича тадқиқот уюштирилган.

СП анамнези маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, унда СПли беморларда оғриқ синдроми асосан эпигастрий ва қориннинг чап юқори квадрантида жойлашган бўлиб, айрим диспептик симптомлар билан кечувчи эпигастрий соҳасидаги оғриқ симптомлари устунлик қилди. Оғриқ синдроми ва диспепсик бузилишлар идиопатик СП (ИСП)га нисбатан алкоғолли СП (АСП) ва билиар СП (БСП)ли беморлар гуруҳларида кучлироқ ривожланди, бунда яққол клиник симптоматика АСПда кузатилди. Касаллик давомийлиги анамнезда қоринда оғриқ пайдо бўлган вақтдан баҳоланди. 70% БСП ва 57% АСП билан оғриган беморларда касалликни кечиши рецидивланувчи оғриқ синдроми билан тавсифланди. Шу билан бирга, ИСП билан оғриган беморларда бундай шикоятлар атиги 43% беморда қайд этилди, 50% беморда эса касаллик монотон, қисқа муддатли, ўзгарувчан ва унча яққол бўлмаган симптомлар билан кечди. Текширувлар натижасида шу нарса аниқландики, БСП билан оғриган беморларга нисбатан $13,47 \pm 1,4$ йил, АСПда касалликнинг энг қисқа анамнези - $6,31 \pm 0,81$ йил қайд этилди, нисбатан эрта ёшда касаллик манифестацияси $37,2 \pm 1,80$ ёш, касалликнинг йилига $3,5 \pm 0,24$ марта тез-тез ўткирлашуви ва кўп вазн йўқотиш ($10,0 \pm 1,62$ кг) кузатилди, БСПда касаллик манифестацияси мос равишда $43,20 \pm 1,80$ йилга тенг.

Текширилганларнинг 127 (51,8%) тасида касалликнинг – II босқичи, 82 (33,5%) - III босқич ва 36 (14,7%) - IV босқич аниқланди. Касалликнинг III ва IV босқичлари 82% ҳолатда АСП билан оғриган беморларда, 60% - БСП ва 30% - касалликнинг идиопатик шаклида қайд этилди.



1-расм. СПли беморларда қайд этилган клиник синдромлар кўрсаткичлари (%).

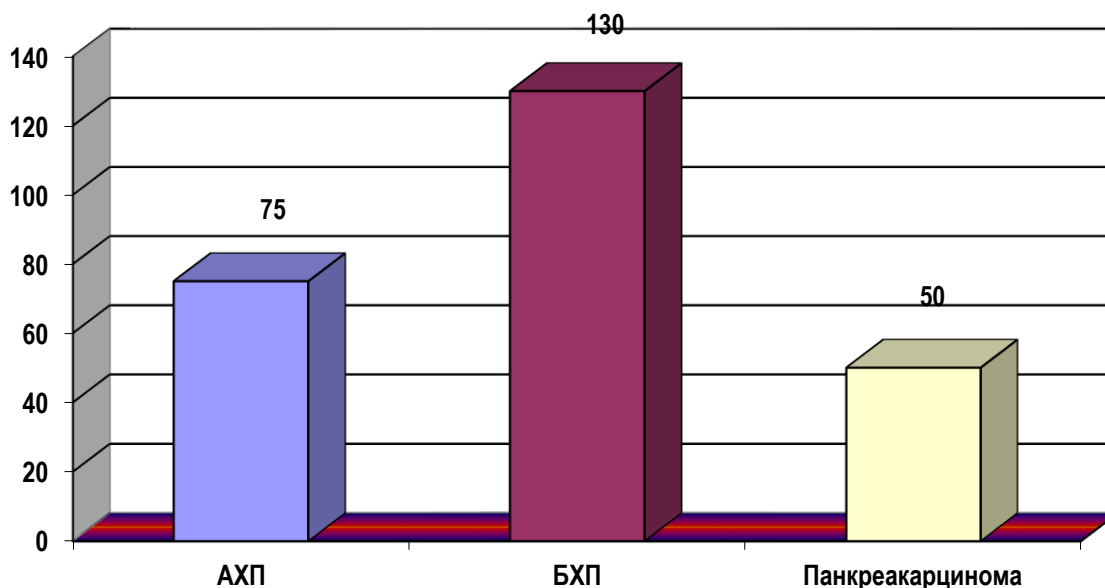
Клиник симптомлар орасида диарея, метеоризм ва кўнгил айнаши кабилар кўпчиликни ташкил қилди. Клиник симптомларни қиёсий баҳолашда АСП билан оғриган беморларда 185 (80%) ҳолатда метеоризм устунлик қилди. Диарея асосан БСП беморларни безовта қилди - 156 (64%). Тана вазнининг йўқолиши ҳар иккала гуруҳ беморларида ҳам қайд этилди - 196 (80%).

Лаборатория текширувларидан олинган маълумотлар бўйича лейкоцитоз 37 (15,1%) беморда, ЭЧТнинг ошиши 54 (22,0%) беморда аниқланди. БСП билан оғриган беморларга нисбатан АСП билан оғриган беморларда юқори лейкоцитоз, қондаги АЛТ, АСТ, ГГТ, ИФ ва липаза ҳамда сийдикда амилаза миқдори юқори бўлиб, бу яллиғланиш жараёнининг юқори фаоллиги ва холестатик синдромнинг кучлилигидан далолат беради.

Қондаги липаза 82,2%, сийдикдаги амилаза – 42,1%, ГГТ – 57,7% ва ИФ – 27,8% ҳолатларда юқори бўлди. БСП билан оғриган беморларда амилаза ва қон зардобидида умумий билирубин миқдорининг юқорилиги аниқланди. БСП ли беморларда қондаги липаза ва ишқорий фосфатаза миқдори ИСПли беморларга нисбатан ишончли юқори бўлди. АСП билан оғриган беморлар қон зардобидида БСПли беморларга нисбатан альбумин кўрсаткичлари ишонарли паст бўлди.

АСПли беморларда нажасдаги эластаза-1 миқдорининг ўртача кўрсаткичлари - $75,6 \pm 46,37$ мкгЭ/г, БСП - $130 \pm 25,3$ мкгЭ/г, ИСП - $166,2 \pm 18,6$ мкгЭ/г ни ташкил қилди. Шунини қайд этиш лозимки, панкреакариномада эластаза миқдори $50,5 \pm 18,25$ мкгЭ/г гача камайди. Фикримизча, МОБнинг

ташқи секретор фаолияти етишмовчилигининг бундай паст даражаси СПнинг клиник кечишини нохуш башорат белгиси ҳисобланади. Нажасда эластаза-1 миқдорининг 200 мкгЭ/г дан камайиши ташқи секретор етишмовчилик мезони ҳисобланади.



Расм 2. Сурункали панкреатитли беморлар нажасидаги эластаза кўрсаткичлари (мкгЭ/г)

Ташқи секретор фаолият етишмовчилигининг оғирлик даражаси нажасдаги эластаза миқдори билан аниқланади: оғир даражали эластаза концентрациясининг етишмовчилиги 100 мкгЭ/г паст, ўрта оғирлик даражаси - 100-200 мкгЭ/г, меъерий функцияси -200 мкгЭ/г дан юқори кўрсаткич бўлиши керак.

Меъда ости безининг ташқи секретор фаолиятини пасайишисиз кечадиган АСП симптоматикаси ИСПдаги мазкур ҳолат билан ўхшаш, бироқ у оғриқ синдромининг кучлироқ ривожланганлиги билан фарқ қилади. Тахмин қилиш мумкинки, АСП ва ИСП моҳияти жиҳатдан безининг ташқи секретор функциясини сақланганлиги ёки пасайиши билан битта касалликнинг турли босқичлари ҳисобланади. Шу билан бир вақтда, БСП билиар дисфункциялар билан тавсифланиб, бу унинг иккиламчи характерга эга эканлигини тасдиқлайди.

Ўзбекистонда сурункали панкреатитни ўткирлашув даврида эрта ташҳислаш долзарб муаммо бўлиб қолмоқда. Касалликнинг ривожланувчи характери ҳам поликлиника, ҳам стационар шароитида панкреатитни муваффақиятли эрта ташҳислаш учун врач томонидан скрининг тестлар ўтказиш заруратини асослайди ва бу касалликнинг оғир клиник шаклларида 45-70%га етиши мумкин бўлган ўлим даражасини пасайишини таъминлайди.

Клиник амалиётда фақатгина қондаги амилаза ва липаза фаоллигини аниқланишини ҳисобга олиб, сурункали панкреатитда биз юқори ўзига хослик ва сезгирликка эга сийдикдаги трипсиноген-2ни аниқлаш бўйича

альтернатив-скрининг тестини таклиф этдик. Трипсиноген меъда ости безининг ацинар хужайраларида синтезланади ва трипсиннинг проферменти хисобланади. Меъда ости безидаги яллиғланиш жараёнларининг илк босқичида трипсиноген-2 кўп миқдорда сийдикка ажаралади ва унинг миқдори 10-14 сутка давомида юқорилигича қолади.

СПни эрта ташхислаш қатор қийинчиликлар билан бирга кечади. Биз СП билан оғриган беморларда Actim Pancreatitis тести ёрдамида сийдикдаги трипсиноген фаоллигини аниқловчи таҳлил ўтказдик. Клиник, лаборатор ва инструментал жиҳатдан ўткирлашув давридаги сурункали панкреатит ташхиси тасдиқланган 42 бемордан 41 (97,6%) тасида тест натижалари ижобий бўлди. Шундай қилиб, усулнинг сезгирлиги 97,6%ни ташкил қилди.

Ультра товуш текшируви (УТТ)да АСП ва БСП билан оғриган 65%, шунингдек ИСП билан 35% беморларда меъда ости беши ўлчамларининг катталашуви аниқланди. АСП билан 62% ва БСП билан 38% беморда без паренхимаси эхогенлигининг юқорилиги қайд этилди, мос равишда 60%, 25% ва 15% беморларда гиперэхоген киритмалар аниқланди.

УТТ маълумотларига нисбатан Фрайбург клиникасида ўтказилган эндосонография натижалари кўпроқ ахборийликка эга. Эндосонография маълумотлари бўйича СП билан текширилган беморларда меъда ости беши паренхимасида ўчоқли ёки чизикли фиброз ўзгаришлар аниқланди. АСПда шунга ўхшаш ўзгаришлар 67% ҳолатда кузатилди, 33% беморларда без ўлчамларининг катталашуви ва эхогенлигини камайиши, 2 ҳолатда – вируснинг найи деворининг зичлашуви ва унинг бир хилда эмаслиги аниқланди. МОБнинг оддий УТТ ва эндосонографияси натижаларини мос келмаслиги 43% беморларда қайд этилди.

Юқорида қайд этилган шубҳали ҳолатларда беморларга КТ ўтказилди ва унинг натижалари бўйича Германиянинг Фрайбург клиникасида текширувдан ўтган 15 (12,5%) беморда ўсма тасдиқланди.

Диссертациянинг **«Сурункали панкреатитли беморларда цитокин профили ва иммун ўзгаришлар ҳолати»** деб номланган, тўртинчи бобида Ўзбекистон ва Германиядаги СП билан оғриган беморлар цитокин профилини текшириш натижалари келтирилган.

Ўзбекистондаги касалликнинг рецидивланувчи кечими билан АСПли беморларда зардоб цитокинлари миқдорининг максимал ошиши қайд этилди. Касалликнинг эрта босқичлари ва ўткирлашув чўққисида асосий яллиғланишолди цитокинлари-IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ ва TGF- β 1 концентрациясининг ошиши устунлик қилди. Аниқланишича, АСПда IL-1 β миқдори меъёр кўрсаткичларига нисбатан мос равишда даволашгача - 26,8 марта, даволашдан сўнг - 2,6 марта, БСПда даволашгача - 14,5 марта, даволашдан сўнг - 4 марта ошган. АСПни даволашгача ва даволашдан кейин IL-1 β кўрсаткичлари орасида фарқ аниқланмади, БСПни даволашдан кейин эса мазкур цитокин қийматлари худди шу шаклдаги даволашгача ва САПни даволашгача ҳамда даволашдан сўнг олинган кўрсаткичларга нисбатан сезиларли пастлиги қайд этилди. Демак, АСПда IL-1 β хаттоки даволаш фонидида ҳам пасаймади ва бу кучли яллиғланиш жараёнидан далолат беради,

БСПда эса мазкур кўрсаткич меъёр қийматларидан анча юқорилигича қолсада, сезиларли пасайди. Бунда IL-1 β даражаси АСПни даволашдан кейин олинган натижаларга нисбатан БСПни даволашгача бўлган кўрсаткичларидан сезиларли паст бўлди ($P < 0,001$).

IL-4 цитокини таҳлилида қуйидагилар аниқланди: соғлом кишилар кўрсаткичларига нисбатан мос равишда мазкур кўрсаткич даволашгача - 3,4 марта, даволашдан сўнг - 4,3 марта, БСПда эса даволашгача - 5,1 марта, даволашдан сўнг - 2,9 марта ошди. IL-4 миқдори АСПни даволашгача бўлган кўрсаткичга нисбатан БСПни даволашгача бўлган кўрсаткичидан сезиларли юқори ($P < 0,05$). IL-4 кўрсаткичларида АСПни даволашгача ва даволашдан кейинги сезиларли фарқ аниқланди. Бунда ҳеч бир ҳолатда IL-4 кўрсаткичи назорат даражасигача пасаймади.

Биз IL-6 кўрсаткичларида ҳам ўзгаришлар мавжудлигини кузатдик, мазкур кўрсаткич қиймати мос равишда АСПда 7,1 ва 2,5 марта, БСП да эса 3,01 ва 1,2 марта кўтарилди. Ҳам АСП, ҳам БСПда даволашгача ва даволашдан сўнг IL-6 миқдорида сезиларли фарқ мавжуд. АСПни даволаш сўнгида ва БСП бошида IL-6 кўрсаткичлари орасида сезиларли фарқ мавжуд эмас. БСПни даволаш охирида IL-6 даражаси назорат кўрсаткичларидан сезиларли фарқ қилмади.

АСП ва БСП билан оғриган беморларда касалликнинг бошланиши ва охирида IL-8 миқдорини ўрганиш шуни кўрсатдики, унинг миқдори назоратга нисбатан АСПда 11 ва 3 марта, БСПда 7,4 ва 1,7 марта кўтарилди. СПнинг ҳар иккала шаклида ҳам даволашгача ва даволашдан кейин IL-8 миқдорида сезиларли фарқ кузатилди. Шу билан бир вақтда АСП ва БСПни даволашгача IL-8 миқдори бир-биридан аҳамиятли фарқ қилмади. Мазкур факт IL-1 β , IL-4 ва IL-6 таҳлилида кузатилмади. СПнинг ҳар иккала шаклида ҳам ИЛ-8 миқдори даволашгача ва даволашдан кейин назорат кўрсаткичларидан сезиларли фарқланди.

АСПда TNF- α назорат гуруҳига нисбатан даволашгача ва даволашдан сўнг мос равишда 4,1 ва 3,9 марта кўтарилди, БСПда эса даволашгача 2,1 марта ошди ва даволашдан сўнг 2,2 марта камайди. Шундай қилиб, TNF- α АСПни даволашгача ва даволашданг сўнг бир-биридан катта фарқ қилмади. Шуни қайд этиш лозимки, TNF- α миқдори БСПни даволашдан сўнг даволашгача бўлган кўрсаткичга нисбатан анча паст, шу билан бир вақтда даволашдан сўнг ҳам TNF- α миқдори анча пастлигича қолади. Бу ҳолат юқорида ўрганилган цитокинлар кўрсаткичларида кузатилмаган эди: уларнинг қиймати назоратга нисбатан ёки сезиларли юқори (IL-1 β , IL-4, IL-8), ёки назорат қийматига тенг бўлди (IL-6).

IFN- γ даражаси ҳам АСПда мос равишда 20,8 ва 6,8 раза, ХБПда эса - 22,1 ва 2,3 марта юқори. АСП ва БСПда даволаш охирида IFN- γ концентрацияси ишонарли пасайди. Масалан, IL-8 ўрганилганда IFN- γ миқдори АСПни даволашдан олдин БСПни даволашгача бўлган кўрсаткичларидан фарқ қилмади. СПнинг ҳар иккала шаклида ҳам даволашгача ва даволашдан кейин IFN- γ нинг барча кўрсаткичлари соғлом шахслар кўрсаткичларидан юқори бўлди. Шундай қилиб, ҳар бир ўрганилган цитокин миқдори касалликнинг

шакли ва унинг ривожланиши даврига мос равишда маълум бир қонуният асосида ўзгариб туради.

Айниқса, АСПда БСПга нисбатан соғлом кишилардаги мазкур кўрсаткичдан фарқли ўлароқ периферик қонда цитокинлар миқдорининг бир неча қарра ошиши қайд этилди.

СПнинг рецидив даврида цитокинлардаги ўзгаришларнинг турли динамикаси кузатилди. Даволашдан олдин ИЛ-1β миқдори бир-биридан сезиларли фарқ қилмайди. Фақатгина даволаш охирига келиб, ИЛ-1β концентрациясининг пасайиши кузатилди. Бутун даволаш даврида мазкур цитокин миқдори назорат қийматларидан сезиларли юқори бўлди.

Даволашдан сўнг ИЛ-8 миқдори сезиларли пасайди, ИЛ-1β миқдори эса фақатгина даволаш охирига келиб аҳамиятли пасайди. ИЛ-8 концентрацияси ҳатто даволашдан кейин ҳам бошланғич қийматлардан сезиларли фарқ қилмади. Даволаш охирига келиб, ИЛ-8 миқдори даволашнинг бошидаги кўрсаткичга нисбатан пасайганлиги кузатилди ($P < 0,001$).

ИЛ-6 ўзгаришлари динамикаси цитокинларнинг бошқа қийматларидан катта фарқ қилди. Юқорида қайд этилган цитокинларга нисбатан ИЛ-6 миқдори даволашдан сўнггина пасайиш тенденциясига эга бўлди ($P > 0,05$).

Даволашгача TNF-α миқдори назоратга нисбатан 3,4 марта юқори кўрсаткичларга эга бўлди. Даволашдан сўнг TNF-α миқдори назорат гуруҳига нисбатан 2,2 марта юқорилигича сақланиб қолди. Шундай қилиб, TNF-α цитокини даражаси фақат тикланиш тенденциясига эга.

IFN-γ концентрацияси даволашдан сўнг сезиларли камайди ва узок вақт шу доирада сақланиб қолди.

ИЛ-4 миқдори бошқа цитокинлардан фарқли ўлароқ СПнинг ривожланиши жараёнида ўзига хос хусусиятларга эга бўлди. 1- ва 4-фазада ИЛ-4 даражаси бир-биридан сезиларли фарқ қилмайди.

Даволашгача максимал концентрация ИЛ-1β ва ИЛ-8 да аниқланди, даволаш охирига келиб эса ИЛ-6, TNF-α, IFN-γ ва ИЛ-4да цитокинларнинг максимал даражаси сақланиб қолди.

Фиброз шаклланишини кучайтирувчи TGF-β1 миқдори АСП билан оғриган беморларда - $627,8 \pm 92,2$ пг/мл, асоратли кечувчи АСПли беморларда - $796,8 \pm 101,5$ назорат гуруҳида - $40,2 \pm 4,6$ пг/мл га тенг бўлди ($P < 0,001$).

БСПда патологик жараён динамикасида зардоб цитокинлари концентрациясидаги ўзгаришлар АСП билан бир йўналишда кечди, бироқ камроқ ривожланди. Масалан, БСП ўткирлашувининг илк босқичларида ИЛ-1β - $527,2 \pm 62,7$ пг/мл, ИЛ-6 - $80,9 \pm 11,4$ пг/мл, ИЛ-8 - $290,4 \pm 46,8$ пг/мл, IFN-γ - $853,3 \pm 91,6$ пг/мл, TNF-α - $79,7 \pm 8,3$ пг/мл, TGF-β1 - $534 \pm 78,4$ пг/мл ни ташкил этди. Ўткир жараёнларнинг пасайиши ва регенератор-тикланиш жараёнларининг кучайиши билан ИЛ-4 ($226,7 \pm 32,4$ пг/мл) миқдори кўтарилди. Даволаш натижасида БСП билан оғриган беморларнинг аксариятида клиник фаоллик кўрсаткичларида кучли ижобий динамика, цитокин статусининг меъёрлашувига эришилди.

Асоратсиз ва асоратли кечувчи АСП билан оғриган беморлар орасида цитокинлар миқдори бўйича сезиларли фарқлар аниқланди (1-жадвал).

Текширувларимизнинг кўрсатишича, назорат гуруҳига нисбатан асоратли АСПда ИЛ-1 β миқдори 31,2 марта, асоратсиз шаклида эса - 17 марта, ИЛ-4 асоратли кечишида - 6,3 марта, асоратсиз кечишида эса 3,7 марта, мос равишда ИЛ-6 эса - 7,1 ва 3,2 марта, ИЛ-8 - 13 ва 7,7 марта, TNF- α кўрсаткичи - 6,1 ва 3,1 марта ва IFN- γ - 24,3 ва 15,1 марта ошди. Олинган маълумотлардан яна шу нарса аён бўлдики, СПнинг асоратли кечишида цитокинлар миқдори асоратсиз кечишига нисбатан 1,6-2,1 марта кўтарилди.

Фибрознинг шаклланишини кучайтирувчи TGF- β 1 миқдори АСП билан оғриган беморларда - 627,8 \pm 92,2 пг/мл, АСПнинг асоратли кечиши билан беморларда - 812,3 \pm 98,5, назорат гуруҳида - 40,2 \pm 4,6 пг/мл га тенг бўлди (P<0,05). Олинган маълумотлар шундан далолат берадики, асоратлар бўлмаган ҳолатга нисбатан СПнинг асоратли кечишида цитокинлар миқдори бир неча баробар ошади.

1-жадвал

Асоратсиз ва асоратли (МОБ кисталари) кечувчи АСП билан оғриган беморларда касаллик ўткирлашуви давридаги цитокинлар миқдори (пг/мл)

Цитокинлар	Асоратли СП (МОБ кисталари), n=27	Асоратсиз СП, n=45	Назорат, n=20
IL-1 β	1201,3 \pm 102,3***	631,2 \pm 90,8***^^	37,1 \pm 5,3
IL-4	235,1 \pm 30,7***	131,0 \pm 14,5***^^	40,3 \pm 5,7
IL-6	181,1 \pm 25,1***	85,1 \pm 13,4***^^	28,0 \pm 1,1
IL-8	523,5 \pm 71,1***	313,1 \pm 43,2***^	41,1 \pm 4,6
TNF- α	229,3 \pm 33,7***	125,8 \pm 19,4***^^	43,5 \pm 6,1
IFN- γ	908,7 \pm 110,7***	552,0 \pm 77,2***^^	38,9 \pm 5,5

Изох: * - фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (*** - <0,001), ^ - фарқлар асоратли СП гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (^ - <0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001)

Панкреатитнинг ўткир кечишидаги сингари СПда ҳам касалликнинг оғирлик даражаси ва яллиғланишолди цитокинлари даражаси ва уларнинг рецидивларни ривожланишидаги иштироки орасида корреляция аниқланди. Ацинар хужайраларнинг рецидивланувчи жароҳати фаоллашган Т-лимфоцитлар, макрофаглар томонидан инфильтрацияни кучайтирувчи хусусан TGF- β 1нинг синтезланиши билан боғлиқ.

Германия Фрайбург ш. Университети клиникасининг гастроэнтерология бўлимида стационар даволанган СП билан оғриган ҳамда панкреаканциномали беморлардаги цитокин профили кўрсаткичлари таҳлил қилинганда, назорат гуруҳига нисбатан мос равишда TNF- α , INF- γ кўрсаткичларининг 26 (65%) ва 33 (82%) беморда ишончли ошганлиги қайд

этилди ($P < 0,001$). 17 (42%) беморда IL-2R ва IL-6 концентрацияси кескин ошди ($P < 0,001$), 23 (58%) ҳолатда эса мазкур кўрсаткичнинг ўртача ошганлиги қайд этилди (2-жадвал).

Биокимёвий кўрсаткичлар билан таққосланганда сезиларли тўғри корреляцион алоқа ўрнатилганлиги аниқланди ($r=0,7$): бир томондан TNF- α ва INF- γ миқдори ва иккинчи томондан МОБ цитолитик ферментлари концентрацияси ($P < 0,01$), TNF- α миқдори ва липаза даражаси, ($P < 0,01$), INF- γ концентрацияси ва гамма-ГТ ҳамда ишқорий фосфатаза миқдори ($P < 0,01$).

КТ текширувлари натижаларини ҳисобга олиб, TNF- α ва INF- γ миқдорининг МОБ тўқимасидаги яллиғланишнинг ривожланганлиги орасида статистик аҳамиятли тўғри корреляцион алоқа, шунингдек қон зардобидаги IL-2R, IL-6 цитокинлари даражаси ва МОБнинг ўсмали жароҳати босқичи ўртасида ишончли боғлиқлик аниқланди.

СП билан оғриган беморлар қонидаги TNF- α ва INF- γ нинг юқори кўрсаткичлари цитокинлар миқдорининг яллиғланиш олди цитокинлари томонига силжишини кўрсатади. Патологияда панкреатоцитларнинг ўлиши-некроз ва апоптоз йўлларида амалга оширилади. Бизнинг текширувля-римизда аниқланган TNF- α , INF- γ , IL-2, IL-6 ва цитолитик ферментлар миқдори ўртасидаги боғлиқлик МОБнинг жароҳатланишида ҳар иккала механизмнинг таъсири борлигини кўрсатади. TNF- α INF- γ нинг иштирокида панкреатоцитларга тўғридан-тўғри цитотоксик таъсир кўрсатиш хусусиятига эга.

2-жадвал

СП ва панкреаканцинома (ПК) билан оғриган беморлар қон зардобидаги цитокинлар миқдори (пг/мл)

Текширилганлар гуруҳи	TNF- α	INF- γ	IL-2R	IL-6
СПли беморлар СП (n=40)	159 \pm 19,6***	823 \pm 97,5***	1623 \pm 55,4***	139 \pm 22,3***
ПКли беморлар (n=15)	291 \pm 21,4***^^^	952 \pm 85,3***	2213 \pm 36,5***^^^	246 \pm 6,6***^^^
Назорат (n=25)	43,5 \pm 6,1	38,9 \pm 5,5	390 \pm 15,5	28,5 \pm 1,1

Изоҳ: * - фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (***) - $P < 0,001$), ^ - фарқлар СП гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (^^^ - $P < 0,001$)

Шундай қилиб, биз СП билан оғриган беморларда цитокинлар тизими фаоллашади деб ҳисоблаймиз. Унинг дисфункцияси IL-2, IL-6, TNF- α , INF- γ яллиғланишолди цитокинларини ишлаб чиқарилишини ошиши билан бирга кечади ва уларнинг қон зардобидаги миқдори мазкур беморларда қайд этиладиган асосий клиник-лаборатория кўрсаткичлари билан ишончли

алоқага эга бўлади. Олинган натижалар цитокин тизими СП патогенезига жалб этилганлигидан далолат беради.

Сурункали панкреатит билан оғриган беморларда касалликнинг ўткирлашуви давридаги хужайравий иммунитет кўрсаткичлари тахлили шуни курсатдики, лимфоцитларнинг умумий сони юқори бўлди ($P < 0,01$), Т-лимфоцитлар-CD3 ($P < 0,001$), Т-хелперлар CD4 ($P < 0,001$), апоптоз маркери CD95 ($P < 0,01$), табиий килерлар маркери CD16нинг пасайиши қайд этилди ($P < 0,05$). Цитотоксик хужайралар CD8 ($P < 0,001$), В-лимфоцитлар CD22 ($P < 0,01$) ва HLA-DR антигенни тақдим этувчи хужайралар сонининг ошиши кузатилди ($P < 0,05$).

Шундай қилиб, сурункали панкреатит билан оғриган беморларда Т-хужайравий иммунитетнинг заифлашуви билан ифодаланувчи иммунитетнинг Т- ва В-лимфоцитлар бўғинида кучли номутаносиблик, антигенларни танишдаги бузилишлар аниқланди. Табиий киллерлар (CD16) популяциясининг заифлашуви билан HLA-DR – хужайралари сонининг юқори даражасини қўшилиши СП билан оғриган беморларда аутоиммун агрессиянинг ривожланишига олиб келувчи нохуш ҳолат ҳисобланади. Қайд этилган CD95 субпопуляциясининг пасайиши апоптоз жараёнига тайёр-гарликнинг пасайишидан далолат бериши мумкин.

СП билан оғриган беморларда яллиғланиш жараёнининг ўткирлашуви даврида гуморал иммунитет кўрсаткичлари текширилганда ЦИК концентрациясининг $82,4 \pm 0,5$ гача (назорат гуруҳида $14,5 \pm 0,8$ ш.б., $P < 0,05$), IgG - $16,51 \pm 0,50$ г/л гача (мос равишда $9,39 \pm 0,65$ г/л, $P < 0,001$), IgA - $3,42 \pm 0,14$ г/л гача ($2,2 \pm 0,18$ г/л, $P < 0,001$), IgM - $1,8 \pm 0,22$ г/л гача ($1,13 \pm 0,05$ г/л, $P < 0,001$) ошганлиги қайд этилди. Иммуноглобулинлар концентрациясининг ошиши эҳтимол, антиген стимуляциясига олиб келувчи МОБ тўқимасининг сурункали яллиғланиши, иммунитетнинг В-хужайравий бўғинини таъсирланиши ва антитаналарни ҳосил бўлишини ошиши билан боғлиқ бўлиб, у персистирланувчи патологик жараёнга нисбатан табиий жавоб ҳисобланади ва антигенга қарши мос реакцияни сақланганлигидан далолат беради. Бизнинг нуқтаи-назаримиз бўйича ЦИК концентрациясининг ошиши Т-бўғиннинг функционал етишмовчилиги, Т-хелперлар танқислиги ва узок муддатли антиген стимуляцияси ҳамда касалликнинг аутоиммун компонентига нисбатан гуморал иммун жавоб билан боғлиқ. Иммунитетнинг турли бўғинларида аниқланган бузилишлар СП билан оғриган беморларда иммун жавобнинг етишмовчилигига олиб келувчи иммун номутаносибликни ривожланишидан далолат беради. Иммуноглобулинлар концентрациясининг ошиши меъда ости беzi тўқимасининг сурункали яллиғланишини белгилайди.

Иммун тизимида аниқланган ўзгаришлар СПда адекват жавоб имкониятларининг камайиши билан иккиламчи иммун етишмовчиликни ривожланишидан далолат беради ва бу апоптоз реакциясининг бузилишига олиб келиб, эҳтимол, экзокрин етишмовчиликнинг ошиши ва патологик жараённинг сурункали кечишини таъминлайди.

СПнинг этиологик омилларига мос равишда касалликнинг ўткирлашув

давридаги иммунологик профиль ўрганилди. АСП ва БСП билан оғриган беморларда беморларнинг иммун ҳолатини таҳлил қилиш ҳар иккала гуруҳда ҳам назорат гуруҳига нисбатан комплементар фаолликни ишончли камайишини кўрсатди ($P < 0,001$) ва бу ҳолат АСПда кучлироқ ривожланганлиги қайд этилди ($P < 0,05$). АСП билан оғриган беморларда хужайравий иммунитет ҳолати CD3 миқдорининг ишончли пасайиши ($P < 0,001$), БСПда ($P < 0,01$) ва янада кучлироқ ривожланган АСПда ($P < 0,05$), Т-хелперлар (CD4) миқдори назорат гуруҳига нисбатан АСПда ($P < 0,001$) ва БСПда ($P < 0,01$), CD16 миқдори назорат гуруҳига нисбатан АСПда ($P < 0,01$) ва БСПда ($P < 0,05$), СПли беморларнинг иккала гуруҳида ҳам CD95 миқдори назорат гуруҳига нисбатан ($P < 0,001$) ишончли фарқланиши билан тавсифланди ($P < 0,05$). АСП ва БСПда Т-цитотоксик хужайралар (CD8) сонининг назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ошиши ($P < 0,001$), CD22нинг назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан - АХПда ($P < 0,01$) ва БХПда ($P < 0,001$), HLA-DR миқдорининг назорат гуруҳига кўрсаткичларига нисбатан АСП ва БСПда ($P < 0,05$) кўтарилиги аниқланди. Текширув натижалари СПнинг алкоғолли вариантыда иммунитетнинг хужайравий бўғини дисфункцияси кучлироқ ривожланганлигидан далолат беради.

Иммунитетнинг гуморал бўғинини текшириш ЦИК миқдорининг АСПда ишончли ошишини аниқлади ($P < 0,001$) ва бу кўрсаткич БСПга нисбатан юқори бўлди ($P < 0,05$). IgA, IgM, IgG синфларига мансуб иммуноглобулинлар миқдорининг назорат гуруҳига нисбатан АСП ва БСПда ишонарли ошиши қайд этилди. Шу билан бир вақтда, гуруҳлар орасида иммуноглобулинлар миқдоридаги фарқлар ишончли бўлмади ($P > 0,05$).

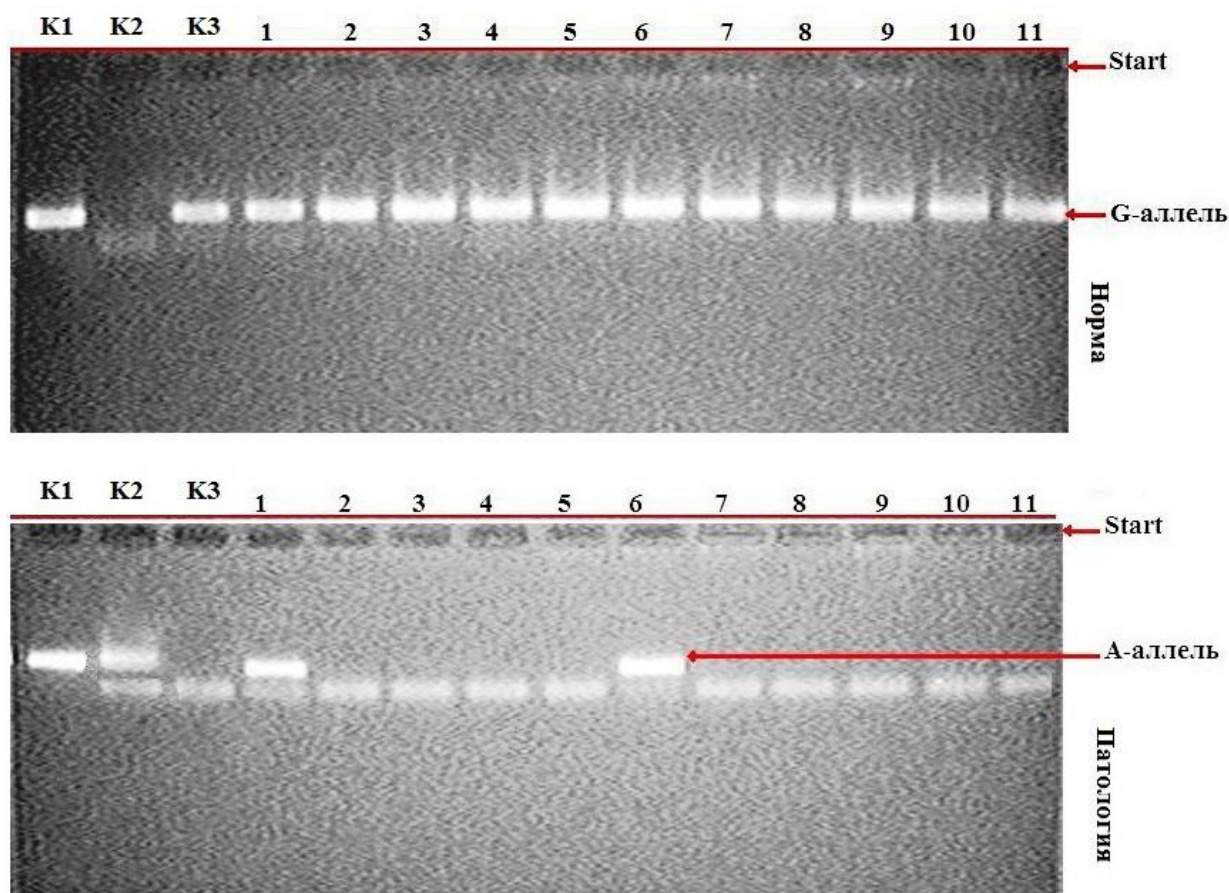
Шундай қилиб, АСП ва БСП билан оғриган беморларнинг иммунологик ҳолати таққосланганда ҳар иккала гуруҳда ҳам иммун тизимидаги бузилишлардан далолат берувчи маълумотлар олинди. Хужайравий иммунитетдаги кучлироқ ривожланган бузилишлар ва носпецифик резистентликни кучлироқ ривожланган супрессияси АСПда аниқланди.

Диссертациянинг «**Сурункали панкреатит клиник кечишининг молекуляр-генетик хусусиятлари**» деб номланган бешинчи бобидатурли ҳал қилувчи яллиғланиш медиаторларининг экспрессиясини таъминловчи цитокин каскади гени дисфункциясини текшириш натижалари келтирилган.

Текширилган танламаларда G аллели ва унга мос генотиплар частотасининг устунлик қилиши қайд этилди. G/G гомозиготали генотип частотаси энг юқори ҳисобланади. Генотиплар тақсимланишининг ўзига хос хусусияти барча текширилган танламаларда А аллели бўйича гомозиготаларнинг мавжуд эмаслигидир. Маълумки, онтогенезда ёш ошиб бориши билан популяцияда полиморфизм генотиплари ташувчиларининг қайта тақсимланиши ва бунда нохуш генотиплар элиминацияси ва мос равишда бошқа генотиплар ташувчиларининг кўпайиши кузатилади. А/А гомозиготаларининг мавжуд эмаслиги (ген экспрессиясининг юқори даражаси билан ассоциирланган) ўзига хос хусусият ҳисобланади ва у турли генотипларнинг махсус онтогенетик таъсирларидан далолат бериши мумкин.

Текширилган беморлар ва назорат гуруҳларида ёввойи G/G генотипининг тақсимланиши назарийга нисбатан бир мунча кам (мос равишда 0,78/0,79 ва 0,85/0,86), G/A гетерозигота генотипининг кутиладиган тақсимланиши эса ишонарсиз камайган (мос равишда 0,2/0,22 ва 0,14/0,15).

Ишнинг кейинги босқичида TNF- α гени rs1800629 полиморфизмининг ген хилма-хиллиги ҳолати кузатилаётган гетерозиготалиликнинг кутиладиган гетерозиготалиликка нисбатан нисбий силжиши (D) индексини ҳисоблаш йўли билан баҳоланди. Кузатиладиган гетерозиготалилик (H_{obs}), кутиладиган гетерозиготалилик (H_{exp}) ва силжиш индекси H_{obs} от H_{exp} (D) ҳисобланди.



3-расм. TNF- α ўсма некрози омилнинг G-308A гени полиморфизми детекцияси электрофореграммаси

Изоҳ: **K1**–назорат Гетерозигота генотип -G/A; **K2**– назорат Мутантгенотип– A/A; **K3**–назорат Ёввойи генотип -G/G; **1-11**. Ўрганилган намуналар, шулардан: 3,4,5,7,8,9,10,11 – Ёввойи генотиплари (G/G); 1,6 – Гетерозигота генотиплари (G/A).

Текширилган гуруҳларда аллель хилма-хилликнинг фактик қийматлари назорат гуруҳида - $H_{obs} = 0,15$ ва СП билан оғриган беморлар орасида $H_{obs} = 0,12$ (Б гуруҳча) дан $H_{obs} = 0,26$ гача (А гуруҳча) ўзгариб турди. Аллель хилма-хилликнинг кутиладиган частотаси назорат гуруҳида $H_{obs} = 0,15$ га тенг ва беморлар гуруҳларида $H_{exp} = 0,12$ (Б гуруҳча) дан $H_0 = 0,23$ (А гуруҳча) гача бўлди. Ҳар иккала гуруҳда ҳам гетерозиготалиликнинг ҳисобланган даражаси

жуда паст, D нисбий силжиш индекси кўрсаткичи 0 га нисбатан ўнгротда жойлашган, яъни ижобийдир ($D>0$). Аниқланган далил кутилаётган гетерозиготаларга нисбатан фактик гетерозиготаларнинг юқори частотасидан далолат беради.

Шундай қилиб, ҳам популяцион танлама, ҳам СП билан оғриган беморлар гуруҳида аллеллар частотаси ва TNF- α гени rs1800629 полиморфизми генотипларининг тақсимланиши РХВга мос келади. Ҳар иккала танлама ҳам ирсий ўзгарувчанликка мос равишда ёввойи G/G генотиби частоталарининг юқори қийматлари ва гетерозиготалиликнинг нисбатан паст даражаси билан тавсифланади. Нисбатан паст гетерозиготалилик $H_{exp}=0,22$ ва A/A мутант генотипининг мавжуд эмаслиги, эҳтимоил, табиий танланишнинг натижаси ҳисобланади, яъни мутант аллель Ани сақловчи генотиплар маълум бир нохуш шароитларда қисман элиминацияланади.

Генотиплар ва аллеллар - TNF- α генининг rs1800629 тақсимланиши частотаси қиёсий таҳлил қилинганда СП билан оғриган беморларнинг умумий гуруҳи ва назорат гуруҳи орасида статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмади ($P>0,05$).

Масалан, функционал нохуш А аллели назорат гуруҳига нисбатан СП билан оғриган беморларда статистик бирмунча устунлик қилди (7,4% га қарши 11,2%), G аллели эса, аксинча, бемиорлар гуруҳига нисбатан назорат гуруҳича кўпроқ учради (88,8%га қарши 92,6%).

Имкониятлар нисбати коэффициентига асосан TNF- α гени rs1800629 полиморфизми А мутант аллелини ташувчанликда СПнинг ривожланиш хавфи G аллелни ташувчанликка нисбатан 1,6 марта юқори ($\chi^2=2,0$; $P=0,1$; OR=1,6; 95% CI 0,8334-3,001).

Асосий гуруҳ беморларида G/G, A/G ва A/A генотипларини тақсимланиши частотаси назорат гуруҳиникидан шунингдек, статистик фарқ қилмади. Мазкур генотиплар частотаси мос равишда асосий гуруҳда 77,6%, 22,4% ва 0,0%, назорат гуруҳида эса 85,2%, 14,8% ва 0,0% ни ташкил қилди. TNF- α гени rs1800629 полиморфизми A/G нохуш генотиби частотасининг тақсимланишини қиёсий статистик таҳлили умумлашган беморлар гуруҳи ва назорат гуруҳида статистик ишончли фарқларни кўрсатмади (мос равишда 22,4% ва 14,8%; $\chi^2=2,2$; $P=0,1$; OR=1,7; 95% CI 0,848-3,271). Кўриниб турибдики, цитокинларнинг юқори концентрацияси билан ассоциирланган нохуш A/A гомозигота генотиби ҳар иккала текширув гуруҳида ҳам аниқланмади. Бироқ, СПнинг клиник босқичларига мос равишда аллелларни учраши частотаси қиёсий таҳлил қилинганда ишончли фарқлар аниқланмаган ҳолда мутант аллелнинг тарқалишини устунлик қилиш тенденцияси кузатилди. А аллели назорат гуруҳига нисбатан кўпинча СПнинг оғир шакли билан оғир беморларда учради (7,4%га қарши 13,1%; $\chi^2=3,6$; $P=0,06$; OR=1,9; 95% CI 0,969-3,678). Мазкур текширилган гуруҳчада мутант аллель ташувчилари сонининг кўпчиликини ташкил қилиши мазкур генетик полиморфизм ва СП орасида патогенетик алоқа мавжудлигидан далолат бериши мумкин. СПнинг оғир шакли билан оғриган беморлар гуруҳчасида TNF- α гени rs1800629 полиморфизмининг G/G, A/G ва A/A генотипларини тақсимланиши частотаси мос равишда 73,8%, 26,8% ва

0,0% ни ташкил қилди (назорат гуруҳида - 85,2%, 14,8% ва 0,0%). Статистик таҳлилда беморлар гуруҳида A/G генотиби частотасининг ишончли ошиши қайд этилди (назорат гуруҳида - 14,8%). Имкониятлар нисбати коэффиценти бўйича, СПнинг оғир шаклини ривожланиш хавфи мазкур генотип мавжуд бўлган ҳолда сезиларли 2 мартадан ортиқ кўтарилади ($\chi^2=4,0$; $P=0,04$; $OR=2,1$; 95% CI 1,007-4,154). Бундан ташқари, СПни ривожланишига нисбатан гомозигота G/G генотипининг кучли протектив таъсири аниқланди ХП ($\chi^2=4,0$; $P=0,04$; $OR=0,5$; 95% CI 0,2408-0,9927).

TNF- α гени rs1800629 полиморфизмининг А ва G аллелларини учраши частотаси ўрганилган Б гуруҳчада 93,7% ва 6,2%ни ташкил этди. Бунда “G” мутант аллелнинг учраши частотаси мазкур гуруҳда назорат гуруҳи кўрсаткичларидан статистик фарқ қилмади ($\chi^2=0,1$; $P=0,7$; $OR=0,8$; 95% CI 0,2709, 2,576). Шунингдек, мазкур полиморф генотиплари частотасини тақсимланиши ҳам асосий гуруҳ ва умумий танламада таққослов гуруҳлари орасида ишончли фарқлар аниқланмади ($P>0,05$). TNF- α гени rs1800629 полиморфизмининг СП мойиллик ва унинг клиник кечишини детерминациялашдаги аҳамиятига нисбатан бундай бир хил бўлмаган маълумотлар шундан далолат бериши мумкинки, мазкур ген СП патогенезига нисбатан фенотипик таъсири унча ривожланмаган ҳал қилувчи ген-бошқарувчиси сифатида роль ўйнайди.

3-жадвал

Беморлар ва назорат гуруҳларида TNF- α гени rs1800629 полиморфизми генотиплари ва аллелларининг тақсимланиши частотаси

Гуруҳ		Аллеллар частотаси				Генотипларни тақсимланиши частотаси					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳ (n=116)	206	88.8	26	11.2	90	77.6	26	22.4	-	0
A	A гуруҳча n= 84	146	86.9	22	13.1	62	73.8	22	26.2	-	0
B	B гуруҳча n=32	60	93.7	4	6.2	28	87.5	4	12.5	-	0
2	Назорат (n= 115)	213	92.6	17	7.4	98	85.2	17	14.8	-	0

Таққосланаётган А ва Б гуруҳчаларида TNF- α гени rs1800629 полиморфизми аллеллари ва генотиплари частотасининг тақимланишида ҳам фарқлар аниқланмади ($P>0,05$). Бироқ, А гуруҳчада мазкур полиморфизмининг «мутант» аллеллари ва генотипларини ташувчанлик частотасининг ошиши тенденцияси аниқланди, яъни улар орасидаги фарқлар статистик аҳамият

даражасига яқин бўлди ($\chi^2=2,1$; $P=0,1$; $OR=2,3$; 95% CI 0,7472, 6,837 ва $\chi^2=2,5$; $P=0,1$; $OR=2,5$; 95% CI 0,78-7,884). Бундай тенденция, умуман олганда, мазкур геннинг функционал нохуш аллель ва генотипик вариантларини СПнинг шаклланиши ва ривожланишига таъсири ҳақидаги гипотезани тасдиқлайди.

Шундай қилиб, олган натижаларимиз rs1800629 полиморфизмининг А аллели ва G/A гетерозиготали генотиби Ўзбекистонда СП ривожланишининг юқори хавфини кўрсатувчи аҳамиятли предиктор эканлигини тахмин қилиш имконини беради ($P<0,05$) ва касалликнинг оғир кечишини башоратловчи омил ҳисобланади. Бундан келиб чиқадики, G/Gгомозигота генотиби мазкур касалликни ривожланиши ва кечишининг оғирлигини кўрсатувчи ишончли протектив маркер ҳисобланади ($\chi^2=4,0$; $P=0,04$; $OR=0,5$; 95% CI 0,2408-0,9927).

Шунингдек, биз TNF- α гени rs1800629 полиморфизми G/A гетерозигота генотипининг СПни оғир шаклини ривожланиши хавфи билан сезиларли ассоциациясини аниқладик ($\chi^2=4,0$; $P=0,04$; $OR=2,1$; 95% CI 1,007-4,154). Олинган натижалар СПнинг молекуляр генетикасини айрим жиҳатларини очиқ беради ва касаллик патогенезига жалб этилган генлар полиморфизмини янада чуқурроқ ўрганишнинг мақсадга мувофиқлигидан далолат беради. СПнинг ирсий табиати ҳақида билимларни тўплаш, касалликнинг ривожланишида аниқ аллелларнинг ҳиссасини ўрганиш касалликни ташхислаш ва башоратлашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш, ирсий хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда комплекс даво-профилактика дастурини яратишда бебаҳо ёрдам кўрсатади.

TNF- α гени rs1800629 полиморфизми G/A нохуш генотипининг СПни енгил кечишини ривожланиш хавфига таъсир этмаслиги кейинчалик маҳсулотлари цитокинларнинг умумий метаболик йўллари нозорат қилувчи бир неча генларнинг ўзаро таъсири (ген тўрлари)ни таҳлил қилишга бағишланган тадқиқотлар ўтказишни мақсадга мувофиқлигини белгилайди. Цитокинлар ёки хемокинларнинг бошқа генлари билан ўзаро таъсирлашган TNF- α генининг СПни шаклланиши ва авж олишига таъсири уларнинг аддитивўзаро алоқаси туфайли янада кучлироқ бўлиши мумкин.

Диссертациянинг «**Сурункали панкреатитли беморларда иммунологик кўрсаткичлар динамикасига иммунотерапиянинг таъсири**» деб номланган олтинчи бобида сурункали панкреатит билан оғриган беморларда иммун тизими фаолияти ва цитокин ҳолатининг бузилиши билан боғлиқ иммун етишмовчилиги, даволаш жараёнида иммунмодулирловчи дори воситаларини қўллаш зарурати баён этилган. Оғриқ ва диспептик синдромларнинг йўқолиши ёки камайиши, тана вазнининг ошиши, шунингдек носпецифик, гуморал ва хужайравий иммунитет кўрсаткичларининг меъёрлашуви ўтказилган терапия самарадорлигининг мезонларини ташкил қилди.

Биринчи гуруҳ (анъанавий даволаш) беморларини даволаш жараёнида қориндаги оғриқлар ва диспепсия симптомлари даволашнинг 7-кунда барта-

раф этилди. Иккинчи гуруҳ (комплекс даволаш) беморларида оғриқ ва диспепсия синдромлари 5-кунда йўқолди. Тана вазнининг ошиши биринчи гуруҳда - 15(30%), иккинчи гуруҳда - 12(34,3%) ҳолатда кузатилди. Биринчи гуруҳда аъло натижа (оғриқ ва диспептик синдромларнинг тўлиқ бартараф этилиши) - 26 (52%), яхши (оғриқни қориннинг юқори қисмида пальпация вақтида сақла ниши) - 11 (22%) ва ижобий (оғриқларни вақти-вақти билан пайдо бўлиши, диспептик синдром тўлиқ бартараф этилмаганлиги) - 13 (26%) кишида қайд этилди. Иккинчи гуруҳда натижалар қуйидагича тақсимланди: аъло - 21 (60%), яхши - 11 (31,4%) ва ижобий - 3 (8,6%).

Анъанавий даволанган беморлар гуруҳида Т-лимфоцитлар сони ($P<0,01$), комплементар фаоллик ($P<0,05$)нинг ишончли ошиши; лимфоцитлар нисбий сони ($P<0,001$), IgA ($P<0,05$), шунингдек IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ - яллиғланиш олди цитокинлари миқдори ($p<0,001$)нинг камайиши аниқланди.

Яллиғланиш олди цитокинлари миқдори сезиларли камайди ва меъёрга яқинлашди: IL - 1 β (804,4 \pm 32,49 дан 462,97 \pm 33,94 пг/мл гача, $P<0,001$); IL - 6 (294,6 \pm 16,84 дан 201,2 \pm 10,64 пг/мл гача, $P<0,001$); TNF- α (544,08 \pm 32,98 дан 305,28 \pm 8,54 пг/мл гача, $P<0,001$); IFN- γ (202,42 \pm 7,46 дан 121,68 \pm 6,15 пг/мл гача, $P<0,001$).

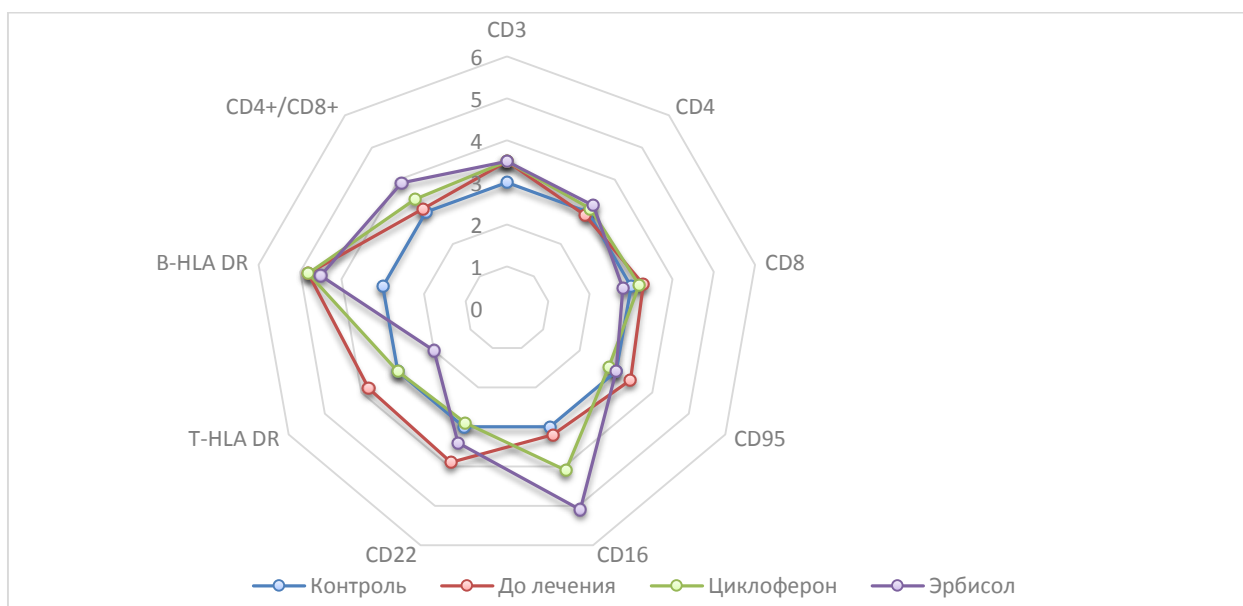
Маълумотларимиз бўйича анъанавий даволаш (биринчи гуруҳ)га нисбатан комплекс даволаш (биринчи гуруҳ)да қуйидаги кўрсаткичлар ишонарли паст бўлди: IL-1 (биринчи гуруҳга қарши 691,62 \pm 22,77 пг/мл иккинчи гуруҳда 462,97 \pm 33,94 пг/мл, $P<0,001$); TNF- α (биринчи гуруҳ 366,17 \pm 32,38 пг/мл га қарши иккинчи гуруҳда 305,28 \pm 8,54 пг/мл, $P<0,05$).

СП билан оғриган беморларда Эрбисол дори воситасини қўшиш билан даволаш Т-хелперлар CD4 ва CD3нинг нисбий сонини секин-аста ошишига олиб келди ва ва бу кўрсаткич кузатиш муддатининг охирига келиб дастлабки кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 7,5% ва 7,8% ташкил қилди. Шу билан бир қаторда цитотоксик Т-лимфоцитлар CD8 сонининг меъёрлашув томонга пасайиши аниқланди. Эрбисол дори воситасини қўшиш билан ўтказилган теапия натижасида CD4/CD8 иммунбошқарув индексининг секин-аста пасайиши кузатилди.

СП билан оғриган беморларда Эрбисол билан 1 курс даволашдан сўнг CD16 (Т-киллерлар) фенотибли хужайралар субпопуляциясининг нисбий сонини ошиши аниқланди. Мазкур хужайраларнинг асосий функцияси шикастланган хужайраларни емириш йўли билан яллиғланишга қарши химояни амалга оширишдан иборат. CD16 фенотибли хужайралар сонининг назорат гуруҳи ва даволашгача бўлган маълумотларга нисбатан ишончли ошиши 2 курс даволашдан сўнг аниқланди.

Тадқиқотларимизнинг кўрсатишича, СП билан оғриган беморларда ўтказилган иккита анъанавий даволаш курси давомида периферик қонда CD3, CD4 иммункомпетент хужайраларининг фенотипик профилида сезиларли ўзгаришлар аниқланмади. CD8-лимфоцитлар миқдори илгаригидек юқорилигича қолди, NK-хужайралар CD16 нинг дастлабки юқори қиймати 1 ва 2 даволаш

курсларидан кейин ҳам ошишда давом этди, бу яллиғланиш жараёнининг сурункали кечиши учун хосдир; HLA-DR антигенлари билан хужайралар сони бутун кузатув давомида деярли ўзгармади ва юқори даражада сақланиб қолди, фаол В-лимфоцитлар сони эса 1 курс даволашдан сўнг ҳаттоки ошди.



4-расм. СПли беморларни Циклоферон ва Эрбисол дори воситалари билан даволаш динамикасида лимфоцитлар субпопуляцияларининг тавсифи

Ўтказилган тадқиқотлар Эрбисол дори воситаси кучли иммуномодулирловчи таъсирга эга ва у иммун тизимининг махсус Т-хелпер, Т-супрессор, Т-киллер ва носпецифик N-киллерлар бўғинига таъсир кўрсатади деган хулосага келиш имконини беради. Бунда унинг таъсири асосан иммун ҳолати кўрсаткичларини меъёрлаштиришга қаратилган.

Қайд этиш лозимки, СП билан оғриган беморларни узоқ муддатли даволашда Эрбисол дори воситасини қўллаш хужайравий иммунитетнинг аксарият холларда интерферонотерапияда кузатиладиган заифлашувига олиб келмади. Шундай қилиб, СП билан оғриган беморларда иммункомпетент хужайраларининг субпопуляцион таркибини таҳлил қилиш узоқ муддатли даволаш динамикасида Эрбисол дори воситасининг ижобий таъсирини белгилаш имконини берди.

ХУЛОСА

1. Республика катта ёшдаги аҳолиси орасида меъда ости безининг касалланиш даражасини етарли даражада турғун ошиши тенденцияси кузатилди: 5 йил давомида (2011-2015 йй.) 100000 аҳолига нисбатан 88,7 дан 111,3 ҳолатгача. Ўсмирларда касалланиш даражасининг динамикаси бир хил эмаслиги қайд этилди, мазкур кўрсаткич даражаси 2011-2015 йилларда етарли даражада турғун ошган бўлса, 2015 йилда эса 100000 аҳолига нисбатан 25,8 дан 68,7 ҳолатни ташкил этиб, сезиларли юқори бўлди.

2. Сийдикда трипсиноген-2 ва нажасда эластаза-1ни аниқлаш муҳим аҳамиятга эга бўлиб, бу касалликнинг илк босқичларида СПни башоратлаш имконини беради. Таклиф этилаётган сийдикда трипсиноген-2ни аниқлаш имконини берувчи экспресс тести қисқа муддатда аниқ натижа беради, ноинвазив ва қўшимча лаборатор жихозларни талаб қилмайди. Беморлар нажасида эластаза-1 миқдори аниқлаш МОБнинг ташқи секретор фаолияти ҳақида тулиқ маълумот бериб, даволаш тактикасини тўғри белгилашга имкон беради.

3. Алкоголли СП 38-42 ёшдаги эркакларда кўпроқ учрайди ва у диспептик ва оғриқ синдроми, нажасда эластазанинг камайиши ва қонда липаза, кальций миқдорининг ошиши, сезиларли структур ўзгаришлар ва СПнинг кальцифицирланувчи шакли билан кечади. Билиар СП кўпинча катта ёшдаги аёлларни жароҳатлайди, узок анамнезга эга, диарея, ўртача ривожланган оғриқ синдроми билан кечади, нажасда эластаза миқдори бир мунча камайган, кальций миқдори меъёрада, қонда липаза кўрсаткичи АСПга нисбатан анча паст, билирубин кўтарилган, морфологик жиҳатдан аъзода обструктив ўзгаришлар ва яллиғланиш жараёнлари қайд этилади.

4. СПда IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α ва IFN- γ яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг зардобдаги кўрсаткичлари СПнинг асоратсиз кечишига нисбатан асоратли кечишида сезиларли ошди. Бунда, яллиғланишга хос цитокинлари яллиғланишга қарши цитокинларга нисбатан устунлик қилди. Панкреакарциномага ўтувчи СП билан оғриган беморларда цитокинлар, айниқса, яллиғланишга хос IL-2R, IL-6, TNF- α цитокинлар ишлаб чиқарилиши сезиларли ошганлиги кузатилди.

5. СП билан оғриган беморлар учун иммунитетнинг Т- ва В-бўғинидаги кучли номутаносиблик хос бўлиб, бу иммунитетнинг Т-хужайравий бўғинини заифлашуvidан далолат беради. СП билан оғриган беморларда HLA-DR-хужайралари сонининг ошиши, CD16-табiiй киллерлар популяциясининг камайиши аутоиммун агрессиянинг ривожланиши эҳтимоли билан нохуш белги ҳисобланади. Тадқиқотларнинг кўрсатишича, иммунитетнинг хужайравий бўғини дисфункцияси СПнинг алкоголли турида кучли ривожланган. СПнинг авж олиши билан хужайравий иммунтанқисликнинг чуқурлашуви кузатилиб, бу CD3Т-лимфоцитлар, CD4Т-хелперларнинг камайиши, CD8Т-цитотоксик лимфоцитлар, CD16нинг фаоллашуви,

шунингдек IgG, M ва A зардоб иммуноглобулинлари концентрациясининг ошиши билан ифодаланди.

6. СПда TNF- α цитокини гени полиморфизмининг патогенетик аҳамиятга эга ўзаро алоқаси ва унинг асоратларни ривожланишидаги роли аниқланди. TNF- α гени G/A гетерозигота генотиби rs1800629 полиморфизмининг СПни оғир шаклини ривожланиши хавфи билан ассоциацияси қайд этилди ($\chi^2=4,0$; P=0,04; OR=2,1; 95%CI 1,007-4,154). Цитокинларнинг бошқа генлари билан ўзаро алоқадаги TNF- α генининг СПни шаклланиши ва авж олишига таъсири уларнинг аддитив ўзаро таъсири туфайли янада кучлироқ бўлиши мумкин.

7. СПда юзага келадиган иммун ўзгаришларни меъёрлаштириш орқали меъда ости безидаги яллиғланиш жараёнининг фаоллигини пасайишини таъминловчи иммунмодулирловчи таъсирга эга Эрбисол дори воситаларини қўллашнинг мақсадга мувофиқлиги асосланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.27.06.2017.Tib.50.01 ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ НАУЧНОМ
ЦЕНТРЕ ИММУНОЛОГИИ И ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ШАМСУТДИНОВА МАКСУДА ИЛЯСОВНА

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ
ПАНКРЕАТИТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЦИТОКИНОВОГО
ПРОФИЛЯ И ПУТИ ИХ ИММУНОКОРРЕКЦИИ**

14.00.36 - Аллергология и иммунология

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ(DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2017

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистана № В2017.1.DSc/Tib132

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immunology.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный консультант:	Зокирходжаев Шерзод Яхяевич доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Исмаилова Адолат Абдурахмановна доктор медицинских наук Аралов Нематилла Равшанович доктор медицинских наук, доцент Абдуллаев Равшанбек Бабажонович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им акад. И. П. Павлова

Защита диссертации состоится «___» _____ 2017 года в ____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.50.01 при Республиканском научном центре иммунологии и Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74.Тел./факс: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru.)

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканском научном центре иммунологии (зарегистрирована за №) (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74.Тел./факс: (99871) 233-08-55)

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2017 года.
(реестр протокола рассылки №__ от «___» _____ 2017 года.)

Т. У. Арипова
Председатель научного совета
по присуждению учёных степеней,
д.м.н., профессор

З. С. Камалов
Ученый секретарь научного совета
по присуждению учёных степеней,
д.м.н., профессор

А. А. Исмаилова
Председатель научного семинара
при научном совете по присуждению
учёных степеней, д.м.н.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире наблюдается неуклонная тенденция к росту числа заболеваний желудочно-кишечного тракта и показатели их заболеваемости каждое десятилетие удваиваются. По данным ВОЗ, самыми частыми и тяжелыми проявлениями этой патологии являются хронический панкреатит (ХП). Средний возраст пациентов ХП снизился с 50 до 38 лет. Люди с хронической формой панкреатита, ставшие инвалидами, составляют 11%. Во всем мире наблюдается неуклонная тенденция к росту числа заболеваний поджелудочной железы.

В годы независимости, в республике в системы здравоохранения осуществлены коренные преобразования, в этой связи разработаны ряд клинических и организационных мероприятий, позволяющих снизить риск прогрессирования патологии, проводить диагностику заболеваний, а также внедрение современных методов лечения. Достигнутые весомые успехи по оказанию высококачественной медицинской помощи населению отражены в пяти приоритетных направлениях Стратегии развития республики Узбекистан и являются основой по оказанию социальной помощи населению и обеспечению развития здравоохранения. В настоящее время получены определенные результаты, позволяющие снизить уровень заболеваемости желудочно-кишечного тракта, в частности, острых и хронических панкреатитов. В результате проведенных мероприятий достигнуто снижение заболеваемости до уровня менее 5%, смертности до 1,3 раза.

Диагностика заболеваний поджелудочной железы, профилактика осложнений играют важную роль в охране здоровья населения. К числу этиологических факторов хронического панкреатита можно отнести различные поражения органов, анатомически и физиологически связанных с поджелудочной железой (билиарный и желудочно-кишечный тракт), нарушение питания и алкоголизм, системные и аутоиммунные заболевания, вирусные и бактериальные инфекции, нарушение метаболизма, воздействие различных медикаментов и экологических факторов, ведущих к повреждению поджелудочной железы. К наиболее актуальным направлениям научных исследований относится также исследование состояния иммунной системы. Экологически неблагоприятные факторы окружающей среды, ассоциированы многократным увеличением риска развития заболеваний поджелудочной железы, в том числе хроническим панкреатитом, которая изучена недостаточно. Эти факторы способствуют не только иммунодефициту, но также могут привести к ряду осложнений. Своевременная диагностика панкреатитов, применение современных методов ранней диагностики, совершенствование реабилитации, профилактики и раннее предотвращение инвалидности остаются ведущим направлением научных исследований.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению в рамках исполнения задач, поставленных в Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-1652 от 28 ноября 2011 года «О мерах по

дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» и постановление №91 Кабинета Министров Республики Узбекистан от 29 марта 2012 года «О мерах по дальнейшему укреплению материально-технической базы и совершенствованию организации деятельности медицинских учреждений», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики V. «Медицина и фармакология»

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. Научные исследования по изучению аспектов ранней диагностики, иммунокоррекции и меры направленные на профилактику заболеваний поджелудочной железы, проводятся на базе ведущих мировых центров и высших учебных заведений, в том числе, International Association of Pancreatology (USA), European Pancreatology Clubs (France), International Association Surgery and Gastroenterology (Sweden), University Hospital of Hepatopancreatobiliary of Surgery (France), Center of Hepatopancreatobiliary (Swiss), Korean Pancreatobiliary Association (South Korea), University of Alabama-Birmingham (USA), “Донецкий Национальный медицинский университет” (Украина), “ЦНИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения” (Россия) и Ташкентской медицинской академии (Республика Узбекистан).

В мире по изучению лечения и мерам, направленным на предупреждение развития заболеваний поджелудочной железы, получены следующие научные результаты, в том числе раскрыта проблема иммунопатологии, а также определены теоретические предпосылки к иммунокоррекции, указывающие на патогенетические звенья патологического процесса (University of Baltimore Jon Hopkins of Medicine, USA; Department of Gastroenterology of University Hospital of Freiburg, Germany); разработаны новые маркеры прогноз клинического течения на основе полиморфизма генов цитокинов при панкреатитах (University Hospital of Leipzig, Germany; Korean Pancreatobiliary Association (South Korea); открыты некоторые аспекты механизма перехода хронического панкреатита в панкреокарциному (University Hospital of Berlin, Germany; International Association of Pancreatology (USA), European Pancreatology Clubs (France), Клуб панкреатологов (Украина).

В настоящее время на мировом уровне, по изучению иммунопатологии заболеваний поджелудочной железы и мер, направленных на профилактику заболеваний и аспектов оптимизации ранней диагностики ведутся научно-исследовательские работы по следующим приоритетным направлениям, в том числе: изучение этиопатогенетической роли различных экофакторов в развитии хронического панкреатита; изучение иммуноцитокинного статуса при ХП; определение новых генетических маркеров заболеваний поджелудочной железы; разработка новых патогенетически обоснованных методов иммунокоррекции.

Степень изученности проблемы. Бурное развитие панкреатологии, продиктованное в том числе и стремлением к ранней диагностике ХП, позволяющей при помощи своевременных мероприятий снизить темпы прогрессирования заболевания и улучшить качество жизни больных, сопровождается появлением большого количества научных публикаций, посвященных изучению этиологии ХП, механизмов его патогенеза, новым диагностическим и лечебным методикам. До настоящего времени, несмотря на значительные успехи, достигнутые в фармакотерапии ХП, внедрение новых схем лечения и расширение показаний к уже существующим препаратам, наиболее сложным разделом панкреатологии остается лечение заболеваний поджелудочной железы (Маев И. В., 2008).

Летальность после первичного установления диагноза ХП составляет до 20 % в течение первых 10 лет и более 50% - через 20 лет, составляя в среднем 11,9%. 15-20% больных ХП погибают от осложнений, связанных с обострениями панкреатита, другие вследствие вторичных нарушений пищеварения и инфекционных осложнений. Частота ХП по данным аутопсий варьирует от 0,01 до 5,4%, составляя в среднем 0,3-0,4% (Губергриц Н. Б., 2014).

В настоящее время для диагностики ХП используются различные методы исследования, однако большинство из них не позволяют установить диагноз ХП на ранней стадии заболевания. Ошибки в диагностике обострений ХП могут составлять до 90 % на догоспитальном этапе и до 17% - в стационаре. Большое число диагностических ошибок объясняется наличием многосимптомности и фазности клинических проявлений ХП, малодоступностью ПЖ для физикального исследования, недостаточной лабораторной и технической оснащенностью многих лечебно-профилактических учреждений и малой информативностью проводимых исследований, отсутствием четких диагностических алгоритмов (Калинин А. В., Хазанов А. И., 2007).

Последнее десятилетие ознаменовалось ростом исследований о нарушениях иммунного и цитокинового статуса при заболеваниях органов пищеварения и в частности поджелудочной железы. Однако, на сегодняшний день недостаточно исследований, посвященных детальному анализу иммуногенетических механизмов цитокиновых взаимодействий в развитии воспалительных изменений, взаимосвязи между уровнем различных групп интерлейкинов, характером и степенью при оценке клинического, цитокинового и иммунногенетического статуса больных (Белоцкий С. М., Авталион Р.Р., 2008; Rudiger L., Wolfgang E. D., Torsten K., 2010). Существенный вклад в современное понимание патогенеза панкреатита внесло открытие генов, непосредственно приводящих или способствующих риску развития заболевания. В патогенезе панкреатита важнейшую роль играет дисфункция генов цитокинового каскада, обуславливающая экспрессию различных ключевых медиаторов воспаления и способствующая деструктивно-воспалительным изменениям поджелудочной железы (Sun H. C., Qiu Z. J., et al., 2007; Alvarez C., Buss B. I., 2010; Fogar P. et al., 2009; Kazbay K., Tarnasky P. P., Hawes R. H., 2011). Большое количество средств, используемых в лечении ХП, часто ставит перед практическим вра-

чом сложную задачу выбора наиболее эффективных их комбинаций у конкретного больного. Поэтому остается открытой проблема разработки более четких критериев выбора тактики лечения ХП с учетом индивидуальной характеристики пациента (Губергриц Н. Б., Казюлин А. Н., 2011). В рамках данной проблемы представляется обоснованной и своевременной тактика комплексной иммунокоррекции в целях повышения эффективности терапии ХП. Учитывая вышесказанное, дальнейшее изучение и усовершенствование методов ранней диагностики с расширением её лечебных возможностей в терапии и прогноза является актуальным и практически важным.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии 01.1100158 «Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики».

Цель исследования. Изучение иммуногенетических механизмов формирования различных клинических форм ХП и обосновать их роль для оптимизации ранней диагностики и лечения.

Задачи исследования:

провести исследования больных ХП с целью изучения роли цитокинов в клиническом течении различных форм ХП;

изучить значимость провоспалительных, противовоспалительных и ростовых цитокинов и установить их роль в иммунопатогенезе формирования клинических форм ХП;

выявить клинико-иммунологические показатели, которые могут служить критериями прогнозирования и ранней диагностики ХП;

определение количества и роли цитокинового профиля для дифференциальной диагностики алкогольного и билиарного ХП;

изучить взаимосвязи между клинико-биохимическими, иммуногенетическими вариантами полиморфизма при ХП;

выявить у больных с ХП предикторов панкреакарциномы на основе иммунных и молекулярно-генетических показателей.

выбор оптимальной иммунокорректирующей терапии, а также определение критериев эффективности при ХП.

Объектом исследования явились 245 больных с ХП и 64 практически здоровые лица.

Предметом исследования составляет венозная кровь и сыворотка для количественного определения основных показателей клинико-биохимического, иммунного, цитокинового и генетического статуса, для диагностики ферментов поджелудочной железы – моча, кал больных с различными клиническими формами хронического панкреатита.

Методы исследования. В диссертации применены такие исследовательские методы, как клинические, биохимические, иммунологические, генетические, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые у больных ХП выявлены дисфункция иммуногенетических механизмов формирования и развития нарушений, приводящих или способствующих риску развития заболевания;

выявлены корреляции ключевых цитокинов с рядом клинико-лабораторных синдромов и показателями иммунной системы при алкогольном и билиарном ХП;

обосновано изменение показателей цитокинового профиля при дифференциальной диагностике степени тяжести и клинических форм ХП;

установлена дисфункция гена цитокинового каскада, обуславливающая экспрессию различных ключевых медиаторов воспаления и способствующая деструктивно-воспалительным изменениям поджелудочной железы;

впервые определены патогенетически значимые взаимосвязи генетических вариантов полиморфизма с клинико-лабораторными показателями при ХП и их роль в развитии осложнений;

впервые обосновано, что показатели цитокинового статуса являются первичным фактором в качестве критерия прогнозирования тяжелого течения хронического панкреатита и его осложнений;

разработано новое направление в лечении панкреатитов – комбинированный подход в комплекс лечебных мероприятий при ХП.

Практические результаты исследования:

разработаны новые критерии ранней диагностики, неинвазивно определение трипсиногена-2 в моче и эластазы-1 в кале, позволяющие заблаговременно вносить коррекцию в тактику ведения и лечения больных, а также прогнозирование тяжелого течения ХП;

предложено использование показателей цитокинового профиля - TNF- α , IL-2R, IL-6 для дифференциальной диагностики степени тяжести и клинических форм ХП, а также в качестве прогнозирования перехода хронического панкреатита в панкреакариному;

предложено использование показателей иммунного статуса для определения эффективности иммунокорректирующей терапии;

патогенетически обоснованно применение иммуномодулирующей терапии у больных хроническим панкреатитом в комплексе к базисному лечению при алкогольном и билиарном ХП, приводящее к улучшению иммунных параметров крови, снижает выраженность побочных эффектов, модулирует иммунный ответ и формирует иммунологическую толерантность, повышая тем самым эффективность основного лечения.

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью применённого в работе теоретического подхода, методов, точностью произведённых проверок, достаточностью количества больных, обработкой статистическими методами исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость диссертации расширяет современные аспекты теоретиче-

ских знаний об особенностях клинического течения хронических панкреатитов в зависимости от цитокинового профиля и иммунокоррекции. Впервые раскрыты иммунопатогенетические механизмы формирования и развития иммунных нарушений при ХП, а также обоснована роль показателей цитокинового профиля для дифференциальной диагностики степени тяжести и клинических форм алкогольного и билиарного панкреатитов. Определена патогенетически значимая роль дисфункции гена цитокинового каскада, обуславливающая экспрессию различных ключевых медиаторов воспаления и способствующая деструктивно-воспалительным изменениям поджелудочной железы. Патогенетически обосновано использование показателей как цитокинового статуса, так и полиморфизма гена в качестве прогнозирования перехода хронического панкреатита в панкреаканцерому.

Практическая значимость исследования заключается в том, что в результате внедрения современных аспектов оптимизации иммунокоррекции ХП, разработаны клинико-иммунологические критерии ранней диагностики и прогноза хронического панкреатита. Разработанное новое направление в ранней диагностике ХП - позволяющее заблаговременно вносить коррекцию в тактику ведения и лечения больных а также прогнозирование ХП. Предложено использование показателей цитокинового профиля для дифференциальной диагностики степени тяжести и клинических форм ХП. Использование иммуномодулирующей терапии при ХП в сочетании с комплексным лечением позволяет повысить эффективность проводимой терапии, восстановить иммунологическую толерантность, предупредить прогрессирование заболевания, улучшив прогноз качества жизни больных.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов диссертационного исследования об особенностях клинического течения хронических панкреатитов в зависимости от цитокинового профиля и иммунокоррекции:

полученные научные результаты по исследованию особенностей клинического течения хронических панкреатитов в зависимости от цитокинового профиля оформлены и утверждены в виде методических рекомендаций «Ранняя диагностика хронических панкреатитов и способы их иммунокоррекции» (Справка Министерства здравоохранения № 8ш/256 от 29 июня 2011 года);

полученные научные результаты по исследованию современных аспектов ранней диагностики ХП с иммуномодулирующей терапией внедрены в систему здравоохранения, в том числе в практическую деятельность «Кибрай тиббиёт бирлашмаси», а также Ташкент «ООО Uzkabel shifohonasi». (Заключение Министерства здравоохранения № 8Н-д/48 от 24 июня 2016 года). Разработанные лечебно-диагностические мероприятия позволяют улучшить результаты лечения хронического панкреатита, сократить срок пребывания больных в стационаре на 3 суток, увеличить периоды ремиссии в 3,6 раза. Внедренные результаты показали, что метод иммуномодулирующей терапии более эффективен, чем традиционный, способствует повышению эффективно-

сти лечения и улучшению качества жизни, снижению потребности в медикаментах, с экономической выгодой государственных бюджетных средств 2,7 млрд. сум в год.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены, в том числе, на 3 международных и 15 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано в 36 научных работ, из них 13 журнальных статей, в том числе 9 республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав собственных исследований, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 186 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в производство, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе **«Современные представления иммунопатологии заболеваний поджелудочной железы»** диссертации изложен обзор литературы, в котором отражены медико-социальная значимость проблемы ХП. Проанализированы источники об основных точках приложения для ХП и совершенствования ее ранней диагностики, а также представлен анализ литературы о состоянии поджелудочной железы, роли системной иммунотерапии при лечении ХП. Приводятся данные об эпидемиологических, клинических проявлениях ХП и особенностях клинического течения ХП у жителей Узбекистана.

Во второй главе **«Характеристика больных с хроническим панкреатитом и использованные методы исследования»** диссертации представлена характеристика объекта исследования, методы и методологические подходы, обеспечивающие решение поставленных задач.

Исследование проводилось в 2011-2016 гг. Сбор клинического материала проводился на базах Ташкентской медицинской академии (2011-2013 гг.), в центре Панкреакарциномы и отделениях гастроэнтерологии Университетской клиники города Фрайбурга в Германии, в связи с получением гранта немецкого фонда ДААД (2014–2016 гг.), а также в отделении хирургии “Кибрай

тиббийёт бирлашмаси” и лечебно-диагностическом отделении Тошкент “ООО Uzkaabelshifohonasi” в (2015 - 2016гг.).

Объект исследования - 245 больных с ХП, из них 125 находившиеся на стационарном лечении в 1 клинике ТМА в 2011-2015 гг. Остальные 120 больных, из которых 105 с ХП, 15 с панкреакариномой.

Клинические методы исследования основывались на изучение анамнеза, общеклинических, биохимических исследований в постановке неинвазивных тестов ранней диагностики - определение трипсиногена-2 в моче (ActimPancreatitis, «MedixBiochemica» Финляндия) и фекальной эластазы-1 (BIOSERV Diagnostics BS-86-01 ElastaseELISA). Иммунологическое обследование в динамике наблюдения включало определение путем иммунофенотипирования мембранных антигенов лимфоцитов периферической крови (CD3, CD4, CD8, CD16, CD95, CDHLA-DR) с использованием моноклональных антител (АО«Сорбент»). Определение сывороточных иммуноглобулинов классов А,М,Г проводили методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini (1965) с помощью моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов человека (НИИВС им. И.И. Мечникова). Концентрацию цитокинов - IL-1 β , IL-2R, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TGF- β 1 и INF- γ - определяли методом иммуноферментного анализа (реактивы ООО «Цитокин» Санкт-Петербургского НИИ Особо Чистых Биопрепаратов), DRG-Diagnostica (Germany). Анализ генетического полиморфизма осуществлялся методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием локуспецифических олигонуклеотидных праймеров эндонуклеаз и Tag-полимеразы. Оптимизацию работы систем олигопраймеров проводили на программируемых термоциклерах фирмы «Applied Biosystems» (США) и «Corbett Research», (Quagen, Германия). Опытным путем был определен состав реакционного буфера и оптимизированы условия проведения ПЦР. Сбор остальных компонентов, включая реагенты для выделения нуклеиновых кислот, был приобретен у ведущих мировых производителей (Serva), «Sigma т.д.) и России (ООО Синтол, ООО Интерлабсервис, НПФ “Литех”, ДНК-технология, Сибэнзим и т.д.), работающих в области молекулярной биологии. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции проводили методом электрофореза в 2% агарозном геле с последующим окрашиванием бромистым эдитием.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с применением пакета стандартных статистических программ – «Excel-2007». Для выявления взаимосвязей между анализируемыми показателями проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции r и проверкой его значимости с помощью критериев t Стьюдента и χ^2 Пирсона.

В третьей главе «**Клинико-биохимические особенности течения хронического панкреатита**», у больных с ХП значимо преобладали такие клинические симптомы как боль в эпигастральной области с преимущественной локализацией в эпигастрии и левом верхнем квадранте живота, сопровождавшиеся теми или иными диспепсическими симптомами, при объективном исследовании определялась болезненность при пальпации в проекции поджелудочной железы.

Нашими исследованиями выявлено, что у больных алкогольный хронический панкреатит (АХП) отмечался самый короткий анамнез заболевания $6,31 \pm 0,81$ лет по сравнению с билиарным хроническим панкреатитом (БХП) $13,47 \pm 1,4$ лет, манифестация заболевания в сравнительно раннем возрасте $37,2 \pm 1,80$ лет, с частые обострениями заболевания $3,5 \pm 0,24$ в год и выраженное похудание (на $10,0 \pm 1,62$ кг), при БХП манифестация заболевания соответственно $43,20 \pm 1,80$ года.

Среди обследованных у 127 (51,8%) пациентов была установлена I стадия, у 82 (33,5%) - III стадия и у 36 (14,7%) больных - IV стадия заболевания.

Установлены III и IV стадии заболевания в 82% случаев АХП, с билиарной формой - у 60% больных и с идиопатической формой заболевания у 30%.

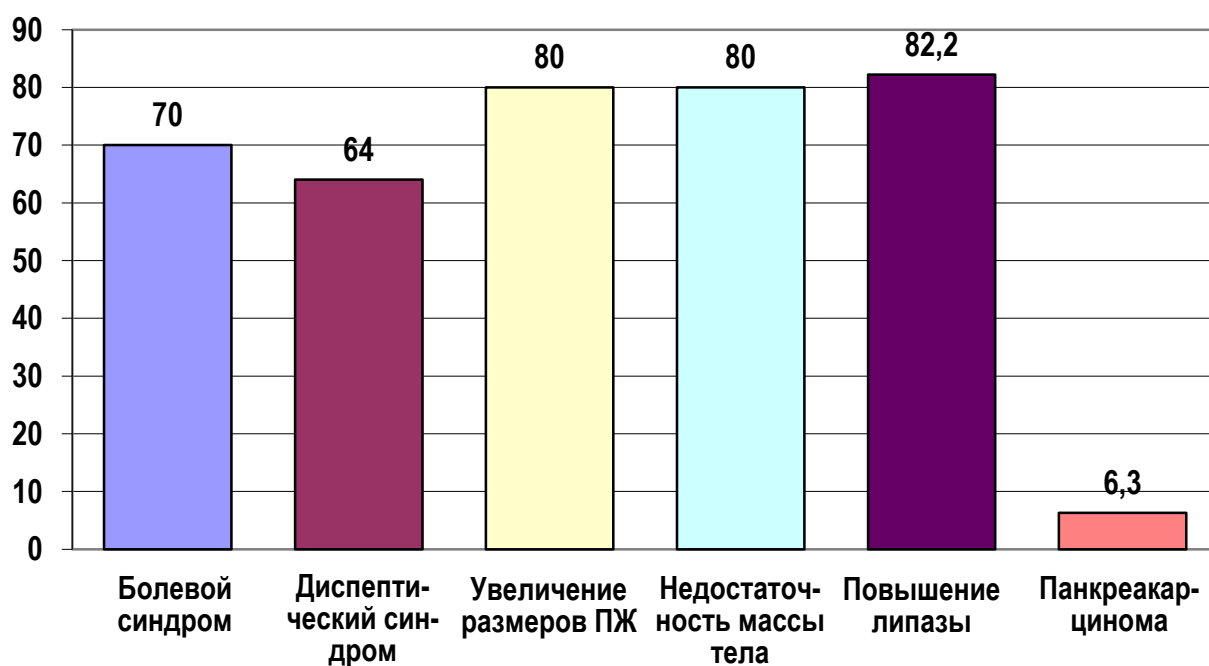


Рис. 1. Клинические синдромы обследованных больных (%)

Среди клинических признаков преобладали диарея, метеоризм и тошнота. При сравнительной оценке клинических симптомов у больных АХП достоверно преобладала выраженность метеоризма у 185 (80%) больных. Диарея в большей степени беспокоила пациентов с БХП 156 (64%). Потеря веса наблюдалась у обеих групп больных 196 (80%).

Болевой синдром и диспепсические расстройства были более выражены в группах больных АХП и БХП по сравнению с (идиопатический ХП) ИХП, при этом более яркая клиническая симптоматика сопровождала АХП. В оценке длительности заболевания мы ориентировались на анамнестические указания начала болей в животе. Течение болезни у 70% больных БХП и 57% больных АХП характеризовалась рецидивирующим болевым синдромом. В то же время у больных ИХП такие жалобы были только у 43%, а в 50% болезнь протекала монотонно, с кратковременными, меняющимися и не столь яркими симптомами.

По данным лабораторного исследования, лейкоцитоз наблюдался у 37

(15,1%) больных, у 54 (22,0%) пациентов отмечалось повышение СОЭ. Высокий лейкоцитоз отмечался у больных АХП, наряду с АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ и липазы крови и амилаза мочи, чем у больных БХП, что свидетельствовало о более высокой активности воспалительного процесса и выраженности холестатического синдрома.

Липаза крови была повышена у 82,2%, амилаза мочи – у 42,1%, у 57,8% пациентов отмечалось повышение ГГТ, и у 27,8% пациентов отмечалось повышение ЩФ. У пациентов с БХП отмечались высокие уровни амилазы и общего билирубина в сыворотке крови. Уровень липазы крови и щелочной фосфатазы у больных БХП был достоверно выше, чем у больных ИХП. Показатели альбумина в сыворотке у больных АХП были достоверно ниже по сравнению с больными БХП.

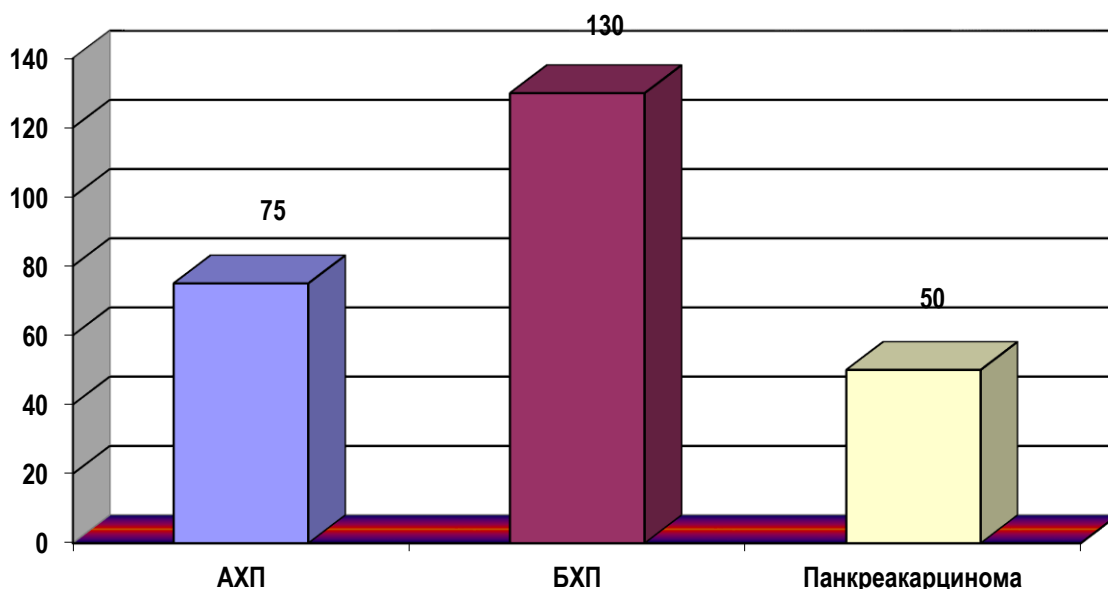


Рис. 2. Показатели фекальной эластазы у больных ХП(мкгЭ/г)

Средние показатели уровня эластазы-1 в кале у больных АХП составили $75,6 \pm 46,37$ мкг/г, БХП- $130 \pm 25,3$ мкг/г, ИХП - $166,2 \pm 18,6$ мкг/г. Важно отметить что, при панкреакциноме уровень эластазы снижался до $50,5 \pm 18,25$ мкг/г, наблюдаемая значимая прямая корреляционная связь ($r=0,7$), на наш взгляд, указывает на низкий уровень внешнесекреторной недостаточности ПЖ и является неблагоприятным прогностическим признаком в клиническом течении ХП. Критерием внешнесекреторной недостаточности является снижение уровня эластазы-1 в кале ниже 200 мкг/г.

Степень тяжести внешнесекреторной недостаточности зависит от концентрации эластазы в фекалиях: тяжелая степень недостаточности функции ПЖ наблюдается при концентрации эластазы менее 100 мкгЭ/г фекалий, средняя степень - 100-200 мкгЭ/г фекалий, а нормальная функция ПЖ соответствует - свыше 200 мкгЭ/г фекалий.

Симптоматика АХП, протекающая без снижения внешнесекреторной функции поджелудочной железы, очень сходна с таковой при ИХП, но отличается большей выраженностью болевого синдрома. Можно предполагать, что

АХП и ИХП, по сути, являются стадиями одного заболевания, с сохраненной или сниженной внешнесекреторной функцией железы. В то же время, БХП характеризуется билиарными дисфункциями, что подтверждает вторичный его характер.

В Узбекистане ранняя диагностика хронического панкреатита в стадии обострения остаётся актуальной проблемой. Прогрессирующий характер заболевания обосновывают необходимость применения врачу скрининговые тесты как в поликлинике, так и в стационаре для успешной ранней диагностики панкреатита, что способствует снижению летальности, которая при тяжёлых клинических формах панкреатита может достигать 45-70%.

Учитывая что, в клинической практике применяется только определение активности амилазы и липазы крови, нами был предложен альтернативный скрининговый тест определение трипсиногена-2 в моче при обострении хроническом панкреатита, обладающий высокой специфичностью и чувствительностью. Трипсиноген синтезируется в ацинарных клетках поджелудочной железы и является проферментом трипсина. При воспалительном процессе в поджелудочной железе на ранней стадии трипсиноген-2 выделяется в мочу в значительных количествах и его содержание остается высоким на протяжении 10-14 суток.

Ранняя диагностика ХП сопровождается некоторыми сложностями. Нами был проведен анализ определения активности трипсиногена в моче с помощью теста Actim Pancreatitis у больных ХП. Положительный тест был выявлен у 41 (97,6%) больного из 42 больных с подтверждённым клинически, лабораторно и инструментально диагнозом хронического панкреатита в стадии обострения. Таким образом, чувствительность метода составила 97,6%.

При УЗИ поджелудочной железы выявлено увеличение ее размеров у 65% больных АХП и БХП, а также 35% при ИХП. У 62% АХП и 38% БХП отмечена повышенная эхогенность паренхимы железы, у 60% больных, 25% соответственно и у 15% больных соответственно, обнаружены гиперэхогенные включения.

В сравнении с УЗИ данными, результаты эндосонографии, проведенные в клинике Фрайбурга, оказались более информативными. По данным эндосонографии у обследованных больных ХП выявлены очаговые или линейные фиброзные изменения паренхимы поджелудочной железы. При АХП подобные изменения выявлены у 67%, у 33% отмечено увеличение размеров и снижение эхогенности железы, в 2 случаях - уплотнение стенок вирсунгова протока и его неравномерность. Несовпадение результатов обычного УЗИ и эндосонографии ПЖ констатировано нами у 43% больных.

В вышеуказанных сомнительных случаях больным была проведена КТ, по результатам которого констатирована опухоль у 15 (12,5%) больных, обследованных в клинике Фрайбурга, Германия.

В четвертой главе «Состояние цитокинового профиля и иммунных нарушений у больных с хроническим панкреатитом» диссертации приводятся данные исследования цитокинового профиля у больных ХП в Узбекистане и Германии.

У больных ХАП с рецидивирующим течением заболевания в Узбекистане нами выявлено максимальное повышение содержания сывороточных цитокинов. На ранних стадиях и пике обострения преобладало повышение концентрации основных провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ и TGF- α . Установлено, что уровень IL-1 β при ХАП до лечения повышен в 26,8 раз, после лечения - в 2,6 раз, при ХБП до лечения - в 14,5 раз, после лечения - в 4 раза по сравнению с контролем, соответственно. Разница в показателях IL-1 β между до и после лечения ХАП не обнаружено, а после лечения ХБП значения данного цитокина значимо ниже, чем при этой же форме до лечения и значениями, полученными в до и после лечения ХАП. Следовательно, при ХАП, IL-1 β даже на фоне лечения не снижается, что свидетельствует о выраженном воспалительном процессе, а при ХБП выражено уменьшается, хотя остается значимо выше показателей контроля. При этом уровень IL-1 β до лечения ХБП значимо ниже, чем после лечения ХАП ($P < 0,001$).

При анализе цитокина IL-4, уровень которого до лечения повышен в 3,4 раза, а после лечения - в 4,3 раза, при ХБП до лечения - в 5,1 раз, а после лечения - в 2,9 раза, соответственно, по сравнению с показателями здоровых лиц. До лечения ХБП показатель IL-4 значительно выше, чем до лечения ХАП ($P < 0,05$). Обнаружена значимая разница между уровнями IL-4 до и после лечения ХАП. При этом ни в одном случае показатели IL-4 не снижаются до уровня контроля.

Нами наблюдаются изменения и с IL-6, который при ХАП повышается в 7,1 и 2,5 раза, а при ХБП - в 3,01 и 1,2 раза, соответственно. Имеется значимая разница уровня IL-6 в начале и после терапии, как при ХАП, так и при ХБП. Значимая разница между показателями IL-6 в конце терапии ХАП и в начале ХБП отсутствует. В конце лечения ХБП уровень IL-6 значительно не отличается от контроля.

Изучение уровня IL-8 у больных с ХАП и ХБП в начале и в конце заболевания показало повышение его уровня при ХАП в 11 и 3 раза, при ХБП - в 7,4 и 1,7 раза по сравнению с контролем. При обеих формах ХП обнаружена значимая разница между значениями IL-8 до и после терапии. Но в тоже время уровни IL-8 до лечения ХАП и ХБП значимо не отличаются друг от друга. Данный факт отсутствовал при анализе IL-1 β , IL-4 и IL-6. Все значения IL-8 при обеих формах ХП до и после лечения значимо превосходят контрольные значения.

TNF- α при ХАП повышаются в 4,1 и 3,9, при ХБП же - в 2,1 раза до лечения и снижен в 2,2 раза после лечения по сравнению с контролем. Следовательно, TNF- α до и после лечения ХАП значимо не отличаются друг от друга. Надо отметить, что TNF- α после лечения ХБП значимо ниже, чем до лечения, но в тоже время в после терапии уровень TNF- α становится значимо ниже, чем в контроле. Это не наблюдалось при всех выше изученных цитокинах: уровень был либо значимо выше контроля (IL-1 β , IL-4, IL-8), либо соответствовал контрольному уровню (IL-6).

Уровень IFN- γ при ХАП также повышен в 20,8 и 6,8 раза, а при ХБП - в 22,1 и 2,3 раза, соответственно. В конце лечения при ХАП и ХБП концентрация IFN- γ достоверно снизилась. Так и при изучении IL-8, уровень IFN- γ в начале

терапии ХАП не отличается от значений, полученных до лечения при ХБП. Все показатели IFN- γ при обеих формах ХП в до и после лечения значимо превосходят показатели здоровых лиц. Таким образом, для каждого изученного цитокина характерна определенная закономерность изменения уровня, зависящая от формы заболевания и стадии его развития.

Отмечается многократное повышение уровня цитокинов в периферической крови по сравнению с показателями здоровых лиц, причем в большей степени при ХАП, чем при ХБП.

Стадия рецидива ХП наблюдается различная динамика изменения цитокинов. Уровень IL-1 β в начале терапии значимо не отличаются друг от друга, т.е. находятся на одном плато. Лишь к концу лечения наблюдается значимое (по сравнению с началом) уменьшение концентрации IL-1 β вплоть до конца лечения. На всем протяжении лечения уровень данного цитокина достоверно выше контрольных значений.

После лечения уровень IL-8 становится значимо ниже, а при изучении IL-1 β значимое снижение происходило лишь к концу лечения. Концентрация IL-8 даже после лечения значимо не отличается от начальных значений. К концу терапии IL-8 ниже, чем в начале лечения ($P < 0,001$).

Динамика изменений IL-6 существенно отличается от других значений цитокинов. Уровень IL-6 лишь после лечения имеет только тенденцию к снижению по сравнению с вышеописанными цитокинами ($P > 0,05$).

До лечения уровень TNF- α оказался в 3,4 раза выше, чем в контроле. После лечения TNF- α по сравнению с контролем остался повышенным в 2,2 раза. Таким образом, уровень цитокина TNF- α имеет только тенденцию к восстановлению.

Концентрация IFN- γ после терапии значимо снижается и остается в этих пределах длительное время.

Уровень IL-4 в процессе развития ХП имеет свою особенность, в отличие от других цитокинов. Уровни IL-4 в 1-й и 4-й фазе значимо не отличаются друг от друга.

Максимальная концентрация до лечения обнаружена у IL-1 β и IL-8, а к концу лечения максимальный уровень цитокинов оставался у IL-6, TNF- α , IFN- γ и IL-4.

Содержание TGF- β 1, стимулирующего формирование фиброза, у больных ХАП составило $627,8 \pm 92,2$ пг/мл, у больных ХАП с осложненным течением - $796,8 \pm 101,5$ в контроле - $40,2 \pm 4,6$ пг/мл ($P < 0,001$).

При ХБП изменения концентрации сывороточных цитокинов в динамике патологического процесса носили однонаправленный с ХАП характер, однако были менее выражены. Так, на ранних стадиях обострения ХБП повышение концентрации IL-1 β составило $527,2 \pm 62,7$ пг/мл, IL-6 - $80,9 \pm 11,4$ пг/мл, IL-8 - $290,4 \pm 46,8$ пг/мл, IFN- γ - $853,3 \pm 91,6$ пг/мл, TNF- α - $79,7 \pm 8,3$ пг/мл, TGF- β 1 - $534 \pm 78,4$ пг/мл. По мере стихания острых явлений и усиления регенераторно-восстановительных процессов повышалось содержание IL-4 ($226,7 \pm 32,4$

пг/мл). В результате терапии у большинства больных ХБП достигнуты выраженная позитивная динамика показателей клинической активности, нормализация цитокинового статуса.

Таблица 1

Уровень цитокинов в период обострения у больных ХПс осложнениями (кисты ПЖ) и без осложнений (пг/мл)

Цитокины	ХП с осложнениями(кисты ПЖ), n=27	ХП без осложнений, n=45	Контроль, n=20
IL-1 β	1201,3 \pm 102,3***	631,2 \pm 90,8***^^	37,1 \pm 5,3
IL-4	235,1 \pm 30,7***	131,0 \pm 14,5***^^	40,3 \pm 5,7
IL-6	181,1 \pm 25,1***	85,1 \pm 13,4***^^	28,0 \pm 1,1
IL-8	523,5 \pm 71,1***	313,1 \pm 43,2***^	41,1 \pm 4,6
TNF- α	229,3 \pm 33,7***	125,8 \pm 19,4***^^	43,5 \pm 6,1
IFN- γ	908,7 \pm 110,7***	552,0 \pm 77,2***^^	38,9 \pm 5,5

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимые (***) - P<0,001), ^ - различия относительно данных группы ХП с осложнениями значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001)

Обнаруживаются значимые различия по содержанию цитокинов между больными ХАП без осложнений и с осложненным течением заболевания (табл. 1).

Нами исследовано, что уровень IL-1 β при ХАП с осложнениями повышается в 31,2 раза, а без осложнений – в 17 раз, IL-4 при осложненном течении – в 6,3 раза, а при неосложненном течении – в 3,7 раза, уровень IL -6 повышаются в 7,1 и 3,2 раза, IL-8 в 13 и 7,7 раза, показатель TNF- α в 6,1 и 3,1 раза и IFN- γ в 24,3 и 15,1 раза, соответственно, по сравнению с показателями здоровых лиц. Из полученных данных также видно, что при осложненном течении ХП уровень цитокинов повышается по сравнению с неосложненным течением в 1,6-2,1 раза.

Содержание TGF- β 1, стимулирующего формирование фиброза, у больных ХАП составило 627,8 \pm 92,2 пг/мл, у больных ХАП с осложненным течением – 812,3 \pm 98,5, в контроле – 40,2 \pm 4,6 пг/мл (P<0,05). Полученные нами значения свидетельствуют, что имеется многократное повышение уровня цитокинов при осложненном течении ХП, чем при отсутствии осложнений.

При ХП, как и при остром течении, отмечены корреляция между тяжестью заболевания и уровнем провоспалительных цитокинов и их участие в развитии рецидивов. Рецидивирующее повреждение ацинарных клеток обусловлено синтезом активированными Т-лимфоцитами, макрофагами, в частности TGF- β 1, которое усиливает инфильтрацию.

При анализе показателей цитокинового профиля у больных ХП в Германии, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении Университетской клиники г.Фрайбурга, Германия, выявлено достоверное увеличение содержания TNF- α , INF- γ у 26 (65%) и у 33 (82%) пациентов соответственно по сравнению с контрольной группой ($P<0,001$). У 17 (42%) больных концентрация IL-2R и IL-6 была резко повышена ($P<0,001$), у 23 (58%) – умеренное повышение ($P<0,01$). (табл. 2)

Таблица 2

Содержание цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови у больных ХП и панкреакариномой ПК

Группа обследованных	TNF- α	INF- γ	IL-2R	IL-6
Больные ХП (n=40)	159 \pm 19,6***	823 \pm 97,5***	1623 \pm 55,4***	139 \pm 22,3***
Больные с ПК (n=15)	291 \pm 21,4***^^	952 \pm 85,3***	2213 \pm 36,5***^^	246 \pm 6,6***^^
Контроль (n=25)	43,5 \pm 6,1	38,9 \pm 5,5	390 \pm 15,5	28,5 \pm 1,1

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (***) - $P<0,001$), ^ - различия относительно данных группы ХП значимы (^^) - $P<0,001$)

При сопоставлении с биохимическими данными установлена значимая прямая корреляционная связь ($r=0,7$): уровня TNF- α и INF- γ , с одной стороны, и концентрации цитолитических ферментов ПЖ с другой ($P<0,01$), количества TNF- α и уровня липазы, ($P<0,01$), концентрации INF- γ и уровня гамма-ГТ и щелочной фосфатазы ($P<0,01$).

С учетом результатов КТ исследования обнаружена статистически значимая прямая корреляционная связь: уровня TNF- α и INF- γ с выраженностью воспаления ткани ПЖ, а также выявлена достоверная зависимость между уровнем цитокинов IL-2R, IL-6 сыворотки крови и стадией опухолевого поражения ПЖ.

При изучении цитокинов у больных ХП нами установлено увеличение в сыворотке крови концентрации IL-2,6, а также TNF- α и INF- γ от соответствующих показателей группы контроля. Высокое содержание TNF- α и INF- γ в крови у больных ХП указывает на сдвиг в продукции цитокинов в сторону провоспалительных. Гибель панкреатоцитов при патологии может происходить путем некроза и апоптоза. Установленная в нашем исследовании зависимость между уровнями TNF- α , INF- γ , IL-2, IL-6 и содержанием цитолитических ферментов, указывает на влияние обоих механизмов в повреждении ПЖ. TNF- α при участии INF- γ способен оказывать прямое цитотоксическое действие на панкреатоциты.

Таким образом, мы считаем, что система цитокинов активирована у больных ХП. Ее дисфункция сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ , уровень которых в сыворотке крови имеет достоверную связь с основными клинико-лабораторными показателями, регистрируемыми у таких пациентов. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что цитокиновая система вовлечена в патогенез ХП.

Анализ показателей клеточного иммунитета больных хроническим панкреатитом в стадии обострения показал, что повышено общее число лимфоцитов ($P < 0,01$), отмечено снижение содержания Т-лимфоцитов-CD3 ($P < 0,001$), Т-хелперов CD4 ($P < 0,001$), маркера апоптоза CD95 ($P < 0,01$), маркера естественных киллеров CD16 ($P < 0,05$). Отмечено повышенное содержание цитотоксических клеток CD8 ($P < 0,001$), В-лимфоцитов CD22 ($P < 0,01$) и антиген презентующих клеток HLA-DR ($P < 0,05$).

Таким образом, у больных хроническим панкреатитом наблюдался выраженный дисбаланс в Т- и В-лимфоцитарном клеточном звене иммунитета, свидетельствующий об истощении Т-клеточного лимфоцитарного иммунитета, нарушении распознавания антигенов. Высокое содержание HLA-DR - клеток, в сочетании с угнетением популяции естественных киллеров (CD16), является неблагоприятной ситуацией с возможностью развития у больных ХП аутоиммунной агрессии. Отмеченное снижение субпопуляции CD95, может свидетельствовать о сниженной готовности к процессу апоптоза.

При исследовании показателей гуморального иммунитета у больных ХП в периоде обострения воспалительного процесса выявлено повышение концентрации ЦИК до $82,4 \pm 0,5$ (в контрольной группе $14,5 \pm 0,8$ у.ед., $P < 0,05$), IgG - до $16,51 \pm 0,50$ г/л (соответственно $9,39 \pm 0,65$ г/л, $P < 0,001$), IgA - до $3,42 \pm 0,14$ г/л ($2,2 \pm 0,18$ г/л, $P < 0,001$), IgM - до $1,8 \pm 0,22$ г/л ($1,13 \pm 0,05$ г/л, $P < 0,001$). Повышение концентраций иммуноглобулинов, вероятно, обусловлено хроническим воспалением ткани поджелудочной железы, ведущим к антигенной стимуляции, с раздражением В-клеточного звена иммунитета, и увеличению антителообразования, что является естественным ответом на персистирующий патологический процесс и свидетельствует о сохранности адекватной реакции на антиген. Повышение концентрации ЦИК, с нашей точки зрения, происходит в результате функциональной недостаточности Т-звена, дефицита Т-хелперов и гуморального иммунного ответа на длительную антигенную стимуляцию и наличия аутоиммунного компонента заболевания. Выявленные нарушения в различных звеньях иммунитета свидетельствуют о развитии у больных ХП иммунной дисфункции, ведущей к несостоятельности иммунного ответа. Повышение концентрации иммуноглобулинов определяет хроническое воспаление в ткани поджелудочной железы, которое поддерживает антигенную стимуляцию, вызывающую раздражение В-клеточного звена иммунитета с увеличением антителообразования, причем более выраженное увеличение концентрации ЦИК, IgA и IgG в сыворотке крови, установлено у больных часто рецидивирующей формой и тяжелым течением заболевания.

Выявленные изменения в иммунной системе свидетельствует о развитии при ХП вторичной иммунной недостаточности с понижением возможности

к адекватному ответу, которые приводят к нарушению в апоптотической реакции и вероятно, поддерживают хроническое течение патологического процесса с нарастанием экзокринной недостаточности.

Изучен иммунологический профиль в зависимости от основных этиологических факторов ХП в стадии обострения. Анализ показателей иммунного статуса больных АХП и БХП выявил достоверное снижение ($P < 0,001$) комплементарной активности в обеих группах по сравнению с контрольной группой, наиболее выраженное при АХП ($P < 0,05$). Состояние клеточного звена иммунитета у больных АХП характеризовалось достоверным снижением уровня CD3 ($P < 0,001$), при БХП ($P < 0,01$) по сравнению с контрольной группой и более выраженным ($P < 0,05$) при АХП, уровня Т-хелперов (CD4) при АХП ($P < 0,001$) и БХП ($P < 0,01$) по сравнению с показателями в контрольной группе, уровня CD16 при АХП ($P < 0,01$) и БХП ($P < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, уровня CD95 в обеих группах больных ХП ($P < 0,001$) по сравнению с контрольной группой с достоверным различием между группами ($P < 0,05$). Отмечено повышение уровня Т-цитотоксических клеток (CD8) при АХП и БХП ($P < 0,001$) по сравнению с данными в контрольной группе, CD22 - при АХП ($P < 0,01$) и БХП ($P < 0,001$) по сравнению с контрольной группой, уровня HLA-DR при АХП и БХП ($P < 0,05$) по сравнению с группой контроля. Результаты исследований свидетельствуют о том, что дисфункция клеточного звена иммунитета более выражена при алкогольном варианте ХП.

Исследование гуморального звена иммунитета выявило достоверное повышение ($P < 0,001$) уровня ЦИК при АХП и этот показатель оказался выше, чем при БХП ($P < 0,05$). Отмечено достоверное ($p < 0,001$) повышение иммуноглобулинов всех трех классов - IgA, IgM, IgG при АХП и БХП по сравнению с контрольной группой. В то же время, различия уровней иммуноглобулинов между группами были недостоверны ($P > 0,05$).

Таким образом, при сравнении показателей иммунологического статуса у больных АХП и БХП были получены данные, свидетельствующие о нарушениях в системе иммунитета у больных в обеих группах. Достоверно более выраженные нарушения клеточного иммунитета и более выраженная супрессия неспецифической резистентности выявлены при АХП.

В пятой главе «**Молекулярно-генетические особенности клинического течения хронического панкреатита**» диссертации приводятся результаты исследований дисфункция гена цитокинового каскада, обуславливающая экспрессию различных ключевых медиаторов воспаления.

В обследованной выборке в целом отмечается преобладание частоты аллеля G и соответствующих ему генотипов. Наиболее высокой является частота гомозиготного генотипа G/G. Характерной особенностью распределения генотипов является отсутствие гомозигот по аллелю A во всех обследованных выборках. Как известно, в онтогенезе с возрастом происходит перераспределение носителей генотипов полиморфизма в популяции с элиминацией из нее носителей неблагоприятных генотипов и соответственного увеличения носителей других. Отсутствие гомозигот A/A (ассоциированный с высоким уровнем экс-

прессии гена), является характерным и может свидетельствовать о специфических онтогенетических эффектах разных генотипов.

В исследованных группах больных и контроля фактическое распределение дикого генотипа G/G незначительно снижено по сравнению с теоретическим (0,78/0,79 и 0,85/0,86, соответственно), а ожидаемое распределение гетерозиготного генотипа G/A недостоверно снижено (0,2/0,22 и 0,14/0,15, соответственно).

В следующем этапе работы оценивали состояние генного разнообразия полиморфизма rs1800629 гена TNF- α , путем вычисления индекса относительного отклонения (D) наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой. Были рассчитаны наблюдаемая гетерозиготность (H_{obs}), ожидаемая гетерозиготность (H_{exp}) и индекс отклонения H_{obs} от H_{exp} (D).

В исследованных группах фактические значения аллельного разнообразия варьировали $H_{obs}=0,15$ в контрольной группе и от $H_{obs}=0,12$ (подгруппа Б) до $H_{obs}=0,26$ (подгруппа А) среди пациентов ХП.

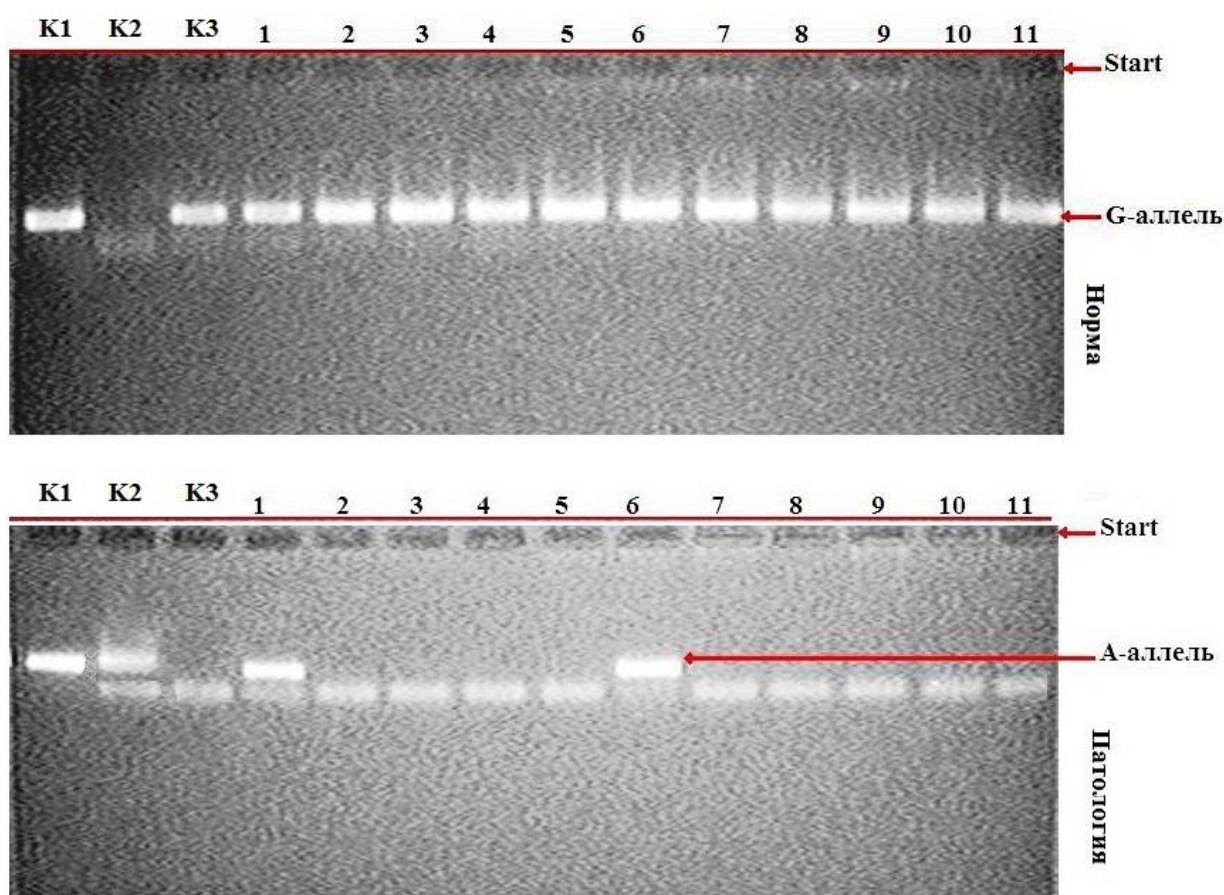


Рис.3. Электрофореграмма детекции полиморфизма G-308A гена фактора некроза опухоли TNF- α .

Примечание: **K1**- контроль Гетерозиготный генотип -G/A; **K2**-контроль Мутантный генотип- A/A; **K3**- контроль Дикий генотип -G/G;**1-11**. Исследуемые образцы, из которых: 3,4,5,7,8,9,10,11 – дикий генотипы (G/G); 1,6 – Гетерозиготный генотипы (G/A).

Ожидаемая частота аллельного разнообразия варьировали $H_{exp}=0,14$ в контрольной группе и от $H_{exp}=0,12$ (подгруппа Б) до $H_0=0,23$ (подгруппа А)

среди пациентов ХП. Рассчитанный уровень гетерозиготности в обеих группах очень низкий, а показатель индекса относительного отклонения D находится правее 0, то есть является положительным ($D > 0$). Выявленный факт свидетельствует о более высоких частотах фактических гетерозигот по отношению к ожидаемым гетерозиготам.

Таким образом, распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1800629 гена TNF- α , как в популяционной выборке, так и в группе больных ХП соответствует РХВ. Обе выборки характеризовались высокими значениями частот дикого G/G генотипа и относительно низким уровнем гетерозиготности и соответственно генетической изменчивости. Относительно низкая гетерозиготность $H_{\text{exp}} = 0,22$ и отсутствие мутантного генотипа A/A, вероятно, является следствием естественного отбора, т.е., генотипы содержащие мутантную аллель A возможно при определенных неблагоприятных условиях частично элиминируются.

При сравнительном анализе частот распределения генотипов и аллелей – rs1800629 гена TNF- α между общей группой больных с ХП и контрольной группой не было выявлено статистически значимых различий ($P > 0,05$).

Так, функционально неблагоприятный аллель A статистически незначимо преобладал у больных ХП по сравнению с контрольной группой (11,2% против 7,4%), а благоприятный аллель G, наоборот, чаще встречался в контрольной группе по сравнению с больным (92,6% против 88,8%).

Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития ХП при носительстве мутантного аллеля A полиморфизма rs1800629 гена TNF- α в 1,6 раза выше ($\chi^2 = 2,0$; $P = 0,1$; OR = 1,6; 95% CI 0,8334-3,001) по сравнению с носительством аллеля G.

Частота распределения генотипов G/G, A/G и A/A в основной группе больных также статистически не отличалась от контрольной группы. В основной группе больных частота этих генотипов составила 77,6%, 22,4% и 0,0%, тогда как в контрольной группе 85,2%, 14,8% и 0,0% соответственно. Сравнительный статистический анализ распределения частот неблагоприятного генотипа A/G полиморфизма rs1800629 гена TNF- α также не показал статистически достоверных различий в группе объединенной больных и контроля (22,4% и 14,8% соответственно; $\chi^2 = 2,2$; $P = 0,1$; OR = 1,7; 95% CI 0,848-3,271). Как видно, неблагоприятный гомозиготный генотип A/A ассоциирующий с высокой концентрацией цитокина не выявлен в обеих исследованных группах.

Однако, при сравнительном анализе частот встречаемости аллелей в зависимости от клинической стадии ХП, нами выявлена тенденция превалирования распространенности мутантного аллеля при отсутствии достоверных различий. Аллель A чаще встречался у пациентов с тяжелой у больных с тяжелой формой ХП по сравнению контроля (13,1% против 7,4%; $\chi^2 = 3,6$; $P = 0,06$; OR = 1,9; 95% CI 0,969-3,678). Преобладание числа носителей мутантного аллеля в этой исследованной подгруппе больных может свидетельствовать о существовании патогенетической связи между этим генетическим полиморфизмом и ХП.

Частота распределения генотипов G/G, A/G и A/A полиморфизма rs1800629 гена TNF- α в подгруппе больных с тяжелой формой ХП составила 73,8%, 26,8% и 0,0%, соответственно (в контрольной группе 85,2%, 14,8% и 0,0%). При статистическом анализе отмечено достоверное увеличение частоты генотипа A/G у больных (26,8%) по сравнению с контрольной группой (14,8%). Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития тяжелой формы ХП при наличии данного генотипа значимо увеличивается более чем в 2 раза ($\chi^2=4,0$; $P=0,04$; OR=2,1; 95% CI 1,007-4,154). Кроме этого, выявлен значительный протективный эффект гомозиготного G/G генотипа в отношении развития ХП ($\chi^2=4,0$; $P=0,04$; OR=0,5; 95% CI 0,2408-0,9927).

Частота встречаемости аллелей А и G полиморфизма rs1800629 гена TNF- α в исследованной подгруппе Б составила: 93,7% и 6,2%. При этом частота встречаемости мутантного аллеля “G” в данной подгруппе статистически не отличалась по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=0,1$; $P=0,7$; OR=0,8; 95% CI 0,2709, 2,576). Распределение частот генотипов данного полиморфного варианта также не выявило достоверные отличия между основной группой и группой сравнения в общей выборке ($P>0,05$). Подобная неоднозначность данных относительно роли rs1800629 гена TNF- α в детерминации предрасположенности к ХП и его клиническому течению, может быть свидетельством того, что данный ген выступает в роли ключевого гена-регулятора, фенотипический эффект которого в отношении патогенеза ХП выражен незначительно.

Таблица 3

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1800629 гена TNF- α в группах пациентов и контроля

Группа		Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа n=116)	206	88.8	26	11.2	90	77.6	26	22.4	-	0
A	Подгруппа А n= 84	146	86.9	22	13.1	62	73.8	22	26.2	-	0
Б	Подгруппа Б n=32	60	93.7	4	6.2	28	87.5	4	12.5	-	0
2	Контроль (n= 115)	213	92.6	17	7.4	98	85.2	17	14.8	-	0

Не было обнаружено отличий и в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1800629 гена TNF- α в сравниваемых А и Б подгруппах ($P>0,05$). Однако отмечена тенденция к увеличению частоты носительства «мутантных» аллелей и генотипов данного полиморфизма в подгруппе А, т.е., различия между этими оказались близкими к уровню статистической значимости ($\chi^2=2,1$; $P=0,1$; OR=2,3; 95% CI 0,7472, 6,837 и $\chi^2=2,5$; $P=0,1$; OR=2,5; 95% CI 0,78-7,884). Подобная тенденция, в целом подтверждает гипотезу в

пользу влияния функционально неблагоприятных аллельных и генотипических вариантов данного гена на формирование и прогрессирование ХП.

Таким образом, полученные нами результаты позволяют предположить, что аллель А и гетерозиготный генотип G/A полиморфизма rs1800629 являются значимыми предикторами повышенного риска развития ХП в Узбекистане ($P < 0.05$) и является прогностическим фактором тяжелого течения заболевания. Следовательно, гомозиготный генотип G/G является достоверным протективным маркером в отношении развития и тяжести течения данного заболевания ($\chi^2=4,0$; $P=0,04$; $OR=0,5$; 95% CI 0,2408-0,9927).

Таким образом, нами выявлена значимая ассоциация гетерозиготного генотипа G/A полиморфизма rs1800629 гена TNF- α с риском развития тяжелой формы ХП ($\chi^2=4,0$; $P=0,04$; $OR=2,1$; 95% CI 1,007-4,154). Полученные результаты раскрывают некоторые аспекты молекулярной генетики ХП и свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения полиморфизма генов, вовлеченных в патогенез заболевания. Накопление знаний о генетических природах ХП, изучение вкладов конкретных сочетаний аллелей в подверженность к болезни, окажет неоценимую помощь в разработке новых методов диагностики и прогнозирования, в создании комплексной лечебно-профилактической программы с учетом генетических характеристик.

Отсутствие влияния неблагоприятного генотипа G/A полиморфизма rs1800629 гена TNF- α на риск развития легкой формы ХП предполагает в дальнейшем проведение исследований по анализу взаимодействия нескольких генов (генные сети), продукты которых контролируют общие метаболические пути цитокинов. Во взаимодействии с другими генами цитокинов или хемокинов влияние гена TNF- α на формирование и прогрессирование ХП может быть более существенным вследствие их аддитивного взаимодействия.

В шестой главе «**Влияние иммунотерапии на динамику иммунологических показателей у больных хроническим панкреатитом**» диссертации проведенные нами исследования показали, что в целом у больных с хроническим панкреатитом наблюдается иммунная недостаточность, обусловленная нарушением в работе системы иммунитета и цитокинового статуса, необходимость использования в процессе лечения иммуномодулирующих препаратов. Критериями эффективности проводимой терапии, являлись прекращение или уменьшение болевого и диспептического синдромов, увеличение массы тела, а также нормализация показателей неспецифического, гуморального и клеточного иммунитета.

В процессе лечения у больных первой группы (традиционное лечение) боли в животе и симптомы диспепсии купировались на 7-й день лечения. Во второй группе больных (комплексное лечение) болевой и диспептический синдром исчезали к 5-му дню. Увеличение массы тела в первой группе наблюдалось у 15(30%), во второй - у 12(34,3%) человек. В первой группе больных отличный эффект (полное купирование болевого и диспептического синдромов) получен у 26 (52%), хороший (сохранение болезненности в верхней половине живота при пальпации) - у 11 (22%) и положительный (периодическое возникновение болей, диспептический синдром купировался не полностью) -

у 13 (26%) человек. Во второй группе отличный эффект наблюдался у 21 (60%), хороший - у 11 (31,4%) и положительный у 3 (8,6%) больных хроническим панкреатитом.

В группе больных, получивших традиционную терапию отмечалось достоверное увеличение количества Т-лимфоцитов ($P < 0,01$), комплементарной активности ($P < 0,05$); снижение относительного количества лимфоцитов ($p < 0,001$), IgA ($P < 0,05$), а также уровня провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, TNF- α , INF- γ ($P < 0,001$).

Значимо снизился и приблизился к норме уровень провоспалительных цитокинов: IL-1 β (с $804,4 \pm 32,49$ до $462,97 \pm 33,94$ пг/мл, $P < 0,001$); IL-6 (с $294,6 \pm 16,84$ до $201,2 \pm 10,64$ пг/мл, $P < 0,001$); TNF- α (с $544,08 \pm 32,98$ до $305,28 \pm 8,54$ пг/мл, $P < 0,001$); IFN- γ (с $202,42 \pm 7,46$ до $121,68 \pm 6,15$ пг/мл, $P < 0,001$).

По нашим данным, при комплексном лечении (вторая группа) по сравнению с традиционной терапией (первая группа) достоверно ниже оказались: уровни IL-1 ($462,97 \pm 33,94$ пг/мл во второй группе против $691,62 \pm 22,77$ пг/мл первой группы, $P < 0,001$); TNF- α ($305,28 \pm 8,54$ пг/мл против $366,17 \pm 32,38$ пг/мл в первой группе, $P < 0,05$).

Проведение терапии с включением препарата Эрбисол у больных ХП приводило к постепенному увеличению относительного количества Т-хелперов CD4 и CD3 и к концу срока наблюдения превысило исходные показатели соответственно на 7,5 % и 7,8 %. Наряду с этим происходило снижение в сторону нормализации количества цитотоксических Т-лимфоцитов CD8. В результате терапии с включением препарата Эрбисол наблюдалось постепенное иммунорегуляторного индекса CD4/CD8.

У больных ХП уже после 1-го курса лечения препаратом Эрбисол отмечалось повышение относительного количества субпопуляции клеток с фенотипом CD16 (Т-киллеры), основной функцией которых является осуществление противовоспалительной защиты путем лизиса инфицированных вирусом клеток. Достоверное увеличение количества этих клеток по сравнению с показателями группы контроля и данными до лечения выявлено после 2-го курса проведенной терапии.

Нами было отмечено, что у больных ХП, которые получали только традиционное лечение в течение двух курсов, существенных изменений фенотипического профиля иммунокомпетентных клеток периферической крови CD3, CD4 не выявлено. По-прежнему высоким относительно показателя группы доноров оставался уровень CD8-лимфоцитов, а исходно повышенный уровень NK-клеток CD16 продолжал увеличиваться как после 1-го, так и после 2-го курса лечения, что является характерным для хронического течения воспалительного процесса; количество клеток с антигенами HLA-DR на протяжении всего периода наблюдения практически не менялось и оставалось на высоком уровне, а количество активных В-лимфоцитов после 1-го курса даже повысилось.

Проведенные исследования позволяют заключить, что препарат Эрбисол обладает выраженным иммуномодулирующим действием и воздействует на специфические Т-хелперы, Т-супрессоры, Т-киллеры и неспецифические N-

киллеры звенья иммунной системы. При этом его действие в большей степени направлено на нормализацию параметров иммунного статуса и проявляется при отклонениях от нормы.

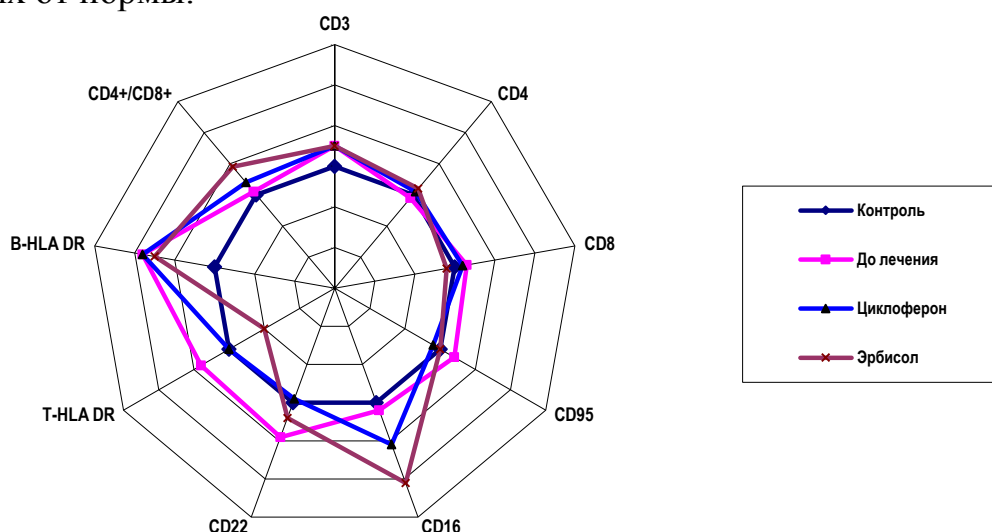


Рис. 4. Характеристика субпопуляций лимфоцитов у больных ХП в динамике лечения препаратами Циклоферон и Эрбисол

Следует отметить, что применение препарата Эрбисол при длительной терапии больных ХП не вызывало угнетения клеточного иммунитета, что часто наблюдается при интерферонотерапии. Таким образом, анализ субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток у больных ХП позволил установить положительное влияние препарата Эрбисол в динамике длительного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В республике у взрослого населения наблюдалась тенденция к повышению уровня заболеваемости поджелудочной железой достаточно стабильно, в течение 5 лет (2011- 2015 гг.), от 88,7 до 111,3 случаев на 100000 населения. Заболеваемость у подростков в динамике отмечается неравномерное, но достаточно стабильное повышение уровня этих показателей с 2011 по 2015 гг., со значительным повышением в 2015 г., от 25,8 до 68,7 случаев на 100000 населения.

2. Важным является определение трипсиногена-2 в моче и фекальной эластазы-1, что позволяют прогнозировать ХП на ранних стадиях болезни. Предложенный экспресс тест - определение трипсиногена-2 в моче, даёт точный результат за короткое время, неинвазивен и не требует дополнительного лабораторного оборудования. Определение количества фекальной эластазы-1 даёт возможность судить о экскреторной недостаточности ПЖ, что является важным для дальнейшей тактики ведения больных ХП.

3. Алкогольный ХП поражает мужчин в возрасте 38-42 года и протекает с диспептическим и болевым синдромом, снижением эластазы в кале и повышением липазы в крови, повышением кальция крови, со значительными структурными изменениями и с кальцифицирующей формой ХП. Билиарный

ХП чаще поражает женщин старшего возраста, с длительным анамнезом, протекает с диареей, умеренно выраженным болевым синдромом, эластаза в кале умеренно снижена, уровень кальция в норме, уровень липазы в крови существенно ниже, чем при АХП, билирубин повышен, альбумин в норме, структурные изменения в органе умеренные, морфологически в органе регистрируются обструктивные изменения и воспалительные процессы.

4. Сывороточные значения про- и противовоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α и IFN- γ при ХП значительно повышены при осложнённом течении, чем при ХП, протекающий без осложнений. Причем, провоспалительные цитокины преобладали над содержанием противовоспалительных цитокинов. Наблюдается выраженное увеличение продукции цитокинов, особенно провоспалительных IL-2R, IL-6, TNF- α у больных ХП с переходом в панкреаканциному.

5. Для больных ХП характерен выраженный дисбаланс в Т- и В-лимфоцитарном клеточном звене иммунитета, свидетельствующий об истощении Т-клеточного лимфоцитарного иммунитета. Содержание HLA-DR - клеток увеличено, угнетена популяция естественных киллеров CD16 что является неблагоприятным признаком с возможностью развития у больных ХП аутоиммунной агрессии. Исследования показали, что дисфункция клеточного звена иммунитета более выражена при алкогольном варианте ХП. По мере прогрессирования ХП наблюдается усугубление клеточного иммунодефицита, что выражается в снижении CD3-лимфоцитов, CD4-хелперов, активации CD8-цитотоксических лимфоцитов, CD16, а также увеличение концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgG, М и А.

6. Определена патогенетически значимая взаимосвязь полиморфизма гена ключевого цитокина TNF- α при ХП и его роль в развитии осложнений. Выявлена значимая ассоциация гетерозиготного генотипа G/A полиморфизма rs1800629 гена TNF- α с риском развития тяжелой формы ХП ($\chi^2=4.0$; P=0.04; OR=2.1; 95% CI 1.007- 4.154). Во взаимодействии с другими генами цитокинов влияние гена TNF- α на формирование и прогрессирование ХП может быть более существенным вследствие их аддитивного взаимодействия.

7. Обоснована целесообразность применения Эрбисола - препаратов с иммуномодулирующим действием, которые способствуют снижению активности воспалительного процесса в поджелудочной железе через нормализацию иммунных нарушений при ХП.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF THE SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.Tib.50.01 AT REPUBLICAN SCIENCES
CENTER OF IMMUNOLOGY AND TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

SHAMSUTDINOVA MAKSUDA ILYASOVNA

**CLINICAL FEATURES OF CHRONIC PANCREATITIS DEPENDING ON
CYTOKINE PROFILE AND THEIR
IMMUNOCORRECTION**

14.00.36 - Allergy and Immunology

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT - 2017

The subject doctoral dissertation is registered in the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for № B2017.1.DSc/Tib132

The doctoral thesis carried out at the Tashkent Medical Academy.

Abstract of the thesis in three languages (Uzbek, Russian and English) is available on the web page of the Scientific Council (www.immunology.uz) and information-educational portal "ZiyoNet" (www.ziyo-net.uz)

Scientific consultant:	Zokirhodzhaev Sherzod Yahyaevich Doctor of Medical science, professor
Official opponents:	Ismailova Adolat Abdurahmanovna Doctor of Medical science Aralov Nematilla Ravshanovich Doctor of Medical science, assistant professor Abdullaev Ravshanbek Babajonovich Doctor of Medical science, professor
Lead organization:	Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Russian Federation)

Protection will be held " _____ " _____ 2017 at _____ o'clock at the meeting of the Scientific council DSc.27.06.2017.Tib.50.01 at the Republican Scientific Center of Immunology and the Tashkent Medical Academy (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y.Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru)

With doctoral dissertation is available at the Information Resource at the Republican Scientific Center of Immunology (registered for the number) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y.Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233 ± 08-55)

Abstract of the thesis sent out on " _____ " _____ 2017 y.
(Mailing report number ___ on " _____ " _____ 2017 y).

T. W. Aripova

Chairman of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

Z. S. Kamalov

Scientific secretary of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

A. A. Ismailova

Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The urgency and relevance of the dissertation topic. In the past decades, according to WHO, the number of people with pancreatitis has doubled, and the average age of patients has decreased from 50 to 38 years. Throughout the world there has been a steady trend towards an increase in the number of diseases of the gastrointestinal tract.

The aim of the research work is to study the immunogenetic mechanisms of the formation of various clinical forms of HP and to justify their role in optimizing early diagnosis and treatment.

The tasks of the research: to conduct studies of patients with CP to study the role of cytokines in the clinical course of various forms of CP; to study the levels of proinflammatory, antiinflammatory and growth cytokines and to establish their role in the immunopathogenesis of the formation of clinical forms of CP; identify clinical and immunological indicators that can serve as criteria for predicting and early diagnosis of CP; determining the role of the cytokine profile for differential diagnosis of alcoholic and biliary CP; to study the relationship between clinical-biochemical, immunogenetic variants of polymorphism in CP; to reveal in patients with CP predictors of pancreatic carcinoma on the basis of imunic and molecular genetic indicators; the choice of optimal immunocorrective therapy, as well as the definition of criteria for efficacy in CP.

The object of the research work were 245 patients with CP: 125 of them were hospitalized in one TMA clinic and treated out patiently in 2011-2015, 120 patients (105 with CP, 15 with pancreatic carcinoma) were observed in dynamics at the clinic of the Medical University Freiburg, Germany, in connection with the receipt of a grant from the German DAAD Foundation.

Scientific novelty of the research work is as follows: for the first time, a comprehensive study of patients with CP in Uzbekistan was conducted and marked dysfunction of immunogenetic mechanisms for the formation and development of disorders leading to or contributing to the risk of the disease; correlations of key cytokines with a number of clinical laboratory syndromes and indices of the immune system in alcoholic and biliary CP; the use of cytokine profile indices for differential diagnosis of severity and clinical forms of CP has been proposed; established dysfunction of the cytokine cascade gene, which causes the expression of various key mediators of inflammation and contributes to destructive inflammatory changes in the pancreas; pathogenetically significant interrelationships of genetic variants of polymorphism with clinical laboratory indicators in CP and their role in the development of complications are determined; the use of cytokine status indicators as a prognostication of the severe course of chronic pancreatitis and its complications is pathogenetically substantiated; a new direction in the treatment of pancreatitis has been developed - a combined approach to the complex of therapeutic measures in CP.

The outline of the thesis. On basis of the research conducted on the theme of the doctoral dissertation "Clinical features of chronic pancreatitis depending on cytokine profile and their immunocorrection" provided the following conclusions:

New criteria for early diagnosis, detection of trypsinogen-2 in urine and elastase-1 in feces, allowing to make corrections in the tactics of conducting and treating patients in advance, as well as predicting severe course of CP and the use of cytokine profile indices - TNF- α , IL-2R, IL-6 for differential diagnosis of severity and clinical forms of CP, and also as a prognosis for the transition of chronic pancreatitis to pancreatic carcinoma. The use of immune status indicators to determine the effectiveness of immunocorrective therapy is suggested. The use of immunomodulatory therapy in patients with chronic pancreatitis in a complex to basic treatment for alcoholic and biliary CP, pathogenetically justified, leading to an improvement in the immune parameters of the blood, reduces the severity of side effects, modulates the immune response and forms an immunological tolerance, thereby increasing the effectiveness of the main treatment.

The scientific significance of the results of the work lies in the study of immunopathogenetic mechanisms of the formation and development of immune disorders in CP with the determination of cytokine profile for differential diagnosis of severity and clinical forms of CP, correlations of key cytokines with a number of clinical laboratory syndromes and indices of the immune system for CP. The informative value and diagnostic significance of biochemical and immunological indices for differential diagnosis of clinical forms of CP have been established. The pathogenetically significant role of cytokine cascade gene dysfunction is determined, which causes the expression of various key inflammatory mediators and promotes destructive inflammatory changes in the pancreas. The use of indices of both the cytokine status and gene polymorphism as a prognosis for the transition of chronic pancreatitis to pancreatic cancer is pathogenetically substantiated. The inclusion in the complex of therapeutic measures of immunocorrective therapy in CP is substantiated.

ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Shamsutdinova M.I., Timme R., Zakirkhodjaev Sh.Y. Role of cytokines in chronic pancreatitis // European science review. - Austria, Vienna. 2015. - №11-12, - С.193-195. (14.00.00; № 19)
2. Zakirkhodjaev Sh.Y. Shamsutdinova M.I., Kamalov Z. S. Features the production of cytokines in chronic pancreatitis and pancreatic cancer // European science review. - Austria, Vienna. 2015. - №11-12, - С.84-86. (14.00.00; № 19)
3. Shamsutdinova M.I., Timme R., Zakirkhodjaev Sh.Y., Sadriddinova G. Cytokines in chronic pancreatitis and Pancreatic Cancer // International Archives of Bio-Medical and Clinical Research. Indian, -Jan-Mar, 2016. -Vol.2.-Issue1. -С. 9-13. (Index Copernicus 2.86)
4. Шамсутдинова М.И., Закирходжаев Ш. Я. Современные аспекты иммунодиагностики хронических панкреатитов // Журнал Теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2014. -Том.1. -№3. - С.130-133. (14.00.00; № 3)
5. Шамсутдинова М.И., Закирходжаев Ш.Я., Таджиева З.М. Иммунокорригирующая терапия хронических панкреатитов // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2014. -Том.1. -№3. - С.56-59. (14.00.00; №3)
6. Шамсутдинова М.И., Тимме Р., Закирходжаев Ш.Я., Садриддинова Г.Б. Корреляция активности иммунных клеток в зависимости от течения хронического панкреатита // Журнал Теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2015. - №4. - С.136-139. (14.00.00; № 3)
7. Шамсутдинова М.И. Влияние полиморфизма гена цитокина TNF- α в клиническом течении хронических панкреатитов // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2016. -№6. -С.493-500. (14.00.00; №15)
8. Shamsutdinova M.I., Zakirkhodjaev Sh.Y., Timme R. Cytokine system in chronic pancreatitis // Вестник Ташкентской медицинской академии. Ташкент, 2015. - №3, -С.101-103. (14.00.00; № 13)
9. Шамсутдинова М.И., Закирходжаев Ш.Я., Камалов З.С., Киреев В.В. Особенности состояния цитокинового профиля у больных с различными клиническими формами хронического панкреатита // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. Москва, 2016. -№5. -Том 20. -С.1-8. (14.00.00; № 146)
10. Shamsutdinova M., Timme R. Genetic risk of chronic pancreatitis // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2016. -№6. -С.483-490. (14.00.00; № 15)
11. Shamsutdinova M.I., Zakirkhodjaev Sh.Y., Timme R. Modern treatment of patients with chronic pancreatitis // Вестник Ташкентской медицинской академии. Ташкент, 2015. -№2. -С.36-41. (14.00.00; № 13)
12. Шамсутдинова М.И. Рабепразол в лечении хронического панкреатита // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2016. -№6. -С.490-492. (14.00.00; № 15)

13. Шамсутдинова М.И. Влияние иммунотерапии на динамику иммуноцитокинной системы у больных хроническим панкреатитом // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2016. -№.6. -С.500-503.(14.00.00; № 15)

II бўлим (II часть; II part)

14. Шамсутдинова М.И. Нарушение микроциркуляции внутренних органов при экспериментальном остром панкреатите и сахарном диабете// «Актуальные вопросы медицины»: Материалы 1 итоговой научно-практической конференции.Ташкент. -1993. -С. 39-40.
15. Шамсутдинова М.И. Нарушение реологических свойств крови при остром экспериментальном панкреатите// «Актуальные вопросы медицины»: Материалы 1 итоговой научно-практической конференции». Ташкент, 1993. -С. 41-42.
16. Шамсутдинова М.И. Биомикроскопическое изучение микроциркуляторной системы поджелудочной системы при остром экспериментальном панкреатите// «Патобиохимические и иммунологические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта». Ташкент, 1993. -С.80-83.
17. Каримов Х.Я., Ахмедов К.Х., Шамсутдинова М.И. Связь уровня молекул средней массы с состоянием печени при внепеченочном холестазае // Патология.Ташкент,2008. - №3. -С.15-17.
18. Шамсутдинова М.И., Закирходжаев Ш.Я. Клинические особенности течения и ранняя диагностика хронических панкреатитов у детей// Хоразм Маъмур академияси ахборотномаси. Хива, 2014. -1(30). -С.44-50.
19. Zakirkhodjaev Sh.Y. Shamsutdinova M.I. The cytokine profile in the mechanisms of exacerbation and chronic course of the chronic pancreatitis// Surgery. Vaku, 2015. -№4(44). -С.10-14.
20. Шамсутдинова М.И., Таджиева З.М., Муинжанов Б.Т. Роль наследственного фактора в учениях Авиценны при хроническом панкреатите// Ибн Сино мероси ва замонавий тиббиёт тараққиёти: Илмий - амалий семинар. Термез, 2015. -С.108-110.
21. Шамсутдинова М.И. Сурункали панкреатит профилактикасида соғлом овқатланиш ва диетотерапия асослари// Соғлом овқатланиш – соғлом ва баркамол авлод пойдевори: Республика илмий-назарий конференция. Қарши, 2016. -С.25-30.
22. Шамсутдинова М.И. Экспериментал ўткир панкреатитда жигар микроциркуляцияси ва сингдириш-айириш функциясининг холати// IV Евроосиё халқаро гастроэнтерология Конгресси материаллари. Ташкент, 2000. -С.161-162.
23. Шамсутдинова М.И. Особенности клинического течения хронических панкреатитов у пожилых// Материалы конференции УМС Мз РУз. Ташкент, 2002. -С.41.
24. Шамсутдинова М.И. Сравнительные данные распространенности заболеваний поджелудочной железы у населения республики Узбекистан за 5 лет (1997-2001) // «Актуальные вопросы современной медицины», Материалы научно-практической конференции. Патогенез, диагностика, лечение.Ташкент, 2002. -С.25.

25. Шамсутдинова М.И. Деонтологические подходы к гастроэнтерологическим больным // «Современные аспекты медицинской деонтологии» Материалы научно-практической конференции. Ташкент, 2003. -С.32.
26. Шамсутдинова М.И., Бабаджанова Ш.А., Мусаева Н.Б. Патология системы пищеварения у лиц, подвергшихся воздействию малодозного облучения // «Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний кроветворной системы»: Материалы научно-практической конференции. Ташкент, 2006. -С.68.
27. Шамсутдинова М.И. Эффективность применения Венофера в коррекции железодефицитной анемии у больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ. // «Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний кроветворной системы»: Материалы научно-практической конференции. Ташкент, 2008. -С.69.
28. Шамсутдинова М.И., Закирходжаев Ш.Я. Применения пробиотиков в коррекции внешнесекреторной недостаточности ПЖ при хроническом панкреатите // «Буюк аллома Ибн Сино таълимоти ва замонавий тиббиёт»: VI Ибн Сино ўқишлари илмий амалий анжуман тезислари. Бухоро, 2010. -С.83.
29. Шамсутдинова М.И., Закирходжаев Ш.Я., Гаффаров М.А. Эффективность «Бифилаксиммуно» в коррекции дисбиоза кишечника при хроническом панкреатите // «Актуальные проблемы панкреатологии»: Материалы республиканской научной конференции. Бухоро, 2011. -С.29-30.
30. Шамсутдинова М.И., Закирходжаев Ш.Я., Гаффаров М.А. Цитокиновый статус при хроническом панкреатите билиарной и алкогольной этиологии //«Актуальные проблемы панкреатологии»: Материалы республиканской научной конференции. Бухоро, 2011. -С.31-32.
31. Шамсутдинова М.И., Закирходжаев Ш.Я. The probiotics in correcting intracavitary intestinal environment in chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency // XIII International Euroasian Congress of Surgery and Gastroenterology. Baku, 2013. -С.183.
32. Шамсутдинова М.И. Роль цитокинов при хроническом панкреатите// “Буюк аллома ибн Сино таълимоти ва замонавий тиббиёт”: VII ибн Сино ўқишлари илмий амалий анжуман. Бухоро, 2013. -С.156 б.
33. Шамсутдинова М.И. Внедрение эффективных методов в раннюю диагностику хронического панкреатита // Журнал «Вестник экстренной медицины»: Материалы II Республиканской научно-практической конференции. Тошкент, 2013. -С.248.
34. Шамсутдинова М.И. Садриддинова Г.Б., Нарзиев Н. Здоровое питание в профилактике хронических панкреатитов и основы его диетотерапии // «Соғлом овқатланиш ва унинг биологик, тиббий, экологик муаммолари»: Республика илмий-назарий конференция. Қарши, 2016. -С.66-69.
35. Shamsutdinova M. Influence of cytokine gene polymorphism of TNF- α on the clinical course of chronic pancreatitis // XXVIII international scientific and practical conference «European research: Innovation in science, education and technology». London. United Kingdom, 2017.-№5 (28). -С.69-72.
36. Шамсутдинова М.И. Цитокиновый спектр при хроническом панкреатите // акад. М.А. Топчибашев номидаги «Хирургия илмий маркази»: Материалы международной научно-практической конференции. Азербайджан, 2014.-С.45-50.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» тахририятида тахрирдан
ўтказилди