

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

Хизмат доирасида фойдаланиш учун _____ - сон

АБДУЛАХАТОВ БАХОДИР ШАРИФЖОНОВИЧ

**ҲАРБИЙ ХИЗМАТГА ЧАҚИРИЛУВЧИЛАРДА
ТРОМБОЦИТОПАТИЯНИНГ КЛИНИК - ГЕМАТОЛОГИК
ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.29 - Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ - 2021

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
по медицинским наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD) on Medical
Science**

Абдулахатов Баходир Шарифжонович

Ҳарбий хизматга чақирилувчиларда тромбоцитопатиянинг
клиник-гематологик ва молекуляр-генетик хусусиятлари..... 3

Абдулахатов Баходир Шарифжонович

Клинико-гематологические и молекулярно-генетические
особенности у призывников с тромбоцитопатиями..... 21

Abdulakhatov Bakhodir Sharifzhanovich

Clinical-hematological and molecular-genetic characteristics
in addicts with thrombocytopathies..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

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

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

Хизмат доирасида фойдаланиш учун_____ - сон

АБДУЛАХАТОВ БАХОДИР ШАРИФЖОНОВИЧ

**ҲАРБИЙ ХИЗМАТГА ЧАҚИРИЛУВЧИЛАРДА
ТРОМБОЦИТОПАТИЯНИНГ КЛИНИК - ГЕМАТОЛОГИК
ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.29 - Гематология ва трансфузиология

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

ТОШКЕНТ - 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.2.PhD/Tib694 рақам билан рўйхатга олинган

Диссертация Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Каримов Хамид Якубович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Солиев Қодиржон Каримович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Гильдиева Маргаритта Собировна
биология фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2021 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (99871) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ кунлари тарқатилди.
(2021 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Ш.А. Бабажанова

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

КИРИШ (докторлик (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда ёш авлоднинг саломатлик ҳолатини «...яхшилаш, ўсмирлар ва ҳарбий хизматга чақирилувчи ёшларга кўрсатилаётган тиббий хизматни янада такомиллаштириш ва ривожлантириш, мамлакатнинг муҳофаа қобилияти, хавфсизлиги, сафарбарлик ва меҳнат ресурслари ҳамда иқтисодий имкониятларини таъминлаш давлат дастурининг устувор йуналишларидан бири ҳисобланади. Сўнги йилларда чақирув ёшидагилар орасида касалланишни ортиши алоҳида хавотирли ҳолат ҳисобланади, чунки бу ҳарбий хизматга яроқсиз ёшлар сонини ортишига олиб келади...»¹. Қатор олимларнинг олиб борган тадқиқотларидан таъкидлаш лозимки «...тромбоцитларнинг функционал хусусиятларини бузилиши билан боғлиқ бўлган геморрагик диатез (ГД) ҳолатлари 5-10% аҳоли орасида аниқланади...»². Яширин кечадиган ва кам симптомсиз геморрагик диатезларни ўз вақтида, эрта ташхислаш ирсий ва орттирилган гемостаз нуқсонлар натижасида юзага келадиган кўп қон кетиш асоратларини олдини олишга имкон яратади. Лекин, аҳоли орасида тромбоцитопатияларни аниқлаш амбулатор-поликлиника текширув хизматини ташкиллаштириш ва клиник-лаборатор ташхислаш даражасига боғлиқ бўлган муаммолар дуёнинг барча тиббиёт муассасаларида ҳам ҳозирги кунга қадар долзарб ҳисобланади.

Жаҳонда ҳарбий хизматга чақирилувчиларда тромбоцитопатиянинг клиник-гематологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини баҳолашга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ҳарбий хизматга чақирилувчиларда геморрагик диатезнинг асосий турлари доирасида тромбоцитопатияни учраш даражасини ҳамда тромбоцитопатия билан касалланганларда клиник кечишининг ўзига хослиги, геморрагик синдромни юзага келтирувчи хавф омилларини асослашдан иборат. Чақирув ёшидаги шахсларни бирламчи тиббий текширишдан ўтказиш босқичида геморрагик касалликларни юқори хавфи бўлган гуруҳларини танлаб олиш жараёнини ҳамда чақирилувчиларда тромбоцитопатияни молекуляр-генетик полиморфизмнинг ўзига хосликларини асослашдан иборат. Гемостазни ва тромбоцитларнинг маълум оқсил генларида молекуляр-генетик полиморфизмининг ҳамда геморрагик диатезнинг эрта ташхислаш алгоритминини ишлаб чиқиш орқали чақирувчиларни хизматга яроқлилиқ даражасини оширишга имкон яратиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мос ҳолда турли хил соматик касалликларни ташхислаш, даволаш ва профилактика тизимини такомиллаштиришга қаратилган қатор вазифалар юклатилган «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини

¹2018 йил 25 декабридаги ПҚ-4076-сон «Ўзбекистон Республикаси Қуролли Кучларида тинчлик ва уруш даврида тиббий кўриқдан ўтказиш тўғрисида» ги Қарор

² Жарков П.А., Дёмина И.А., Пантелеев М.А. Использование метода функциональной активности тромбоцитов для диагностики тромбоцитопатий у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(2): 40–46.

ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмат ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаган ҳолда касалликларни профилактика қилиш...»³ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар ҳарбий хизматга чақирилувчиларда тромбоцитопатиянинг клиник-гематологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини ташхислаш, замонавий тиббий хизмат кўрсатишни янги босқичга кўтариш, унда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали чақирилувчиларнинг касалланиш даражаси натижасида юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2017 йил 16 мартдаги ПФ-4885-сонли «Шошилиш тиббий ёрдамни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 25 декабрдаги ПҚ-4076-сон «Ўзбекистон Республикаси Куролли Кучларида тинчлик ва уруш даврида тиббий кўриқдан ўтказиш тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги 20 йилда анкета-сўровнома асосида қон кетиш жадаллигини баҳолашнинг турли усуллари ишлаб чиқилди ва амалиётга жорий этилди (П.А. Жарков, И.А. Дёмина, М.А. Пантелеев, 2016). Ҳозирги кунда тромбоцитопатияли беморларда геморрагик белгиларни баҳолашни энг кўп ўрганилган ва нисбатан валидирланган тизими бўлиб Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ) сўровномаси ҳисобланади (Biss TT, Blanchette VS, Clark DS, Wakefield CD, James PD, Rand ML., 2010; Marcus PD, NireKG, Grooms L, Klima J, O'Brien SH., 2011). Бироқ PBQ да қон ивиши бузилишини асосий мезонларидан бири бўлиб ҳисобланган тизимли геморрагик белгиларга урғу берилмаган ва у ҳалигача бизнинг мамлакатимизда бу борадаги ишларни олиб бориш учун мослаштирилмаган. Биринчи навбатда, бу 2003 йилдаги нафақат барча генларнинг идентификациясига, балки аксарият катта миқдордаги

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони

оксилларнинг молекуляр табиатини аниқлашга олиб келувчи «Инсон геноми» лойиҳасини якунланиши билан боғлиқдир (Э.В. Земцовский, В.Н. Горбунова, 2018; V.A. McKusick, 2019). Тромбоцитопатиянинг этиопатогенезини ўрганишга қаратилган мавжуд бўлган илмий тадқиқотларда аниқландики, унинг ривожланишига олиб келувчи энг кўп учрайдиган омил бўлиб, яллиғланиш жараёнлари ҳисобланади. Айнан касалликни бошланиши кўпинча бактериял ва вирусли инфекцияларни бошдан ўтказилиши билан ассоциацияланади (Д. Грин, К.А. Ладлен, 2014).

Ўзбекистонда қон тизими ва гематологик касалликларининг ташхислаш ва даволаш соҳасида қатор ишлар олиб борилмоқда (Х.Я. Каримов, 2010, 2015, 2020; Қ.Т. Бобоев, 2018, 2020; Ш.А. Бабаджонова, 2017, 2020), бироқ, ҳарбий хизматга чақирилувчиларда тромбоцитопатиянинг клиник-гематологик ва молекуляр-генетик хусусиятлари ўрганилмаган.

Юқоридагилар билан бирга шуни таъкидлаш лозимки, ушбу яллиғланиш жараёнини қўллаб қувватловчи медиаторлар, шунингдек, пасайтирувчи медиаторлар томонидан бошқарилади. Бунда шу нарса исботланганки, яллиғланиш ривожланишида етакчи ўринни хавфли ўсма некрози омили (TNF- α) ва интерлейкинлар (IL4, IL6) каби яллиғланиш олди цитокинлари рол ўйнайди. Бироқ ҳалигача тромбоцитопатияли беморларда яллиғланиш жараёнларини ривожланишига мойил бўлган умумий ген-детерминантлар аниқланмаган. Ушбу тадқиқот иши мазкур муаммолар ҳалқасини ечишга қаратилган. Бундай ёндашиш яъни, Ўзбекистонда тромбоцитопатия ва яллиғланиш жараёнлари этиопатогенезида цитокин генларини ўрганиш биринчи марта ўтказилди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг (РИГИАТМ) илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Ҳарбий хизматга чақирилувчиларда 2015-2017 йилларда геморрагик диатезларни тузилмаси, тарқалиши, патогенетик кечишининг ўзига хосликлари ва ташхислаш ҳамда олдини олишни оптималлаштириш» мавзуси (2014-2018 йй) доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади Республикадаги чақирув ёшидагиларда тромбоцитопатияни башоратлаш, олдини олиш ва ташхислаш мезонларини такомиллаштиришга қаратилган таклиф ва тавсиялардан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

18-27 ёшли ҳарбий хизматга чақирилувчиларда геморрагик диатезнинг асосий турлари доирасида тромбоцитопатияни учраш сонини аниқлаш;

чақирилувчиларда тромбоцитопатияни клиник кечишининг ўзига хосликларини ўрганиш ва геморрагик синдромни юзага келтирувчи хавф омилларини баҳолаш;

махсус ишлаб чиқилган анкета-сўровнома асосида чақирув ёшидаги шахсларни бирламчи тиббий текширишдан ўтказиш босқичида геморрагик касалликларни юқори хавфи бўлган гуруҳларини танлаб олиш жараёнини такомиллаштириш;

чақирилувчиларда тромбоцитопатия молекуляр-генетик полиморфизмларининг ўзига хос хусусиятларини ва касаллик кечишини башоратлаш ва ташхислашни баҳолаш;

чақирув ёшидагиларда геморрагик диатезнинг асосий турларини жойлардаги тиббий комиссияларнинг кундалик амалиётига жорий этиш учун ташхислаш ва башоратлаш алгоритм дастурини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент шаҳрида истиқомат қилувчи 18 ёшдан 27 ёшгача чақирув ёшидаги 138 нафар геморрагик диатезга шубҳали ҳамда 79 нафар шартли-соғлом фуқаролар олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб тромбоцитопатияли ва шартли соғлом чақирилувчилардан олинган веноз қони тромбоцитопатияни клиник, гемостаз тизими ва TNF- α (G308A), IL4 (C589T), IL6 (C174G) генларининг полиморфизминини баҳолаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот мақсадини амалга ошириш ва қўйилган вазифларни амалга ошириш учун қуйидаги усуллардан фойдаланилди: чақирувчиларнинг саломатлик ҳолати ва текшириш даврида бўлган ҳолатини баҳолашда анкета-сўровнома асосида; геморрагик синдромни оғирлик мезонлари бўйича геморрагияларни кечиши баҳоланган; гематологик усулда қоннинг клиник таҳлили, периферик қондаги тромбоцитлар миқдори баҳоланган; биокимёвий усулда қон кетиш давомийлиги; веноз қондаги тромбоцитлар сонини, қонни ивиш вақти, фаоллаштирилган парциал тромбопластик вақти, протромбин индекси, тромбин вақти; гепаринга нисбатан плазманинг толерантлиги, плазманинг фибриноген фаоллиги (ФФ) ва XII а-боғлиқ фибринолиз); TNF- α (G308A), IL4 (C589T) ва IL6 (C174G) генетик маркёрлари, тромбоцитопатиянинг турли шакллари идентификацияланган чақирилувчи шахсларнинг периферик қонидан ажратилган ДНК намуналарида молекуляр-генетик текшируви натижалари қайта ишлашда статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ҳарбий хизматга чақирилувчилар орасида геморрагик диатезни эрта ташхислаш, олдини олиш ва самарали даволаш тартиби асосида оптималлаштирилган;

илк маротаба шаҳар микропопуляциясидаги чақирилувчиларда геморрагик диатезнинг асосий турлари доирасида тромбоцитопатиянинг учраш даражаси исботланган;

чақирилувчиларда биринчи марта тромбоцитопатиянинг ривожланиш механизмларини тасдиқловчи гемостазиологик ва молекуляр-генетик омиллар асосида тезда қон кетиш, ирсий мойилликни баҳолаш тизими амалга оширилган;

илк бор TNF- α , IL4, IL6, генларининг G308A, C589T, C174G полиморфизмларида тромбоцитопатиянинг клиник кечиши, шаклланиши ва ривожланишидаги ассоциациялар ҳамда башоратлаш орқали касалликка чаланиш даражасини оширишга мойиллик белгиларининг хусусиятлари асосланган;

гемостаз бузилишларни бошқаришда иштирок этувчи генетик детерминантлар тўғрисида гено-фенотопик тасаввурлар шакллантирилган ва

чақирилувчиларда тромбоцитопатиянинг индивидуал хавфини баҳолашнинг янги мезонлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

амалий тиббиёт учун чақирув ёшидагилар орасида геморрагик диатезли беморларни эрта аниқлаш дастури ишлаб чиқилган;

тромбоцитопатияни ташхислашда скрининг тизимини қўллаш гемостаз бузилишларни ўз вақтида ташхислаш ва даволаш, ҳарбий хизматни ўташ вақтида юзага келиши мумкин бўлган асоратларни эрта аниқлашга, лаборатор текширишлар ҳамда дори воситалари ҳажми режалаштирилган;

тромбоцитопатиянинг мавжудлиги бўйича ажратилган хавф гуруҳидаги респондентлар кейинчалик диспансер кузатувида бўлиши қатъий зарурийлиги кўрсатилган;

тромбоцитопатия хавфи шаклланиши ва ривожланишида TNF- α (G308A), IL4 (C589T) ва IL6 (C174G) генларининг ассоциациялари прогностик аҳамиятга эга генетик маркер эканлиги баҳоланган;

TNF- α гени rs1800629 полиморфизмининг А аллели ва GA генотиплари, IL4 гени rs2243250 полиморфизмининг Т аллели, IL6 гени rs1801197 полиморфизми G аллели ва GG генотипининг тромбоцитопатия хавфи ривожланишидаги корреляцияси исботланган;

таклиф этилган янги мезонлар тромбоцитопатия асоратларининг юқори хавфида даволаш-профилактик чора-тадбирларини ўтказиш учун индивидуал хавф даражаси баҳоланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, назорат остига олинган чақирилувчилар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи анкетали сўров, клиник, лаборатор, инструментал, биокимёвий, гематологик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, ҳарбий хизматга чақирилувчиларда тромбоцитопатиянинг клиник-гематологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини баҳолашда халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти соғлом деб ҳисобланувчи чақирув ёшидаги йигитлар орасида геморрагик диатезли беморларни эрта ташхислаш, тромбоцитопатияни баҳолашнинг скрининг тизимини қўллаш гемостаз бузилишларни, ҳарбий хизматни ўташ вақтида юзага келиши мумкин бўлган асоратларни эрта ташхислаш, лаборатор текширишлар ва дори воситаларининг ҳажмини режалаштириш, тромбоцитопатиянинг мавжудлиги бўйича ажратилган хавф гуруҳидаги респондентларга диспансер кузатувини белгилаш мезонлари ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, баҳолашнинг таклиф этилган янги мезонлари асоратларнинг юқори хавфи мавжуд бўлган тромбоцитопатияли беморларда даволаш-профилактик чора-тадбирларни ўтказиш учун касаллик ривожланишининг индивидуал хавф даражасини

баҳолаш, ген-номзодларнинг аллеллари ва генотипларининг тақсимланиш сонини баҳолаш жараёни шаклланиш механизмларини тушуниш, TNF- α (G308A), IL4 (C589T) ва IL6 (C174G) генетик маркёрларини чақирилувчиларда тромбоцитопатия ривожланиши ва унинг асоратлари хавфини индивидуал башоратлашни баҳолаш мезони сифатида қўллашга имкон берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ҳарбий хизматга чақирилувчиларда тромбоцитопатиянинг клиник-гематологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Гемостаз тизими бузилишларини босқичма-босқич баҳолаш дастурий алгоритми» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 2 сентябрдаги 8н-д/118-сон маълумотномаси). Натижада барча чақирилувчиларда тромбоцитопатиянинг клиник-гематологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини баҳолаш орқали қон касалликлари ҳамда гемостаз тизимининг бузилишларини эрта ташхислаш ва самарали даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш имконини берган;

ҳарбий хизматга чақирилувчиларда тромбоцитопатиянинг клиник-гематологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини асослаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Мудофаа вазирлигига қаршли Республикамизнинг вилоят, шаҳар, туман мудофаа бўлимлари бирламчи тиббий комиссияси амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 8 февралдаги 8н-з/31-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши ҳарбий хизматга чақирилувчиларда тромбоцитопатияларни эрта аниқлаш мезони сифатида ва геморрагик хавф шаклланишини олдини олиш, башоратлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 110 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, унинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган,

тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Тромбоцитопатияли геморрагик диатезларни этиологияси, патогенези, клиникаси ва ташхислаш муаммолари» деб номланган биринчи бобида ирсий ҳамда ортирилган тромбоцитопатиянинг асосий шакллари ва геморрагик диатезнинг этиопатогенези, муаммолари ва клиник-лаборатор ташхислаш тамойиллари масалаларига маҳаллий ҳамда хорижий муаллифларнинг замонавий қарашларининг таҳлилига бағишланган. Унда, ҳозирги вақтда тромбоцитлар функцияси бузилишини аниқлашни янги усуллари ишлаб чиқилганлиги ва амалиётга фаол жорий этилаётганлиги, булар орасида асосий ўрни сўнгги авлод геном усуллари ўйнаши кўрсатиб ўтилган.

Диссертациянинг «Тромбоцитопатияли геморрагик диатезларни ташхислаш ва даволаш материал ва усуллари» деб номланган иккинчи боби беморларнинг умумий тавсифи, текшириш усуллари ва хусусий ишланмаларга бағишланган. Тадқиқотлар 2015-2017 йилларда Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази ва Мудофаа вазирлиги Марказий ҳарбий клиник госпитали базасида ўтказилган. Тадқиқот вазифалари асосида дастлабки клиник шартлар, қон кетишининг бирламчи скрининги, хавф гуруҳлари учун мезонли баҳолаш ва лаборатор белгиларни статистик баҳолаш кўринишида тақдим этилган тизимли ёндошувлар ётади (1-расмга қаранг).



1-расм. Қон кетиши бўйича хавф гуруҳини баҳолаш

Тадқиқот объекти бўлиб, 18 ёшдан 27 ёшгача бўлган (ўртача ёш $20,2 \pm 0,2$ ёш) ўзбек миллатига мансуб, Республикада ҳарбий хизматга чақирилувчиларни

тиббий кўриқдан ўтказиш бўйича туман, шаҳар ва вилоят тиббий комиссияларида анкета-сўровнома ўтказилган ҳамда тиббий кўриқдан ўтган эркак жинсидаги 138 нафар фуқаролар ҳисобланади. Тошкент шаҳрида истиқомат қилувчи 100 нафар ҳарбий хизматга чақирилувчилар Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг лабораторияларида гемостаз тизимнинг ўзига хосликлари ўрганилди.

Назорат гуруҳини соғлом, ўзаро қариндошлик алоқаларига ва анамнезида гемостаз патологияларига эга бўлмаган, ўзбек миллатига мансуб бўлган, ёши текширилувчи гуруҳ респондентларига мос бўлган 73 нафар шахсларни ташкил этди ($19,3 \pm 0,5$ ёш; $p > 0,5$), уларни анкеталаш жараёнида анамнез маълумотларида ҳам, клиник текширувларда ҳам геморрагик диатез белгилар аниқланмади. Улар назорат гуруҳини ташкил этди.

Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг молекуляр генетика ва хужайра технологияси тиббий лабораториясида 69 нафар тромбоцитопатияли беморларда ва 73 нафар шартли-соғлом шахсларда яллиғланиш ва яллиғланиш олди генларининг (TNF- α , IL4 ва IL6) полиморфизмини ўзига хосликлари ўрганилди.

Тадқиқот усуллари ўз ичига (геморрагик диатезларни эрта ташхислашга мўлжалланган анкета-сўровнома рус, ўзбек тилларида ўтказилди, унда умумий клиник, анамнестик ва лаборатор скрининг маълумотларини қамраб олинган); клиник (анамнез йиғиш, гематологик тавсифдаги шикоятларни мукамал ўрганиш билан анъанавий схема бўйича беморларни аъзо ва тизимларини умумий кўриқдан ўтказиш, А.С. Шитикова (2008) бўйича геморрагик синдромни оғирлик мезонлари бўйича геморрагияларни кечиши баҳоланди); гематологик (қоннинг клиник таҳлили MINDRAY BC-2300 ярим автоматик гематологик анализаторида аниқланди, агарда тромбоцитлар сони референт белгилардан бир неча марта силжиган бўлса, текшириш натижаларини олишда периферик қондаги тромбоцитлар микдорини ҳисоблаш, Фолио усули бўйича суртма микроскопияси усули билан амалга оширилди); биокимёвий (Дьюк (1910) бўйича қон кетиш давомийлигини аниқлаш; Горяева камерасида МБР-1 микроскопи (фаза-контрастли микроскопия К.П. Зак и Н.И. Науменко бўйича, 1962) ёрдамида веноз қондаги тромбоцитлар сонини аниқлаш; Шиша толада тромбоцитларни ретенциясини (адгезивлиги) текшириш Т.А.Одесский ва ҳаммуаллифлар бўйича аниқланди (1971); шишадаги микроусул, гемолizat-агрегацион тест (ГАТ), усуллари билан тромбоцитларни агрегацион функциясини текшириш усули Л.З. Баркаган ва ҳаммуаллифлар бўйича аниқланди (1986); қон лахтасини ретракцияси М.А. Котовщиков, Б.И. Кузника усуллари бўйича аниқланди (1962); тромбоцитлар агрегациясини текшириш, «БИОЛА-2» (Россия) анализаторида энг юқори (ADF-1 ммоль) ва суббўсаға (ADF-0,5 ммоль) концентрацияларида, АДФ-индикатори билан биргаликда ўтказилди; Виллебранд касаллигига шубҳа бўлган респондентларда А.С. Шитикова (1987) бўйича ристомицин-индуктори билан биргаликда тромбоцитлар агрегациясини текшириш ўтказилди (1984). Ристомицин-агрегациясини ўзгарган ҳолатларида (Виллебранд касаллигини идентификация қилиш

учун) кўшимча равишда Виллебранд омили (фВ) аниқланди («РЕНАМ» фирмасининг тест тизими, Россия); Фолио бўйича қонни ивиш вақти; фаоллаштирилган парциал тромбoplastик вақт (ФПТВ), Quick бўйича протромбин индекси, тромбин вақти; Р.А.Рутберг бўйича фибриноген даражаси гепаринга нисбатан плазманинг толерантлиги, плазманинг фибриноген фаоллиги (ФФ) ва XII а-боғлиқ фибринолиз); TNF- α (G308A), IL4 (C589T) ва IL6 (C174G) генетик маркёрларини ўрганиш учун ўзбек миллатидаги чақирилувчилар 73 нафар шартли-соғлом гуруҳ ва 69 нафар асосий гуруҳ, тромбоцитопатиянинг турли шакллари идентификацияланган чақирилувчи шахсларнинг периферик қонидан ажратилган ДНК намуналарида молекуляр-генетик текшируви ўтказилди; тадқиқот натижаларини статистик таҳлилда «OpenEpi 2009, Version 2.3» амалий дастур тўпламидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди.

Диссертациянинг «Геморрагик диатезни ташхислаш алгоритми ва клиник-лаборатор ўзига хосликлари ҳамда чақирилувчилардаги тромбоцитопатиянинг асосий шакллари баҳолаш натижалари» деб номланган учинчи бобида тизимли ёндашув асосида Тошкент шаҳрида истиқомат қилувчи чақирилувчилар популяциясида геморрагик синдромни кучайтирувчи хавф омиллари ва тузилмаси ҳамда клиник кечишини ўзига хосликларини ўрганишга бағишланган.

Геморрагик диатезли чақирилувчилар анамнезини ўрганиш биз томонимиздан махсус ишлаб чиқилган анкета-сўровномани қўллаш билан қон кетиш синдроми ривожланишини ўзига хосликларини баҳолаш орқали ўтказилди. Маълумотларни таҳлил қилиш натижалари бўйича геморрагик диатез ва темир танқислиги касаллигининг латент ҳамда субклиник кечувчи шакллари билан қон кетиш бўйича қуйидаги хавф гуруҳлар белгиланди: геморрагик касалликларни юқори хавфи бўлганлар-81,6%; тромбоцитар бузилишлари бўлган (тромбоцитопатия/тромбоцитопения)-79,8%; коагулопатияга шубҳа қилинганлар-12,9%; қон томир бузилишлари бўлган (телеангиэктазия/васкулит)-11,6%; темир етишмаслиги-68,7% (1-жадвалга қаранг). Тромбоцитар бузилишли гуруҳни ташкил этувчи 52,3% респондентлар касалликнинг ирсий шаклидан азият чекадилар. Бу балки минтақада қариндошлар ўртасидаги никоҳнинг етарли даражада кенг тарқалганлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин (респондентларнинг 19%), О.И. Сахарова (1993) берган маълумотларга мос ҳолда бу Марказий Осиё минтақасидаги маҳаллий миллат вакилларида ирсий тромбоцитопатия клиникасини оғирлаштирувчи муҳим этно-этиологик омил бўлиб ҳисобланади.

Геморрагик синдромни клиник намоён бўлиши асосан микроциркуляр (капилляр) ёки тери-шиллик тавсифига эга бўлди (2-расмга қаранг).

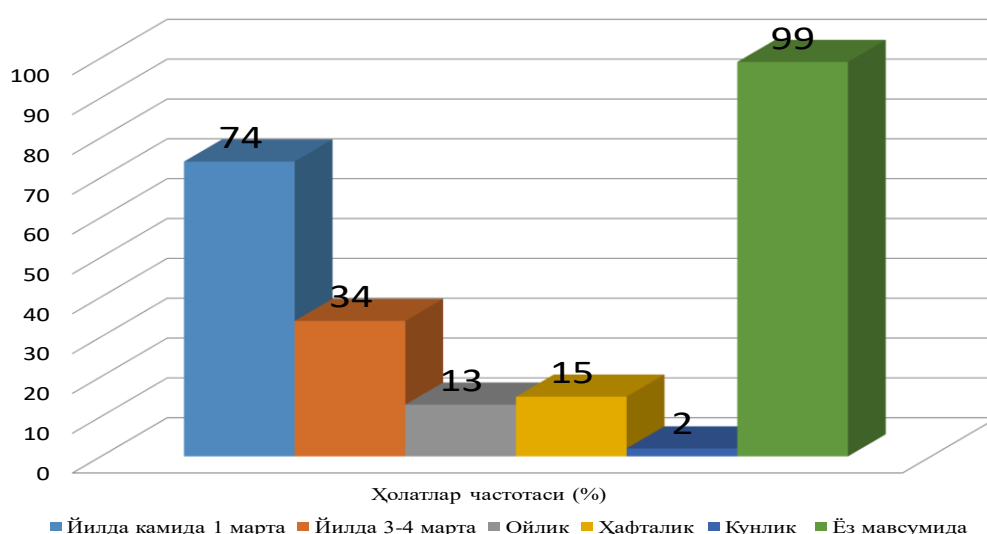
А.С. Шитикова (2008) бўйича геморрагик синдромни оғирлик мезонларига мос ҳолда аниқланди. I даражали оғирлик (йилига камида 1 марта) 53,8% текширилувчиларда аниқланди ва кўпинча жароҳатдан кейин юзага келувчи «кўкариш» билан намоён бўлди. Бурундан қон кетиши кам, йилига 1-2 марта намоён бўлди.

Анкета-сўровнома маълумотлари таҳлили

Гуруҳлар	Мавжуд, %	Мавжуд эмас, %
Геморрогик диатез	81,6	18,4
Тромбоцитар гемостазининг бузилиши (тромбоцитопатия/ тромбоцитопения)	79,7	20,3
Коагулопатия	12,9	87,1
Телеангиэктазия ва геморрагик васкулит	11,6	88,4
Ирсий форма	52,3	-
Қариндошлар ўртасидаги никоҳ	19	81
Енгил	78,9	-
Ўртача (оғирлик даражаси)	21,1	-
Темир танқислик камқонлиги шаклининг асоратидир	68,7	31,3

II даражали оғирлик 34,4% ўсмирларда аниқланди. Уларни ўртача намоён бўлиши геморрагик синдром: экхимозлар, милклардан енгил қон кетиши билан тавсифланди. Бурундан қон кетиши қисқа муддатли бўлиб (5 дақиқагача), уларнинг такрорланиши йилига бир неча мартадан, ҳар ойда бир мартагача бўлиши кузатилди. Улар гемостатик дори воситаларини қўллашни талаб этмаган ҳолда мустақил равишда тўхтади.

ТПли чақирилувчиларнинг 138 нафаридан фақатгина иккитасида (4%), анкета-сўровнома материалларига мос ҳолда, «ўтган» болалик давридаги геморрагик эпизодлар (эпистаксис, олиб ташланган тиш ўрнидан қон кетиши), биз томонимиздан III оғирлик даражаси сифатида баҳоланди.



2-расм. Тромбоцитопатияда қон кетиш ҳолатлари даражаси

Гемостаз тизимини ўрганиш Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказида Тошкент шаҳрида истиқомат

килувчи, тромбоцитопатияга шубҳа қилинган 100 нафар чақирилувчиларда олиб борилди. Гематологик текшириш мажмуаси натижалари бўйича ташхис 94 нафар (94,0%) чақирилувчида тасдиқланди: бунда улардан 89 нафарида (89%)-касалликни дизагрегацион шакллари: 52 нафар (52,0%) беморларда тромбоцитопатия, тромбоцитларни «ажралиб чиқиш реакцияси»ни бузилиши билан дизагрегацион шакл (Диз ТАЧР); 17 нафарида (17,0%)-тромбоцитларни «ажралиб чиқиш реакцияси»ни бузилишисиз, дизагрегацион шакл (Диз); 16 нафарида (16,0%) эссенциал атромбиянинг I типи (ЭАI); 4 нафарида (4%) тромбоцитларни «ажралиб чиқиш реакцияси»ни бузилиши билан, 5 нафарида (5,0%) тромбоцитларнинг адгезиясини алоҳидалашган бузилиши билан тромбоцитопатия аниқланди. Гемостаз бузилишисиз бўлган 6 нафар (6%) беморларда қон кетишининг сабаби бўлиб, кулоқ-томоқ-бурун органларининг маҳаллий патологияси (атрофик ринит-2 ва бурун тузилишининг анатомик нуқсон-4) ҳисобланди.

Текширилувчиларнинг аксарият қисмидаги қон кетишни бирламчи скрининг натижалари шуни кўрсатдики, қон ивиш вақти (ҚИВ) ва қон кетиш вақтининг (ҚКВ) «қиёсий» тестларининг белгилари, шунингдек, гемостаз тизимини фаоллаштирилган парциал тромбопластин вақти (ФПТВ), протромбин индекси (ПТИ), тромбин вақти (ТВ), фибриноген (Фн) ($P > 0,05$) унифицирланган скрининг тестини баҳолаш минимуми меъёрий кўрсаткичлар чегарасида бўлди. Бу барча текширилувчиларда қоннинг ивишини II ва III фазалари омилларини ирсий етишмаслик нуқсонини текширишни рад этишга имкон берди (2-жадвалга қаранг). Тромбоцитопатиянинг дизагрегацион шаклларида гемостазни қон-томир тромбоцитлар бўғин кўрсаткичлари 2-жадвалда акс этирилган.

Тромбоцитлар адгезияси тромбоцитопатиянинг барча дизагрегацион шаклларида ишончли равишда пасайган бўлади ($p < 0,001$).

Тромбоцитопатиянинг барча дизагрегацион шаклларида тромбоцитлар миқдори гарчи эссенциал атромбия I тип (ЭАI) назорат гуруҳига *нисбатан ($189,1 \pm 7,2 \times 10^9 / \text{л}$; $p < 0,05$) ишончли равишда пасайган бўлсада, белгиларнинг меъёрий диапазон чегарасида бўлди.

Қон лахтаси ретракциясини $17,0 \pm 1,5\%$ (диапазонда 20-40% гача меъёрда бўлиши) гача ўртача, аммо ишончли пасайиши I тип эссенциал атромбияси гуруҳининг 50% беморларида ўрнатилди. Тромбоцитлардан «ажралиб чиқиш реакцияси» бузилиши, тромбоцитлар дизагрегацияси билан бирга бўлган дизагрегацияланган тромбоцитопатия учун эритроцитлар гемолизати максимал дозалари индукциясида ($19,3 \pm 0,4$ сония, $p < 0,001$) агрегация вақтини узайиши хос бўлди. Шунингдек, 1 моль ($35,2 \pm 4,3\%$, $p < 0,001$) миқдорда АДФ-индуктори билан бирга агрегатограммада (анализаторда) агрегация кўрсаткичлари пасайди.

Агрегация ва тромбоцитлардан «ажралиб чиқиш реакцияси» ҳамда (тромбоцитлар дизагрегацияси ва «ажралиб чиқиш реакцияси») бузилишлари билан бўлган дизагрегацион тромбоцитопатия ташхисини гемолизат-агрегацион тест кўрсаткичларининг ўзгариши асосида қўйилди: гемолизатнинг тах ва min дозалари индукциясида ($26,3 \pm 3,0$ сония

ва $47,2 \pm 3,4$ сония, мос ҳолда; $p < 0,001$) агрегация вақтини ўзгариши ва АДФ индуктори билан бирга мос ҳолдаги тах (1 моль, $35,2 \pm 4,3\%$) ва tin (0,5 моль, $14,6 \pm 1,2\%$) агрегация кўрсаткичларини пасайиши. Бу агрегацияни ҳам тромбоцитларнинг пластинка ичи омилларида «ажралиб чиқиш реакцияси» да ҳам бузилишлар мавжудлиги тўғрисида гувоҳлик беради.

2-жадвал

Тромбоцитопатиянинг дизагрегацион шаклларида гемостазни қон-томир тромбоцитар бўғин кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=40)	Тромбоцитопатиянинг дизагрегацион шакллари			
		Тромбоцитлар дизагрегацияси (n=17)	Дизагрегация/ тромбоцитлар «ажралиб чиқиш реакцияси»ни бузилиши (n=52)	Тромбоцитларни «ажралиб чиқиш реакцияси»ни бузилиши (n=4)	Эссенциал атромбиянинг I тури (n=16)
Қон кетиш вақти (сония)	$64 \pm 2,1$	$73,8 \pm 2,1$	66,918	$75,15 \pm 2,9$	$62 \pm 0,9$
Томбоцитлар сони ($\times 10^9/\text{л}$)	$217,4 \pm 9,1$	$213,2 \pm 10,7$	$204,6 \pm 5,8$	$217,7 \pm 10,3$	$189,1 \pm 7,2^*$
Адгезия, %	$31,8 \pm 1,7$	$9,8 \pm 1,3^{**}$	$26,2 \pm 1,7^*$	$17,2 \pm 1,8^{**}$	$18,3 \pm 1,4^{**}$
Гемолизат агрегацион тест 10^{-2} , сония	$14,9 \pm 0,5$	$19,3 \pm 0,4^{**}$	$26,3 \pm 3,0^{**}$	$13,8 \pm 0,4$	$48,6 \pm 1,7^{**}$
Гемолизат-агрегацион тест 10^{-6} , сония	$33,1 \pm 0,9$	$28,8 \pm 1,3$	$47,2 \pm 3,4^{**}$	$44,4 \pm 1,5^{**}$	$69,2 \pm 1,9^{**}$
Аденозин дифосфат, % (1 моль)	$68,2 \pm 5,8$	$35,2 \pm 4,3^{**}$	$35,4 \pm 2,1^{**}$	$63 \pm 7,6$	$7,8 \pm 1,4^{**}$
Аденозин дифосфат, % (0,5 моль)	$43,3 \pm 3,8$	$40,5 \pm 2,9$	$14,6 \pm 1,2^{**}$	$11,7 \pm 4,9^{**}$	$3,5 \pm 0,3^{**}$
Ретракция, %	$38,5 \pm 2,1$	$38,3 \pm 1,3$	$40,3 \pm 2,4$	$32,9 \pm 2,1$	$17,0 \pm 1,5^{**}$

Изох: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$.

«Ажралиб чиқиш реакцияси» бузилишлари билан бирга бўлган тромбоцитопатиялар учун эритроцитлар гемолизати ($44,4 \pm 1,5$ сония, $p < 0,001$) бўсаға ости дозалари индукциясида (10^{-6}) агрегация вақтини узайишига хос бўлди. I тип (ЭАІ) эссенциал атромбия типи бўйича дизагрегацион тромбоцитопатия билан хасталанган беморларда гемолизатнинг ҳар икки микдорда индукциясида агрегация вақти сезиларли узайди: 10^{-2} ва 10^{-6} (мос ҳолда $48,6 \pm 1,7$ сония ва $69,2 \pm 1,9$ сония; $p < 0,001$). Шунингдек, tin (0,5 ммоль)га агрегатограмма*кўрсаткичлари, АДФ

индуктор концентрацияси пасайди ($p < 0,001$). ГАТ бўйича агрегация кўрсаткичлари ва индукторларнинг агрегатограммадаги тах миқдорлари меъерий кўрсаткичларга яқин бўлди, бу ҳатто баъзида бир рақамигача тушиб кетди (2-жадвалга қаранг).

Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотларимизда 89% барча дифференциялашган тромбоцитопатиянинг дизагрегацион шакллари чегаралаш учун мезон бўлиб, гемолизат-агрегацион тест (10^{-2} ва 10^{-6}) ва АДФ индукторини тах ҳамда min миқдорлари билан агрегатограмма параметрлари ҳисобланди.

Чақирилувчиларда тромбоцитопатиянинг ташхислаш алгоритмини ишлаб чиқилиши гемостаз тизимини асосий бузилишларини аниқлаб олишни замонавий мезонлари асосида чақирилувчиларда тромбоцитопатиянинг ва геморргик диатезларнинг асосий шакллари ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилди. Бу ерда тадқиқотлар учта босқичда олиб борилди ва у Республиканинг вилоят тиббиёт мусасаларидаги амбулатор-поликлиникаларда клиник-лаборатор ташхислаш имкониятлари даражасига боғлиқ бўлди (3-расмга қаранг).



3-расм. Чақирилувчиларда тромбоцитопатияни ташхислаш алгоритми

Диссертациянинг «Тромбоцитопатияли чақирилувчиларда баъзи генларнинг полиморфизм ассоциациялари» деб номланган тўртинчи бобида яллиғланиш жараёнлари иштирок этишини ҳисобга олган ҳолда

(n=69) нафар тромбоцитопатияли чақирилувчиларда ва (n=73) нафар шартли-соғлом шахсларда тромбоцитопатияни ривожланишида ўсма некрози (TFN-α) ва интерлейкинлар (IL4 IL6) каби яллиғланиш олди цитокинлари генларнинг полиморф вариантларининг ўрни ва ўзига хосликлари ўрганилди. Тромбоцитопатияли ва назорат гуруҳларида ўрганилган полиморфизм генотипларини кутилган ва кузатилган сонини тақсимлашда унча аҳамиятсиз бўлган фарқлар Харди-Вайнберга ($p>0,05$) тенглигига мос келишига гувоҳлик беради.

TFN-α генларининг полиморфизми (n=69) нафар тромбоцитопатияли чақирилувчиларда ва (n=73) нафар шартли-соғлом шахсларда тромбоцитопатияни ривожланишида ТПли гуруҳдаги нохуш аллел А улуши эса аксинча шартли соғлом шахсларга нисбатан деярли 3 марта юқори бўлди ($\chi^2=8,54$; $p=0,03$; OR=2,84; 95% CI-1,38-5,84). А аллел ташувчилигининг статистик аҳамиятли фарқлари уни ТПни ривожланиш хавфи билан ассоциацияланишининг мавжудлиги тўғрисида гувоҳлик беради. Бундан келиб чиқадики, ТПли чақирилувчилар гуруҳида G/A нохуш генотипини ўрнатилган ишончли ортиши, уни ТПни шаклланиш механизмига жалб этилганлигини исботлайди ва касаллик ривожланиш хавфини 2,6 мартага оширади (3-жадвалга қаранг).

3-жавдал

Тромбоцитопатияли чақирилувчиларнинг назорат гуруҳида TNF-α гени rs1800629 полиморфизми генотиплари ва аллелларини тақсимланиши

Гуруҳ	n	Аллеллар сони				Генотипларнинг тақсимланиш сони					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
ТП, асосий гуруҳ	69	110	79,7	28	20,3	42	60,9	26	37,7	1	1,4
Назорат гуруҳи	73	134	91,8	12	8,2	61	83,6	12	16,4	-	-

IL4 ген полиморфизми (C589T) аллеллари частотасидаги фарқларни баҳолаш гуруҳдаги T аллел частотасининг сезиларли даражада ошишини ТП назорат гуруҳига нисбатан ($\chi^2=4,53$ $p=0,05$; OR=1,75) кўрсатди. Бундан ташқари, ТП гуруҳида ноқулай C/T генотипининг юзага келиш частотасини 1,4 марта ($\chi^2=1,25$; $p=0,3$; OR=1.39) ва мутант T/T генотипини назорат гуруҳига нисбатан 2 мартадан ортиқ ($\chi^2=1,64$; $p=0,3$; OR=2,18) ошиши аниқланди. IL4 (C589T) ген полиморфизмининг ўрганишимиз натижасида бу генетик маркёр мустақил равишда ТП ривожланиш хавфи билан боғлиқ емаслиги аниқланди. Бироқ, шу билан бирга, назорат гуруҳига нисбатан ТП бўлган беморларнинг асосий гуруҳида мутант T/T генотипини ташувчилар нисбатини оширишга бирмунча мойиллик кузатилди (4-жадвалга қаранг).

Полиморф вариантнинг аллел частоталари тақсимотида IL6 (C174G) генининг ТП гуруҳида сезиларли фарқ G аллелнинг ташувчисидан назорат гуруҳига нисбатан ($\chi^2=5,1$ $p=0,025$; OR=1,8) топилган. Шу билан бирга G/G

мутант генотипига нисбатан назорат гуруҳидагига нисбатан 4 мартадан ортик ($\chi^2=5,3$; $p=0,025$; $OR=4,1$) ўсиш кузатилди.

4-жадвал

Текширилган гуруҳдаги IL4 (C589T) генлар полиморфизмини таъхислаш кўрсаткичлари ва башоратлаш самарадорлиги

Гуруҳ	Генотиплар	Башоратлаш кўрсаткичлари					
		Se, % (95% CI)	Sp, % (95% CI)	AUC	OR (95% CI)	χ^2	P
Асосий гуруҳ (n=69)	CT	0,28 (0,19– 39,0)	0,85 (0,75– 0,91)	56,5	2,19 (0,97– 4,96)	3,6	0,056

Демак, ноқулай генотип G ва мутант генотип частотасида сезиларли фарқ бўлиб, ТП нинг ривожланиш хавфини қарийб 2 баробар ва 4 баробардан ортик ошираётган G/G ТП ривожиди аниқ натижага эга эканлигини кўрсатади (5-жадвалга қаранг).

Шундай қилиб, олинган натижалар ТП нинг ривожланишини башорат қилишда жуда муҳим бўлиб, бу далилларни қақирилувчиларнинг сўров жараёнларида ҳисобга олиш зарурлигини кўрсатади.

5-жадвал

Тромбоцитопатия билан хасталанган асосий ва назорат гуруҳидаги қақирувчиларда IL6 (C174G) генлар полиморфизмида аллеллар ва генотипларнинг тарқалиш даражасидаги фарқий кўрсаткичлар

Гуруҳ	n	Аллел даражаси				Генотипларнинг тарқалиш даражаси					
		C		G		C/C		C/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ТП, асосий гуруҳ	69	89	64,5	49	35,5	31	44,9	27	39,1	11	15,9
Назорат гуруҳи	73	112	76,7	34	23,3	42	57,5	28	38,4	3	4,1

ХУЛОСАЛАР

«Ҳарбий хизматга қақирилувчиларда тромбоцитопатиянинг клиник-гематологик ва молекуляр-генетик хусусиятлари» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун бажарилган диссертация иши натижалари бўйича қуйидаги хулосалар берилди:

1. Қақирилувчиларда ГД нинг асосий турлари доирасида ТП нинг юзага келиш частотаси 89%ни таъхил қилди ва уларнинг 56%и симптоматик (ортирилган) ёки иккиламчи ТПнинг энг кўп тарқалган тури бўлган

«чиқариш реакцияси» нинг бузилиши дизагрегацион шакллар билан ифодаланди.

2. Тромбоцитопатияли чақирилувчиларда қон кетиш синдроми теришиллик қаватлардан қон кетиши билан тавсифланади. Йилига бир мартадан кам бўлган ҳолда кучайишлар (53,8%) билан бирга циклик равишда кечади, 78,9% ҳолатда йилнинг иссиқ даврида зўраяди, қизиб кетиш (52%), яллиғланиш касалликлари, ўткир респиратор вирусли инфекция (28%), антибиотиклар ва 60,6% ҳолатда бошқа дори воситаларини қабул қилиш сабабли касаллик кучайиши бирга кузатилди.

3. Тромбоцитопатиянинг дизагрегацион шакллари фарқлаш учун мезон бўлиб, гемолizat-агрегацион тест ва АДФнинг тах ва tin концентрациялари билан агрегатограмма кўрсаткичларининг белгилари ҳисобланади.

4. TNF- α генининг rs1800629 G/A полиморфизмининг генотипик вариантининг яллиғланиш олди цитокин маҳсулотларини ортиши билан ассоциацияланадиган ТП нинг ривожланиши ва клиник кечишига салмоқли таъсири аниқланди. Мазкур генотипни ташувчи чақирилувчиларда тромбоцитопатиянинг шаклланиш хавфи 2,6 мартага аҳамиятли равишда ортади ($\chi^2=6,9$; $p=0,01$).

5. Тромбоцитопатия ва назорат сифатида танлаб олинган чақирилувчилар гуруҳи ўртасидаги IL4 (C589T) гени полиморф локуси аллел ва генотипларнинг сонида статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмади ($\chi^2<3,8$; $P>0,05$). Чақирилувчилардаги тромбоцитопатияни ривожланишида мазкур генинг ҳиссаси аҳамиятсиздир.

6. Чақирилувчиларда тромбоцитопатияни ривожланиши билан IL6 (C174G) гени генотипик вариантини аҳамиятли ассоциацияси аниқланди. Ушбу генотипик вариант ташувчилиги чақирилувчиларда тромбоцитопатияни ривожланиш хавф омили бўлиб ҳисобланади ($OR=4,13$; $\chi^2=5,3$; $p=0,025$).

7. Чақирилувчиларда тромбоцитопатияни ривожланиш хавфини башоратлашни самарали мезонлари такомиллаштирилди, улар самарали индивидул даволаш-профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқишга имкон беради.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019. Tib.30.02 ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ**

Для служебного пользования № _____

АБДУЛАХАТОВ БАХОДИР ШАРИФЖОНОВИЧ

**КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ПРИЗЫВНИКОВ
С ТРОМБОЦИТОПАТИЯМИ**

14.00.29 - Гематология и трансфузиология

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

ТАШКЕНТ - 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2018.2.PhD/Tib 694

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии.

Автореферат диссертации доступен на двух языках (узбекском, русском, английском (резюме)) на веб-сайте Ученого совета (www.tma.uz) и на информационно-образовательном портале Ziyonet (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель: **Каримов Хамид Якубович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Солиев Кодиржон Каримович**
доктор медицинских наук, профессор

Гильдиева Маргаритта Собировна
доктор биологических наук

Ведущая организация: **Самаркандский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в ___ часов на заседании разового Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской Академии (Адрес: 100109 г. Ташкент, ул. Фаробий, 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за № _____). (Адрес: 100109 г. Ташкент, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99871) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 года.
(Реестр протокола рассылки № _____ от _____ 2021 года).

А.Г. Гадаев
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева
Ученый секретарь разового научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Ш.А. Бабаджанова
Председатель научного семинара при разовый научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мировом масштабе забота о здоровье молодого поколения, изучение медико-социальных проблем состояния здоровья призывников является важнейшей задачей государства и здравоохранения. Развитие и совершенствование медицинского обеспечения подростков и призывной молодежи является одним из приоритетных направлений Государственной программы, обеспечивающей обороноспособность, безопасность, трудовой, мобилизационный ресурс и экономический потенциал страны¹. Рост заболеваемости в среде лиц призывного возраста за последние годы вызывает особую тревогу, так как это ведет к увеличению числа юношей непригодных к военной службе: «... среди всех неинфекционных заболеваний участились случаи геморрагического диатеза (ГД), обусловленного нарушением функциональных свойств тромбоцитов (тромбоцитопатии, ТП), диагностируемые у 5–10% населения...»². Своевременная диагностика и коррекция наследственных и приобретенных дефектов гемостаза может стать основным методом профилактики массивных кровотечений у лиц с мало- и моносимптомным течением геморрагических диатезов. Однако выявление тромбоцитопатий среди населения до сих пор является проблематичным для большинства медицинских учреждений не только в нашей стране, но и за рубежом, что во многом связано с уровнем клиничко-лабораторной диагностики и организации амбулаторно-поликлинического обследования.

В мире проводятся научные исследования по оценке клиничко-гематологических и молекулярно-генетических особенностей тромбоцитопатий. В частности, они направлены на определение частоты встречаемости тромбоцитопатии в рамках основных видов геморрагических диатезов у призывников; определения особенностей клинического течения и установления факторов риска в провокации геморрагического синдрома у пациентов с тромбоцитопатиями. Кроме того, отдельное значение представляют совершенствование процесса отбора групп с высоким риском геморрагических заболеваний на этапе первичного медицинского освидетельствования лиц призывного возраста; определение характерных особенностей молекулярно-генетических полиморфизмов у призывников с тромбоцитопатиями с оценкой их диагностического и прогностического значения для течения заболевания. Вместе с этим, разработка для внедрения в повседневную практику областных медицинских комиссий по освидетельствованию лиц призывного возраста программу диагностики основных видов геморрагических диатезов у призывников, на основе специализированной анкеты-опросника, алгоритмов, скрининг-методов исследования гемостаза и изучения молекулярно-генетических

¹ Постановление Президента Республики Узбекистан за № ПП-4076 от 25 декабря 2018 года «О медицинском освидетельствовании в Вооруженных Силах Республики Узбекистан на мирное и военное время».

² Жарков П.А., Дёмина И.А., Пантелеев М.А. Использование метода функциональной активности тромбоцитов для диагностики тромбоцитопатий у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016, № 15(2) – С. 40–46.

полиморфизмов позволит повысить число призывников пригодных к военной службе.

В нашей стране в соответствии с требованиями международных стандартов для развития медицинской сферы, диагностики, профилактики и лечения различных соматических заболеваний определены следующие задачи: «... повысить эффективность, качество и доступность медицинской помощи в стране, а также путем разработки эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации внедрить высокотехнологичные методы диагностики, лечения, профилактики заболеваний и поддержки здорового образа жизни...»³. Реализация этих задач, в результате совершенствования использования современных технологий при разработке профилактических мероприятий, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, направленных на повышение эффективности, качества и медицинской помощи, позволит снизить риск развития гемморагических осложнений у призывников с тромбоцитопатиями, а также число инвалидизации и непригодных к военной службе.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует реализации задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий развития Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, № УП-4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию неотложной медицинской помощи» от 16 марта 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-4076 «О медицинском освидетельствовании в Вооруженных Силах Республики Узбекистан на мирное и военное время» от 25 декабря 2018 года, а также задач обозначенных в других нормативно-правовых документах касающихся деятельности в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Последние 20 лет активно разрабатываются и внедряются в практику различные методы оценки интенсивности кровотечений на основании анкет (Жарков П.А., Дёмина И.А., Пантелеев М.А., 2016). Наиболее изученной и относительно валидированной системой оценки гемморрагических проявлений у больных с ТП в настоящее время является опросник Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ) (Biss T.T., Blanchette V.S., Clark D.S., Wakefield C.D., James P.D., Rand M.L., 2010; Marcus P.D., Nire K.G., Grooms L., Klima J., O'Brien S.H., 2011). Однако в PBQ не делается акцент на системности гемморрагических проявлений, которая

³ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

является одним из основных критериев нарушения свертывания крови, и он до сих пор не адаптирован для работы в нашей стране.

Наблюдаемый в последние десятилетия прогресс медицины в значительной степени обусловлен успехами в области молекулярной генетики человека. В первую очередь, это связано с завершением в 2003 году проекта «Геном человека», приведшим не только к идентификации всех генов, но и определению молекулярной природы подавляющего большинства белков (Земцовский Э.В., Горбунова В.Н., 2018; McKusick V.A., год?).

Существующими научными исследованиями, направленными на изучение этиопатогенеза ТП, установлено, что одними из наиболее часто провоцирующих факторов, приводящих к развитию ТП, являются воспалительные процессы, а именно начало заболевания нередко ассоциируется с перенесенными бактериальными и вирусными инфекциями (Грин Д., Ладлен К.А., 2014).

В Узбекистане проводится ряд научно-исследовательских работ в области диагностики и лечения заболеваний системы крови и гематологических заболеваний (Каримов Х.Я., 2010, 2015, 2020; Бобоев К.Т., 2018, 2020; Бабаджонова Ш.А., 2017, 2020), но не проведены исследования по диагностике клинико-гематологические и молекулярно-генетические особенности тромбоцитопатии у призывников.

Вместе с этим важно отметить, что воспаление регулируется медиаторами, поддерживающими этот процесс, а также медиаторами, наоборот подавляющими воспаление. При этом доказано, что в инициации воспаления ведущую роль имеют такие провоспалительные цитокины как фактор некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкины (IL4, IL6) (Руковицын О.А., 2016). Однако на сегодняшний день не выявлено общих генов-детерминантов предрасположенности к развитию воспалительного процесса у больных с ТП. На решение перечисленных выше задач и направлена настоящая работа.

Отметим, в Узбекистане исследование вовлеченности генов цитокинов в этиопатогенезе воспалительного процесса и ТП проводится впервые.

Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Гематологии на тему «Структура и распространенность, особенности патогенетического течения, оптимизация диагностики и профилактики геморрагических диатезов у призывников» (2015–2017).

Цель исследования: совершенствование критериев диагностики, профилактики и прогноза тромбоцитопатии у лиц призывного возраста в Республике.

Задачи исследования:

определить частоту встречаемости тромбоцитопатий в рамках основных видов ГД у призывников возрастного ценза 18–27 лет;

изучить особенности клинического течения тромбоцитопатий

и установить факторы риска в провокации геморрагического синдрома у призывников;

усовершенствовать процесс отбора групп с высоким риском геморрагических заболеваний на этапе первичного медицинского освидетельствования лиц призывного возраста на основе разработанной специализированной анкеты-опросника;

изучить характерные особенности молекулярно-генетических полиморфизмов у призывников с тромбоцитопатиями и определить их диагностическое и прогностическое значение для течения заболевания;

разработать и внедрить в повседневную практику областных медицинских комиссий по освидетельствованию лиц призывного возраста программу диагностики основных видов ГД у призывников, на основе специализированной анкеты-опросника, алгоритмов, скрининг-методов исследования гемостаза и изучения молекулярно-генетических полиморфизмов.

Объектом исследования явились граждане мужского пола призывного возраста Республики в возрасте от 18 до 27 лет (n=138). Контрольную группу составили 73 здоровых неродственных и не имевших в анамнезе патологии гемостаза лица узбекской национальности, соответствовавших возрасту обследованной группы респондентов (19,3±0,5 лет).

Предметом исследования явились венозная кровь условно-здоровых призывников и с тромбоцитопатиями для определения показателей клинического анализа крови, системы гемостаза, детекции полиморфизмов генов TNF- α (G308A), IL4 (C589T) и IL6 (C174G).

Методы исследований. Для достижения цели исследования и выполнения поставленных задач использовались следующие методы: на основе анкетирования-опросника при оценке состояния здоровья вызывающих и их состояния в период обследования; оценивалось течение геморрагического синдрома по весовым критериям; оценивался клинический анализ крови гематологическим методом, количество тромбоцитов в периферической крови; тромбoplastическое время, протромбиновый индекс, тромбиновое время; толерантность плазмы к гепарину, активность фибриногена плазмы (FF) и XII а-зависимый фибринолиз); генетические маркеры TNF- α (G308A), IL4 (S589T) и IL6 (S174G), различные формы тромбоцитопатии использовались статистическими методами при обработке результатов молекулярно-генетического тестирования в образцах ДНК, выделенных из периферической крови идентифицированных вызывающих.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

для массового обследования в условиях областных медицинских комиссий по освидетельствованию лиц призывного возраста разработана программа диагностики основных видов ГД на основе специализированной анкеты-опросника, алгоритмов, скрининг-методов исследования гемостаза и изучения молекулярно-генетических полиморфизмов в генах определенных белков тромбоцитов;

целью исследования является оптимизация диагностики, профилактики и прогнозирования тромбоцитопатий у лиц призывного возраста Республики;

впервые определена реальная частота встречаемости ТП в рамках основных видов ГД у лиц городской микропопуляции призывного возраста, что, в свою очередь, может служить научным обоснованием для организаторов здравоохранения при планировании развития соответствующих служб и подготовки медицинских кадров;

впервые осуществлена комплексная оценка вовлеченности гемостатических и молекулярно-генетических факторов в подверженность к развитию и формированию ТП у призывников. Получены новые данные, обосновывающие современную теоретическую концепцию патогенеза данной патологии;

выявлены частоты распределения аллелей и генотипов полиморфных локусов TNF- α (G308A), IL4 (C589T) и гена IL6 (C174G) относительно их ассоциации с формированием и развитием ТП, а также клиническими особенностями течения, связанными с этой патологией;

с использованием гено-фенотипического анализа сформулированы новые представления о генетических детерминантах, участвующих в регуляции нарушений гемостаза и разработаны новые критерии оценки индивидуального риска ТП у призывников.

Практические результаты исследования:

для практического здравоохранения разработана программа раннего выявления пациентов с ГД среди юношей призывного возраста, считающих себя практически здоровыми. Использование скрининговой системы выявления ТП позволяет своевременно верифицировать и лечить нарушения гемостаза, осуществлять раннюю профилактику возможных осложнений при несении воинской службы, планировать объем лабораторных и лекарственных средств. Респонденты, выделенные в группы риска по наличию ТП, подлежат дальнейшему диспансерному наблюдению;

изучение частоты распределения аллелей и генотипов изученных генов-кандидатов позволяет понять механизмы формирования ТП, а также использовать генетические маркеры TNF- α (G308A) и гена IL6 (C174G) в качестве критериев оценки индивидуального прогноза риска развития ТП и ее осложнений у призывников;

предложенные новые критерии прогноза позволяют оценить индивидуальный уровень риска развития ТП для проведения лечебно-профилактических мероприятий при высоком риске их осложнений у пациентов с ТП.

Достоверность результатов исследований обеспечена достаточным объемом проведенных исследований, соответствием поставленной проблеме, обоснованностью методологии исследования и интерпретации результатов, осуществлением исследования на теоретическом и практическом уровнях, репрезентативностью объема выборки, соответствующей статистической обработкой и значимостью полученных данных, рациональной оценкой и сопоставлением полученных результатов с международными и отечественными исследованиями, одобрением выводов полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость исследования определяется разработкой программы раннего выявления пациентов с ГД среди юношей призывного возраста, использование системы скрининга для выявления ТП, раннего выявления и лечения нарушений гемостаза и возможных осложнений во время службы в армии, лабораторных исследований и определения объема приема лекарств, планирование размера средств объясняется разработкой критериев оценки того, следует ли за респондентами из группы риска, разделенной наличием ТП, включаться в диспансерное наблюдение.

Практическая значимость исследования заключается в том, что предложенные новые критерии прогнозирования практической значимости исследования позволили оценить индивидуальный уровень риска развития ТП для лечебно-профилактических мероприятий высокого риска у пациентов с ТП, изучить количество аллелей и генотипов генов-кандидатов, понять механизмы образования ТП, а также TNF- α (G308A), объясняется тем, что генетические маркеры IL4 (C589T) и IL6 (C174G) могут использоваться как критерий оценки индивидуального прогноза развития ТП у лиц призывного возраста и риска его осложнений.

Внедрения результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при оценке клинико-гематологических и молекулярно-генетических особенностей тромбоцитопатии у призывников:

Утверждены методические рекомендации «Программа поэтапного алгоритма диагностики нарушений системы гемостаза» (заключение № 8н-д/118 в Министерстве здравоохранения от 2 сентября 2020 г.). Данные рекомендации позволили проводить раннюю диагностику нарушений системы гемостаза путем оценки клинико-гематологических и молекулярно-генетических характеристик тромбоцитов у призывников.

Научные результаты, полученные на основе определения клинико-гематологических и молекулярно-генетических особенностей тромбоцитопатии у призывников, внедрены в медицинскую практику, в том числе в практику первичной врачебной комиссии областных и районных управлений по делам обороны (заключение № 8н-з/31 Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 8 февраля 2020 года). Внедрение результатов исследования позволило улучшить качество ранней диагностики и прогнозирования риска развития геморрагических осложнений у призывников с тромбоцитопатиями.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научных конференциях, в том числе 2 зарубежных и 2 республиканских научно-практических конференциях с международным участием.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 статьи, в том числе 3 в республиканских и 1 в зарубежном изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии по медицинским наукам (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 110 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, излагается научная новизна и практические результаты работы, раскрываются научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Этиология, патогенез, клиника и проблемы диагностики геморрагических диатезов с тромбоцитопатии»** приводится анализ современных взглядов отечественных и зарубежных авторов на вопросы этиопатогенеза, проблемам и принципам клинико-лабораторной диагностики геморрагических диатезов и основных форм наследственных и приобретенных ТП. Показано, что в настоящее время разрабатываются и активно внедряются в практику новые методы выявления нарушений тромбоцитарной функции, ключевую роль среди которых играют геномные методы последнего поколения.

Вторая глава диссертации **«Материалы и методы диагностики и лечения геморрагического диатеза с тромбоцитопатией»**, посвящена общей характеристике больных, методам исследования и собственным разработкам. Исследования проведены в период 2015–2017 гг. на базе РСНПМЦГ МЗ РУ и ЦВКГ МОРУ.

В основу методики решения задач заложен системный подход, представленный в виде клинических предпосылок, первичного скрининга кровоточивости, критериальных оценок для групп риска и статистических оценок лабораторных признаков (смотрите Рисунок 1).

Объектом для исследования послужили 138 граждан мужского пола узбекской национальности в возрасте от 18 до 27 лет (средний возраст $20,2 \pm 0,2$ лет), проходивших медосмотр и анкетирование в районных, городских и областных медицинских комиссиях по освидетельствованию призывников Республики. У 100 призывников, проживающих в Ташкенте, в лаборатории свертывания крови РСНПМЦГ изучены особенности системы гемостаза.

С целью определения референсных значений лабораторных показателей обследовано 73 условно здоровых лица узбекской национальности, соответствовавших возрасту обследованной группы респондентов ($19,3 \pm 0,5$ лет; $p > 0,5$), у которых в процессе анкетирования не было выявлено ни анамнестических, ни клинических признаков геморрагических диатезов. Они составили контрольную группу.



Рис. 1. Определение групп риска по кровоточивости.

В лаборатории медицинской генетики РСНПМЦГ изучены особенности полиморфизма генов провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL4 и IL6) у 69 призывников с тромбоцитопатиями и у 73 условно здоровых лиц.

Методы исследования включали проведение анкетирования (анкета-опросник для выявления лиц с риском по наличию геморрагического диатеза среди призывников на узбекском и русском языках, в которой пункты для заполнения охватывают анамнестические, общеклинические и скрининговые лабораторные данные); клиническое (сбор анамнеза; общий осмотр пациентов по органам и системам по традиционной схеме с детализацией жалоб гематологического характера, оценкой геморрагических проявлений, по критериям тяжести геморрагического синдрома по Шитиковой А.С., 2008); гематологическое (клинический анализ крови определялся на автоматическом гематологическом анализаторе MINDRAY BC-2300 при получении результатов исследования, если число тромбоцитов несколько отклонялось от референтных значений, подсчет количества тромбоцитов в периферической крови осуществлялся методом микроскопии мазка по Фонию); биохимические (определение длительности кровотечения по Дьюку, 1910); определение количества тромбоцитов в венозной крови путем подсчета тромбоцитов в камере Горяева с помощью микроскопа МБР-1 (фазово-контрастная микроскопия по Зак К.П. и Науменко Н.И., 1962); исследование ретенции (адгезивности) тромбоцитов на стекловолкне по Т.А.Одесской и соавторов (1971); исследование агрегационной функции тромбоцитов на анализаторе «БИОЛА-2» (РФ) с АДФ-индуктором в максимальной (ADF – 1 моль) и субпороговой (ADF – 0,5 моль) концентрациях; агрегации тромбоцитов с ристомицин-индуктором по

А.С.Шитиковой (1984), фактор Виллебранда (фВ) (Тест-системой фирмы «РЕНАМ», РФ), время свертывания крови по Фолио; активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ); протромбиновый индекс по Quick; тромбиновое время; уровень фибриногена по Р.А.Рутберг; толерантность плазмы к гепарину; фибринолитическая активность плазмы (ФА) и XIIa – зависимый фибринолиз.); молекулярно-генетическое обследование (детекция полиморфизмов генов TNF- α (G308A), IL4 (C589T) и IL6 (174G/G) с проведением этапов экстракции геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови, электрофореза, гибридизации); статистический анализ полученных результатов с помощью пакета статистических программ “Open Epi 2009, Version 2.3”.

Третья глава диссертации «**Структура геморрагических диатезов и клиничко-лабораторные особенности тромбоцитопатий у призывников**» посвящена изучению структуры геморрагических диатезов и клиничко-лабораторных особенностей тромбоцитопатий в популяции призывников Ташкента на основе системного подхода.

Структура геморрагических диатезов, особенности клинического течения и факторы риска в провокации геморрагического синдрома у лиц призывного возраста Ташкента.

Изучение анамнеза призывников с геморрагическим диатезом проводилось с оценкой особенностей развития синдрома кровоточивости с использованием специально разработанной нами анкеты-опросника. По результатам анализа данных определены группы риска по кровоточивости с латентно и субклинически протекающих форм ГД и ЖДА: группа с высоким риском ГД – 81,6%; с тромбоцитарными нарушениями (тромбоцитопатия или тромбоцитопения) – 79,7%; с подозрением на коагулопатию – 12,9%; с сосудистыми нарушениями телеангиэктазии/ васкулит) – 11,6%; с дефицитом железа – 68,7% (смотрите Таблицу 1).

Таблица 1

Анализ данных анкет-опросников

Группы	Присутствует, %	Отсутствует, %
Геморрагический диатез (ГД)	81,6	18,4
Нарушение тромбоцитарного гемостаза (тромбоцитопатия/тромбоцитопения)	79,7	20,3
Коагулопатия	12,9	87,1
Телеангиэктазия и геморрагический васкулит	11,6	88,4
Наследственная форма	52,3	-
Родственный брак	19	81
Легкая	78,9	-
Средняя (тяжелая) степень	21,1	-
Осложнение в форме ЖДА	68,7	31,3

Установлено, что 52,3% респондентов, составивших группу с тромбоцитарными нарушениями, страдали наследственной формой заболевания. Очевидно, это связано с тем, что в нашем регионе, довольно широко распространены кровнородственные браки (19% респондентов), которые увеличивают процент наследственных заболеваний и, согласно О.И.Сахаровой (1993), являются важным этиологическим фактором, отягощающим клинику НТП у представителей местной национальности Центрально-Азиатского региона.

Частота проявления геморрагического синдрома имели в основном микроциркуляторный (капиллярный) или кожно-слизистый характер (смотрите Рисунок 2).

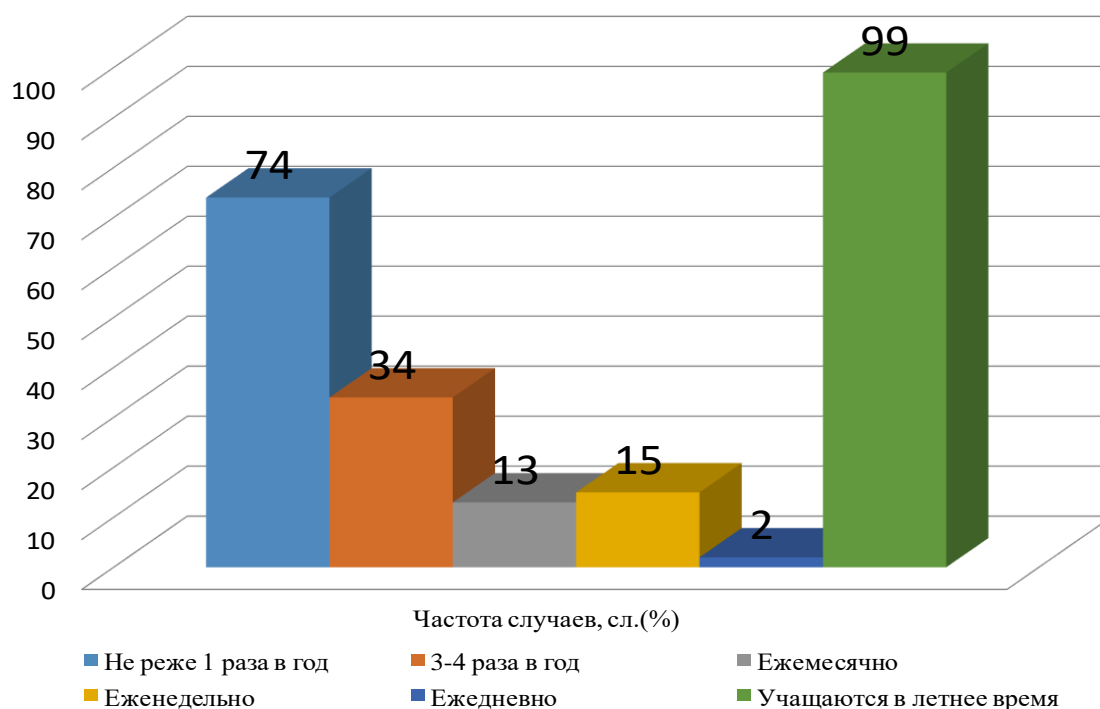


Рис. 2. Частота проявления кровоточивости у призывников при тромбоцитопатией

Согласно критериям тяжести геморрагического синдрома по А.С.Шитиковой (2008), I степень тяжести (кровоточивость не реже 1 раза в году) была у 53,8% обследованных и проявлялась «синячковостью», часто возникающей после травм. Носовые кровотечения бывали редко, до 1-2 раз в год.

II степень тяжести отмечалась у 34,4% юношей, характеризовалась умеренно выраженным геморрагическим синдромом: экхимозы, легкая кровоточивость десен, носовые кровотечения кратковременные (до 5 мин.), кратность – от нескольких раз в год до ежемесячных, которые останавливались самостоятельно, не требовали применения гемостатических средств.

Лишь у 2-х из 138 (4%) призывников с ТП, согласно данным анкетирования, геморрагические эпизоды – «в прошлом», в детстве

(эпистаксис, кровотечения из лунки удаленного зуба) – были оценены нами, как III степень тяжести.

Провоцирующим фактором зачастую являлись внешние воздействия – учащение в летнее время (71,8%), перегревание на солнце (52%), простудные заболевания и ОРВИ (17,3%), эмоционально-психические нагрузки (9,3%), гипертермия (5,3%).

Исследованию системы гемостаза в РСНПМЦГ были подвергнуты 100 призывников из группы риска по наличию геморрагического диатеза (ГД), проживающих в Ташкенте. В результате комплексного гемостазиологического обследования диагноз ТП был верифицирован у 94 (94%) призывников, причем, у 89 (89%) – дизагрегационная форма заболевания: у 52 (52%) – дизагрегационная форма с нарушением «реакции освобождения» тромбоцитов (ДизРОТ); у 17 (17%) – дизагрегационная форма без нарушения «реакции освобождения» (Диз); у 16 (16%) – эссенциальная атромбия I типа (ЭАИ); у 4 (4%) – форма с нарушением «реакции освобождения» тромбоцитов (РОТ). ТП с изолированным нарушением адгезии тромбоцитов была обнаружена у 5 (5%) призывников. У 6 (6%) пациентов без нарушений гемостаза причиной кровоточивости являлась локальная патология ЛОР-органов (атрофический ринит – 2 и анатомический дефект строения носа – 4).

Результаты первичного скрининга кровоточивости у подавляющего числа обследованных показали нормальные значения «ориентировочных» тестов ВСК и ДК ($p > 0,05$), а также обязательного (базового) минимума унифицированных скрининг-тестов оценки системы гемостаза (АЧТВ, ПТИ, ТВ, Ф-г; $p > 0,05$), что позволило исключить у всех обследованных наследственный дефицит/дефект факторов II и III фазы свертывания крови.

Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза при дизагрегационных формах тромбоцитопатий отображены в таблице 2.

Адгезия тромбоцитов была достоверно снижена при всех дизагрегационных формах ТП ($p < 0,001$).

Количество тромбоцитов при всех дизагрегационных формах ТП находилось в пределах нормального диапазона значений, хотя при ЭАИ было достоверно снижено по отношению к контролю ($189,1 \pm 7,2 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$).

Умеренное, но достоверное ($p < 0,001$) снижение ретракции кровяного сгустка до $17,0 \pm 1,5\%$ (при норме $38,5 \pm 2,1\%$) было установлено у 50% пациентов из группы ЭАИ.

Для дизагрегационной ТП с сохраненной РОТ (Диз) характерным было удлинение времени агрегации при индукции max дозами гемолизата эритроцитов ($19,3 \pm 0,4$ сек, $p < 0,001$). Также снижался показатель агрегации на агрегатограмме (на анализаторе) с АДФ-индуктором в дозе 1 моль ($35,2 \pm 4,3\%$, $p < 0,001$).

Диагноз дизагрегационной ТП с нарушением агрегации и РОТ (Диз РОТ) ставили на основании измененных параметров ГАТ: удлинения времени агрегации при индукции max дозами (10^{-2}) гемолизата эритроцитов ($26,3 \pm 3,0$ сек, $p < 0,001$) и min дозами (10^{-6}) гемолизата эритроцитов ($47,2 \pm 3,4$ сек, $p < 0,001$). Также были снижены показатели агрегатограммы на max

(1 моль), (35,2±4,3%, p<0,001) и min (0,5 моль, 14,6±1,2%, p<0,001), соответственно, концентрации АДФ-индуктора. Это свидетельствовало о нарушении как агрегации тромбоцитов, так и «реакции высвобождения» внутрипластиночных факторов из тромбоцитов.

Для формы с нарушением РОТ (РОТ) характерным было удлинение времени агрегации при индукции субпороговыми дозами (10⁻⁶) гемолизата эритроцитов (44,4±1,5 сек, p<0,001). Также снижался показатель агрегатограммы на min (0,5 ммоль) концентрацию АДФ-индуктора (p<0,001). Показатели агрегации по ГАТ и на агрегатограмме на тах дозы индукторов были близки к нормальным (p>0,5).

У больных с дизагрегационной ТП по типу эссенциальной атромбии I типа (ЭАИ) значительно удлинялось время агрегации при индукции обеих доз гемолизата: 10⁻² и 10⁻⁶ (48,6±1,7 сек, p<0,001 и 69,2±1,9 сек, p<0,001, соответственно). Также были резко снижены, а порой до единичных чисел, значения показателей агрегатограммы на тах и min дозы АДФ-индуктора (соответственно, p<0,001) (смотрите Таблицу 2).

Таблица 2

Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза при дизагрегационных формах тромбоцитопатий

Показатели	Контроль (n=40)	Дизагрегационные формы тромбоцитопатий			
		Диз (n=17)	ДизРОТ (n=52)	РОТ (n=4)	ЭАИ (n=16)
ДК, сек	64±2,1	73,8±2,1	66,9±1,8	75,15±2,9	62±0,9
КТ (x10 ⁹ /л)	217,4±9,17	213,2±10,7	204,6±5,8	217,7±10,3	189,1±7,2*
Адгезия, %	31,8±1,7	9,8±1,3**	26,2±1,7*	17,2±1,8**	18,3±1,4**
ГАТ 10 ⁻² , сек	14,9±0,5	19,3±0,4**	26,3±3,0**	13,8±0,4	48,6±1,7**
ГАТ 10 ⁻⁶ , сек	33,1±0,9	28,8±1,3	47,2±3,4**	44,4±1,5**	69,2±1,9**
АДФ, % (1 моль)	68,2±5,8	35,2±4,3**	35,4±2,1**	63±7,6	7,8±1,4**
АДФ, % (0,5 моль)	43,3±3,8	40,5±2,9	14,6±1,2**	11,7±4,9**	3,5±0,3**
Ретракция, %	38,5±2,1	38,3±1,3	40,3±2,4	32,9±2,1	17,0±1,5**

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,001.

Таким образом, критериями для разграничения дизагрегационных форм ТП, которые в нашем исследовании составили 89%, являются значения параметров ГАТ и параметры агрегатограммы с тах и min концентрации АДФ.

Разработка алгоритма диагностики тромбоцитопатий у призывников. На основании современных принципов распознавания основных нарушений системы гемостаза, разработан алгоритм диагностики ГД и основных форм ТП у призывников, где исследования проводятся в три

этапа и зависят от уровня клинико-лабораторной диагностики и возможностей амбулаторно-поликлинического обследования в областных медицинских учреждениях Республики (смотрите Рисунок 3).



Рис. 3. Алгоритм диагностики ГД и основных форм тромбоцитопатий

Четвертая глава диссертации «**Полиморфизм генов (TNF- α , IL4, IL6) у призывников с тромбоцитопатиями**» посвящена изучению особенностей полиморфизма генов провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL4 и IL6) у призывников с тромбоцитопатиями (n=69) и условно-здоровых лиц (n=73). Статистически незначимые различия в распределении ожидаемых и наблюдаемых частот генотипов изученных полиморфизмов генов в группе ТП и контроле свидетельствуют об их соответствии равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$).

Исследование полиморфизма гена TNF- α у 69 призывников ТП и 73 условно-здоровых лиц значимое различие в носительстве неблагоприятного аллеля А почти в 3 раза в группе ТП ($\chi^2=8.54$; $p=0.01$; OR=2.84). Вместе с этим, доля неблагоприятного генотипа G/A у призывников ТП достоверно превышала его значения в контроле в 2,6 раз ($\chi^2=6.9$; $p=0.01$; OR=2.59), тогда как носительстве мутантного генотипа A/A значимого различия не наблюдалось. Приведенные данные доказывают вовлеченность неблагоприятного аллеля А и генотипа G/A в механизмы формирования ТП (смотрите Таблицу 3).

Таблица 3

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма гена TNF - α (G308A) в контрольной группе и у призывников с тромбоцитопатией

Группа	n	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа ТП	69	110	79,7	28	20,3	42	60,9	26	37,7	1	1,4
Контрольная группа	73	134	91,8	12	8,2	61	83,6	12	16,4	-	-

Оценка различий в частоте встречаемости аллелей полиморфизма гена IL4 (C589T) показало значимое увеличение частоты аллеля T в группе ТП по отношению к контролю ($\chi^2=4,53$ $p=0.05$; OR=1,75). Кроме того, в группе ТП определено увеличение частоты встречаемости неблагоприятного генотипа C/T в 1,4 раза ($\chi^2=1,25$; $p=0.3$; OR=1,39) и мутантного генотипа T/T более чем в 2 раза ($\chi^2=1,64$; $p=0.3$; OR=2,18) в сравнение с контрольной группой. В результате проведенного нами исследования полиморфизма гена IL4 (C589T) установлено, что данный генетический маркер самостоятельно не ассоциирован с риском развития ТП. Однако, при этом, обнаружена незначительная тенденция к увеличению доли носителей мутантного генотипа T/T в основной группе больных с ТП по сравнению с контрольной группой (смотрите Таблицу 4).

Таблица 4

Показатели диагностической и прогностической эффективности полиморфизма гена IL4 (C589T) в исследуемой группе

Исследуемые группы	Генотипы	Прогностические показатели					
		Se, % (95% CI)	Sp, % (95% CI)	AUC	OR (95% CI)	χ^2	p
Основная группа (n=69)	CT	0,28 (0,19–39,0)	0,85 (0,75 – 0,91)	56,5	2,19 (0,97– 4,96)	3,6	0,056

В распределении частот аллелей полиморфного варианта гена IL6 (C174G) в группе призывников ТП установлено значимое различие в носительстве G аллеля ($\chi^2=5,1$ $p=0,025$; OR=1,8) в сравнение с группой контроля. Наряду с этим, в отношении мутантного генотипа G/G, отмечалось значимое его повышение более чем в 4 раза ($\chi^2=5,3$; $p=0,025$; OR=4,1) в сравнении с таковым в контрольной группе. Следовательно, значимое различие в частоте неблагоприятного генотипа G и мутантного генотипа G/G, повышающие риск развития ТП почти в 2 раза и более чем в 4 раза, убедительно доказывает в развитии ТП (смотрите Таблицу 5).

Таблица 5

Различие в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма гена IL6 (C174G) в контрольной и основной группах

Группа	n	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		C		G		C/C		C/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа ТП	69	89	64,5	49	35,5	31	44,9	27	39,1	11	15,9
Контрольная группа	73	112	76,7	34	23,3	42	57,5	28	38,4	3	4,1

Таким образом, полученные результаты имеют весьма важное значение в прогнозировании развития ТП, что подчеркивает необходимость учета этих фактов в процессах обследования призывников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований по диссертации доктора философии по медицинским наукам (PhD) на тему: «Клинико-гематологические и молекулярно-генетические особенности у призывников с тромбоцитопатиями» сформулированы следующие выводы:

1. В рамках основных видов ГД у призывников, частота встречаемости ТП составила 89%, причем 56% из них представлены дизагрегационными формами с нарушением «реакции освобождения», являющихся самым распространенным видом симптоматических (приобретенных) или вторичных ТП.

2. Синдром кровоточивости у призывников с ТП характеризуется кожно-слизистыми кровотечениями, протекает циклично с обострениями (53,8%) не реже одного раза в год, в 78,9% случаев усиливается в летнее время, провоцируется перегреванием (52%), простудными заболеваниями и ОРВИ (28%) и в 60,6% случаев сопровождается ЖДА.

3. Критериями для разграничения дизагрегационных форм ТП, являются значения параметров гемолизат-агрегационного теста (ГАТ) и параметры агрегатограммы с max и min концентрациями АДФ.

4. Выявлено предрасполагающее действие генотипического варианта G/A полиморфизма rs1800629 гена TNF- α , ассоциированное с увеличением продукции провоспалительного цитокина, на развитие и клиническое течение ТП. Риск формирования ТП у призывников носителей данного генотипа значительно увеличивается в 2,6 раза ($\chi^2=6,9$; $p=0,01$).

5. Статистически значимых различий в частоте аллелей и генотипов полиморфного локуса гена IL4 (C589T) между группой призывников ТП и контрольной выборкой не выявлено ($\chi^2<3,8$; $P>0,05$). Вклад данного гена в развитие ТП у призывников незначим.

6. Выявлена значимая ассоциация генотипического варианта гена IL6 (C174G) с развитием ТП у призывников. Носительство данного

генотипического варианта является фактором риска развития ТП у призывников ($OR=4,13$; $\chi^2=5,3$; $p=0,025$).

7. Усовершенствованы критерии эффективного прогнозирования риска развития ТП у призывников, позволяющие разрабатывать эффективные индивидуальные лечебно-профилактические мероприятия.

**ONE - TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF HEMATOLOGY**

For administrative use № _____

ABDULAKHATOV BAKHODIR SHARIFZHANOVICH

**CLINICAL-HEMATOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC
CHARACTERISTICS IN ADDICTS WITH THROMBOCYTOPATHIES**

14.00.29 – Hematology and transfusiology

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

TASHKENT - 2021

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2018.2.PhD/Tib694.

Doctoral dissertation was carried out in Republican specialized scientific-practical medical center of hematology.

The abstract of the dissertation was posted in two (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor: **Karimov Khamid Yakubovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Soliev Kodirjon Karimovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Gildieva Margaritta Sobirovna
Doctor of Biological Sciences

Leading organization: **Samarkand State Medical Institute**

The defence of the dissertation will be held on « ____ » _____ 2021, at ____ at the meeting of the One-time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-14.

The abstract of dissertation was distributed on « ____ » _____ 2021.

(Registry record No. ____ dated « ____ » _____ 2021).

A.G. Gadaev

Chairman of the One-time Scientific Council
for the Award of Scientific Degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the One-time Scientific
Council for the Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medical Sciences, docent

Sh.A. Babadjanova

Chairman of the One-time Scientific Seminar
at the Scientific Council for the Award of
Scientific Degrees, Doctor of Medical
Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study is the optimization of diagnosis, prevention and prognosis of thrombocytopathies in people of draft age in the Republic.

The object of the research there were male citizens of the draft age of the Republic aged 18 to 27 years.

Scientific novelty of the research consists of the following:

for the first time, the real frequency of occurrence of TP in the framework of the main types of HD in persons of urban micropopulation of conscription age was determined, which, in turn, can serve as a scientific justification for health organizers when planning the development of relevant services and training medical personnel.

for the first time, a comprehensive assessment of the involvement of hemostatic and molecular genetic factors in susceptibility to the development and formation of TP in conscripts was carried out. New data have been obtained that substantiate the modern theoretical concept of the pathogenesis of this pathology.

the frequencies of distribution of alleles and genotypes of polymorphic loci TNF - α (G308A), IL4 (C589T) and IL6 gene (174G / G) were revealed in relation to their association with the formation and development of TP, as well as clinical features of the course associated with this pathology.

Using geno-phenotypic analysis, new ideas about genetic determinants involved in the regulation of hemostasis disorders were formulated and new criteria for assessing the individual risk of TP in recruits were developed.

Implementation of the research results.

Clinical and hematological treatment of thrombocytopathy in conscripts and on the basis of scientific results obtained for the evaluation of molecular-genetic properties:

Methodical recommendation "Programmatic algorithm for step-by-step assessment of disorders of the hemostasis system" was approved (Reference No. 8n-d / 118 of the Ministry of Health of September 2, 2020). This methodical recommendation allowed to develop early diagnosis and effective treatment of blood diseases and disorders of the hemostasis system by assessing the clinical-hematological and molecular-genetic characteristics of platelets in all conscripts;

Scientific results on the basis of clinical-hematological and molecular-genetic features of thrombocytopathy in conscripts are introduced into health practice, including the practice of primary medical examination of regional and district defense departments of the Ministry of Defense (Ministry of Health August 8, 2020 8n-z / Conclusion No. 97). Implementation of the results of the study TNF- α gene rs1800629 polymorphism associated with the development of thrombocytopathy in conscripts and an increase in pre-inflammatory cytokine products in the clinical course

The G/A genotypic variant has been evaluated for susceptibility effects and the development of clinical measures to prevent a significant 2.6-fold increase in the risk of TP formation in genotype-carrying conscripts.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 110 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Абдулахатов Б.Ш., Каримов Х.Я., Маткаримова Д.С. Системы гемостаза при приобретенной дизагрегационной тромбоцитопатии у призывников // Терапевтический вестник Узбекистана. 2020. - №2. - С. 210-212. (14.00.00; №7)

2. Абдулахатов Б.Ш., Каримов Х.Я., Қажумов А.А. Features of Clinical Course and Risk Factors of Bleeding in Thrombocytopathies among Adolescent // American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2020. -Vol. 10(3). -P. 158-160.

3. Абдулахатов Б.Ш., Каримов Х.Я., Маткаримова Д.С., Бобоев К.Т. Прогностическое значение полиморфизма гена TNF - α (rs1800629) в развитии тромбоцитопатии // Журнал теоретической и клинической медицины. 2020. -№4. - С. 147-150 (14.00.00; №3).

4. Абдулахатов Б.Ш., Каримов Х.Я., Маткаримова Д.С., Бобоев К.Т. Полиморфизм гена IL6 (C174G) у призывников с тромбоцитопатией // Журнал теоретической и клинической медицины. 2020, №4. - С. 150-153 (14.00.00; №3).

II бўлим (II часть; II part)

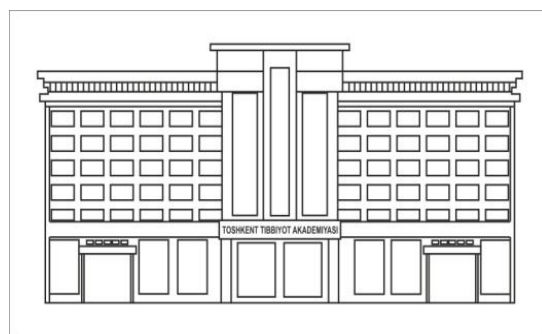
5. Абдулахатов Б.Ш., Рахимкулов Х.Х., Саттаров А.Э., Агзамов Н.Н. Тромбоцитопатии: особенности свёртывающей системы. “Журнал вестник экстренной медицины” научно-практический журнал Ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана. Материалы 14-й Республиканской научно-практической конференции “Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи” - Том X. - №4. 2017. - С. 134.

6. Абдулахатов Б.Ш., Маткаримова Д.С., Фазилов Н.Х., Сабиров Д.Р., Агзамов Н.Н. Гемостазиологические аспекты некоторых геморрагических диатезов. “Журнал вестник экстренной медицины” научно-практический журнал Ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана. Материалы 14-й Республиканской научно-практической конференции “Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи”. - Том X. - №4. 2017. - С. 154.

7. Абдулахатов Б.Ш., Маткаримова Д.С. Генетические полиморфизмы в патогенезе иммунных нарушений системы гемостаза. // “Актуальные вопросы диагностики и лечения травм и хирургических заболеваний военнослужащих” Материалы научно-практической конференции военных хирургов. Ташкент, 2018. 21-22 феврал. – С.149-150.

8. Абдулахатов Б.Ш. “Программа поэтапного алгоритма диагностики нарушений системы гемостаза”. Методические рекомендации. -Ташкент, 2020. - 23с.

Автореферат «Жамият ва бошқарув» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди (4 январ 2021 йил).



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 02 апреля 2021 года
Объем – 2,13 уч. изд. л. Тираж – 30. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0951 - 2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

