

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03.  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**МУСАШАЙХОВ УМИДЖОН ХУСАНОВИЧ**

**ТУРЛИ ЛОКАЛИЗАЦИЯЛИ ҚОН ТОМИРЛАРИ ТРОМБОЗЛАРИ  
ПАТОГЕНЕЗИДА ФОЛАТ МЕТАБОЛИЗМИ ВА ГЕМОСТАЗНИНГ  
ТРОМБОЦИТАР ХАЛҚА БУЗИЛИШЛАРИ ГЕН-  
ДЕТЕРМИНАНТЛАРИНИНГ РОЛИНИ ЎРГАНИШ**

**14.00.16 – Нормал ва патологик физиология**

**ТИББИЙ ФАНЛАР БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ -2021**

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

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

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

**Мусашайхов Умиджон Хусанович**

Турли локализацияли қон томирлари тромбозлари патогенезида фолат метаболизми ва гемостазнинг тромбоцитар халқа бузилишлари ген-детерминантларининг ролини ўрганиш..... 3

**Мусашайхов Умиджон Хусанович**

Изучение роли генов-детерминантов нарушений метаболизма фолатов и тромбоцитарного звена гемостаза в патогенезе сосудистых тромбозов различных локализаций..... 21

**Musashaykhov Umidjon Khusanovich**

Study of the role of genes-determinants of disorders of folate metabolism and platelet hemostasis in the pathogenesis of vascular thrombosis of various localizations..... 41

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 45

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03.  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**МУСАШАЙХОВ УМИДЖОН ХУСАНОВИЧ**

**ТУРЛИ ЛОКАЛИЗАЦИЯЛИ ҚОН ТОМИРЛАРИ ТРОМБОЗЛАРИ  
ПАТОГЕНЕЗИДА ФОЛАТ МЕТАБОЛИЗМИ ВА ГЕМОСТАЗНИНГ  
ТРОМБОЦИТАР ХАЛҚА БУЗИЛИШЛАРИ ГЕН-  
ДЕТЕРМИНАНТЛАРИНИНГ РОЛИНИ ЎРГАНИШ**

**14.00.16 – Нормал ва патологик физиология**

**ТИББИЙ ФАНЛАР БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ -2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.2.PhD/Tib1930 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар:**

**Каримов Хамид Яқубович**

тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Зокиров Ёрқин Узуевич**

тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Сайфуллаева Саида Акрамжоновна**

тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Бухоро давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Форобий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Форобий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**Г.И. Шайхова**

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

**Д.Ш. Алимухамедов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

**А.Б. Саидов**

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

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда тиббиётда тромбоземболик хасталикларни аниқлаш ва даволашда эришилган замонавий ютуқларга қарамасдан бу муаммао ҳозирги кунгача ўз долзарблигини йўқотгани йўқ ва бутун дунёда ишга лаёқатли аҳоли ўртасида ўлимга ва ногиронликга олиб келувчи асосий сабаблардан бири бўлиб қолмоқда. Хорижий муаллифларни маълумотларига қараганда, кенг қамровли изланишлар шуни кўрсатдики, кўп учрайдиган оёқлар чуқур веналари тромбозлари, ишемик инсульт ва миокард инфаркти каби касалликлар тромботик асоратларни энг оғир оқибатларидан бири бўлиб ҳисобланади. Бутун умри давомида ер куррамизнинг ҳар унингчи одами тромбознинг шундай оқибатларини ўзини бошидан кечиради<sup>1</sup>. Шу сабабли, тромбофилияларнинг турли патогенетик шакллари бир-биридан ажратиш, уларни ўз вақтида, эрта аниқлаш тўғри терапевтик тактикалар ва олдини олиш тадбирларни ишлаб чиқиш муҳим муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳонда гемостаз тизимида бир қатор орттирилган ва генетик ўзгаришларга олиб келиши мумкин бўлган кўплаб бузилишлар билан кечадиган тромбофилияни ўрганишга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада тромбофилияларнинг турли патогенетик шакллари бир-биридан ажратиш, уларни ўз вақтида эрта аниқлаш, тўғри терапевтик тактикалар ва олдини олиш тадбирларни ишлаб чиқишни асослаш зарурияти юзага келмоқда. Турли тромбоземболик касалликларнинг ривожланиши ва такрорланиши патогенезида тромбофилиянинг иштирок этиши, уни ҳар томонлама ўрганиш ва тромбоз ҳосил бўлишига олиб келадиган сабабларни аниқлаш бўйича илмий тадқиқотлар алоҳида аҳмият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш, жумладан, гиперкоагуляцион ҳолатга ирсий мойиллик билан боғлиқ тромбоземболик касалликларни олдини олишга қаратилган кенг қўламли тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада, 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишига мувофиқ «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Бу вазифаларни амалга оширишнинг долзарб илмий йўналишларидан бири турли локализацияли қон-томирлари тромбозларини эрта башорат қилиш ва олдини олиш орқали ногиронлик ва ўлим даражасини камайтиришга йўналтирилган фундаментал тадқиқотлар олиб бориш ҳисобланади.

<sup>1</sup> Chiasakul T., De Jesus E., Tong J. et al. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Am Heart Assoc. - 2019. - 8(19). – P.1287 -1292.

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида” 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947 Фармони

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон «Юқумли бўлмаган касалликлар профилактикаси, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорларида, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада ҳизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Бутун дунёда охириги қирқ йил давомида тромботик асоратларни тарқалиши кескин ошиб кетгани кузатилмоқда. Агар шундай ҳолат сақланиб қолса, у ҳолда 2030 йилларга келиб аҳолини 25,4% қисми кардиоваскуляр касалликлардан, асосан, миокард инфаркти ва мия қон айланишининг ўткир бузилишидан вафот этадилар (Chiasakul T., et al., 2019; Miao Gao, et al., 2020). Тромбофилияни тромбозларга алоқадорлиги маълумлигига қарамасдан олимлар ўртасида тромбофилияга ирсий мойиликни аниқлаш муҳимлиги, уни самарадорлиги, бундай мутацияларни ташувчиларда профилактик чора-тадбирларни ўтказиш зарурияти борасида баҳслар давом этмоқда. Хорижий муаллифларнинг маълумотига қараганда, тромбозларни ривожланиши хавф-хатарларини аниқлаш мақсадида ирсий тромбофилияларни скринингини ўтказиш масаласи ҳозирги кунгача мунозарали бўлиб қолмоқда (Linnemann B., et al., 2019). Ҳозирга кунда юртимизда ва жаҳон адабиётида фолат даврининг бир қатор ген-тартибга солувчиларининг (MTHFR (A1298C, C677T), MTRR (A66G), MTR (A2756G)) ва гемостазнинг тромбоцитар халқа генларининг (ITGA2 (C807T) ва ITGB3 (T1565C)) қон томирлар тромбозлари келиб чиқишида муҳим ўрин тутиши ҳақида маълумотлар бор (К.Т.Бобоев ва х.м., 2019; А.Л.Мелкумян ва х.м., 2020; Huang Yu.K., et al. 2019). Бироқ, бу жаҳон маълумотлари аллель ва генотипларни тарқалишини этник гетерогенлиги ва популяцион хусусиятларидан келиб чиқиб, бир хил эмас, бир-бирига зид ва индивидуал. Ушбу муаммонинг жуда муҳим ижтимоий ва тиббий аҳамиятига қарамасдан, ҳозирги вақтда турли локализациялардаги қон-томир тромбози бўлган беморларда фолат даврининг бир қатор ген-тартибга солувчиларининг полиморф вариантларини ташувчанлик даражасини ўрганиш билан боғлиқ тадқиқотлар натижалари юртимизда ва хорижда ҳам баҳсли бўлиб қолмоқда. Бундан ташқари, гемостазнинг тромбоцитар халқа генларининг (ITGA2 (C807T) ва ITGB3 (T1565C)) полиморф локусларининг гиперкоагуляцион синдроми шаклланиши ва қон-томир тромбозининг ривожланишида тарқалиш даражаси, роли ва аҳамияти, шунингдек, ушбу мутацияларнинг беморларда тромботик ҳолатлар ривожланиш хавфининг ўзига хос хусусиятларига таъсири ҳам охиригача ўрганилмаган (Ashraf N., et al.2019).

Ўзбекистонда бир қатор олимлар томонидан турли касалликларда аъзолар ва тизимлар функционал ҳолатида кузатиладиган патологик ўзгаришларга генетик полиморфизмларни таъсирини ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб борилган. Тромбофилиянинг молекуляр-генетик хусусиялари ўрганилган (Ш.Э.Садикова, Х.Я.Каримов, К.Т.Бобоев, 2009). Ишемик инсультда генетик тромбофилик маркерларни ахамияти баҳоланган (Б.Г.Гафуров, Ш.Р.Мубарақов, Х.Я.Каримов, 2015), ўзбек популяциясида сурункали HCV-инфекцияси патогенезининг молекуляр генетик жихатлари ва касаллик кечишини башоратлашда уни ахамияти ўрганилган (С.Б.Азимова, 2018). Бирок, мамлакатимизда бугунги кунга қадар тромбоэмболик касалликларда турли генетик ўзаро таъсирларни ўрганиш бўйича тадқиқотлар етарли эмас.

Шундай қилиб, гемостазга патологик таъсир кўрсатадиган ва тромбоз ривожланишида уларнинг ролини баҳолайдиган баъзи генетик полиморфизмларнинг ташувчанлик даражасини батафсил ва ҳар томонлама ўрганиш кераклиги юзага келиб чиқади. Шу сабабли Ўзбекистонда турли локализацияли тромбозларнинг патогенезини ўрганишда комплекс клиник, молекуляр-генетик текширувларни ўтказиш тадқиқотларни амалга ошириш зарурлигини тақозо этади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №Ф-5СС053 «Тромб ҳосил бўлиши патогенезининг молекуляр-генетик, биокимёвий асослари ва даволаш-профилактика чораларининг ўзига хос хусусиятлари» мавзуси доирасида бажарилган (2019-2021 йй.).

**Тадқиқотнинг мақсади** турли локализацияли қон-томирлари тромбозларининг патогенезида фолат алмашинуви бузилиши ва гемостазнинг тромбоцитар ҳалқа ген-бошқарувчиларининг ролини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

оёқлар чуқур вена томирлари тромбози (ОЧВТ), ишемик инсулт (ИИ) ва миокард инфаркти (МИ) каби турли локализацияли қон-томирлари тромбозлари бўлган беморларда клиник-лаборатор текширувларни ўтказиш;

турли локализацияли қон-томирлари тромбозлари бўлган беморларда қон-томирлари тромбозлари ва гиперкоагуляцион синдромнинг патогенезида фолат алмашинуви бузилишлари ген-бошқарувчилари полиморфизмларининг (MTHFR A1298C, C677T; MTRR A66G; MTR A2756G) ролини ўрганиш;

турли локализацияли қон-томирлари тромбозлари бўлган беморларда гемостазнинг тромбоцитар ҳалқа бузилиши (ITGA2 C807T ва ITGB3 T1565C) ген-детерминантларининг полиморф вариантларининг тарқалиш даражасини ўрганиш ҳамда гиперкоагуляцион синдром патогенезида ва қон-томир тромбози ривожланишида уларнинг ахамиятини баҳолаш;

қон-томир тромбозлари ва тромбоэмболик асоратлар ривожланиш хавфини башоратлаш мезонларини такомиллаштириш ва башоратлаш алгоритминини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объекти** сифатида ОЧВТ (n=35), ИИ (n=35) ва МИ (n=37) бўлган 107 нафар бемор, назорат гуруҳига кирган тромбознинг клиник кўринишисиз ва анамнезда ўзида ва яқин қариндошларида юрак қон-томир касалликлари бўлмаган 103 нафар «шартли-соғлом» шахслар олинган.

**Тадқиқот предмети**ни фолат даври ген-бошқарувчилари полиморфизмари: MTHFR (A1298C, C677T), MTRR (A66G), MTR (A2756G) ва тромбоцитнинг интегрин рецептори – ITGA2 (C807T) ва ITGB3 (T1565C) генлари ташкил этган.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқотда ОЧВТ, ИИ ва МИ нинг мавжуд диагностик стандартлари, клиник, инструментал, биокимёвий, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

гиперкоагуляция синдром шаклланишида ва турли локализацияли қон-томирлари тромбозларининг ривожланишида (ОЧВТ, ИИ ва МИ) фолат даврининг бузилиши ген-бошқарувчилари полиморфизмлари (MTHFR A1298C, C677T; MTRR A66G; MTR A2756G) ва гемостазнинг тромбоцитар ҳалқа бузилиши (ITGA2 C807T и ITGB3 T1565C) генлари полиморф вариантларининг роли аниқланган;

ўрганилаётган генларнинг салбий алел ва генотиплари полиморф кўринишларини тарқалиш даражасини тромбоген асоратларни ривожланишига ирсий мойилликни шаклланиш қонунияти асосланган;

ОЧВТ ривожланишида MTR (A2756G) генининг A/G салбий гетерозигот генотипининг, ИИ ва МИ ривожланиши хавфи учун эса MTHFR (C677T) генетик маркернинг C/T салбий генотипи сезиларли ҳисса кўшиши аниқланган;

ОЧВТ, ИИ ва МИ бўлган беморларда ITGA2 гени C807T полиморфизмининг T/T функционал салбий генотипини ва ИИ, МИ мавжуд беморларда ITGB3 гени салбий гетерозигот генотипи Leu/Pro ни ташувчанлигини аниқланиши тромбоген асоратларни ривожланиш хавфи билан тўғридан-тўғри боғлиқлиги аниқланган;

тромбоэмболик асоратларнинг ривожланиш хавфи ва такрорланишини башоратлаш такомиллаштирилган алгоритми ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

турли локализацияли қон-томирлари тромбозлари (ОЧВТ, ИИ ва МИ) ривожланиш хавфи ва такрорланиш хавф омиллари ҳамда клиник белгиларини эрта аниқлаш тромбоген асоратларнинг эрта олдини олиш имкониятини кенгайтирган;

бир вақтнинг ўзида қон ивиш тизимига протромботик таъсир кўрсатадиган фолат даври ва гемостазнинг тромбоцитар ҳалқа генларининг бир нечта генетик полиморфизмлари ташувчанлигини бўлиши тромбоген асоратларнинг ривожланиш хавфини сезиларли даражада оширганлиги, беморларнинг генотипини бир эмас, балки гемостаз ҳолатига таъсир қилувчи бир нечта генотиплар бўйича ўрганиш билан амалга ошириш кераклиги асосланган;

салбий генотипларнинг протромботик таъсирини ҳисобга олган ҳолда турли локализацияли қон-томир тромбозларининг ривожланиш хавфини башоратлаш такомиллаштирилган алгоритми ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, клиник материаллар ва кузатувлар сони етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий



ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, лаборатор, молекуляр-генетик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, ўтказилган тадқиқотлар халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти замонавий биокимёвий, молекуляр-генетик ва инструментал тадқиқотлар ёрдамида турли локализацияли қон-томир тромбозларининг патогенези соҳасидаги билимларни кенгайтириш, фолат даврининг бузилиши ва гемостазнинг тромбоцитар халқасини тартибга солувчи турли генларнинг прогностик жиҳатдан энг ноқулай полиморфизмларини аниқлаш ва уларнинг тромбоген асоратларни ривожланишидаги ролини баҳоланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти салбий генотипларнинг протромботик таъсирини ҳисобга олган ҳолда турли локализацияли қон-томир тромбозлари ривожланиши хавфини башорат қилиш учун ишлаб чиқилган алгоритм ОЧВТ, ИИ ва МИ каби оғир тромбоэмболик касалликларнинг ривожланишига ирсий мойилликни аниқланганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Турли локализацияли қон-томир тромбозларини ривожланиш хавф омилларини эрта башоратлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

аҳолининг турли қатламлари орасида турли локализацияли қон-томирлари тромбозлари ривожланиш хавфини эрта башоратлаш бўйича олинган илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Турли локализацияли қон-томирлари тромбозлари ривожланиш хавфини башоратлаш услуги» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 28 сентябрдаги 8н-з/309-сон маълумотномаси). Натижада турли локализацияли қон-томирлари тромбозларини эрта башоратлаш имконини берган;

турли локализацияли қон-томирлари тромбозлари ривожланиш хавфини башоратлаш алгоритминини ишлаб-чиқиш асосида олинган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази, Андижон давлат тиббиёт институти клиникаси, Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий марказининг Андижон филиали амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 11 ноябрдаги 08-09/16969-сон маълумотномаси). Натижада, тромбоген асоратлар ривожланишига ирсий мойилликни аниқлаш ва олдини олиш тадбирларини ўз вақтида ўтказиш ва даволаш тартибини мослаштириш орқали ногиронлик ва ўлим хавфини камайтириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 2 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 1 та халқаро ва 1 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 диссертацияларни асосий

илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 115 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** мавзунинг долзарблиги ва зарурати, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари асослаб берилган бўлиб, унинг объекти ва предмети билдирилган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги асослаб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши очиб берилган, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Адабиётлар шарҳи**» деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг батафсил шарҳлари келтирилган. Гемостаз ва тромбознинг патогенетик асослари таҳлил қилинади, тромбофилия бўйича замонавий қарашлар ва унинг тромбоземболик касалликларнинг ривожланишидаги роли, тромбофилияда тромботик асоратлар ривожланишида ирсий хавф омилларининг аҳамияти кўриб чиқилади, шунингдек, ушбу муаммонинг ҳал қилинмаган ёки ўрганиш талаб қилинадиган томонлари кўрсатиб берилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотда фойдаланилган тадқиқот материаллари ва усуллари тавсифи келтирилган. Тадқиқот асосида Андижон давлат тиббиёт институти клиникасининг терапевтик, неврологик ва жаррохлик ҳамда Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий маркази Андижон филиалининг тегишли бўлимларида бўлган, Андижон вилоятида доимий яшаш жойига эга 107 нафар беморларнинг мажмуавий клиник-лаборатория ва молекуляр-генетик текширув натижалари таҳлили ётади. Улар ушбу тадқиқотга қўшилиш ва қўшилмаслик мезонларига мувофиқ танланган 3 та кичик гуруҳдан шакллантирилган асосий гуруҳдан ташкил топган: 1–35 нафар беморда ОЧВТ; 2–35 нафар беморда ИИ; 3–37 нафар беморда МИ мавжуд. Назорат гуруҳига текширув вақтида ва анамнезида тромбознинг клиник кўриниши бўлмаган, шунингдек, ўзида ва яқин қариндошларида юрак-қон томир касалликлари бўлмаган 103 нафар «шартли равишда соғлом» кўнгилли шахслар киритилди.

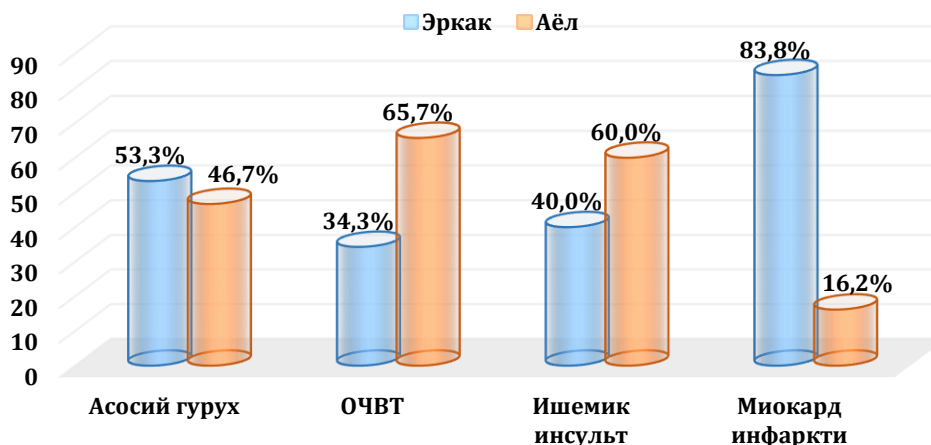
Тромбоз диагностикаси ҳозирги вақтда қабул қилинган клиник тавсияларга мувофиқ амалга оширилди. ОЧВТ бўлган беморларни кичик гуруҳга киритиш мезонлари ҳозирги вақтда ёки анамнезда тромбознинг клиник белгилари мавжудлиги ва инструментал тасдиқлангани (оёқ қон томирлари ультратовуш доплерографияси (УТДГ)) бўлди. Истисно мезонлари клиник белгиларсиз оёқ веналарининг варикоз кенгайиши, тромбознинг клиник аломатлари йўқлиги ва уни инструментал тасдиқланмагани бўлди.

ИИ бўлган беморларнинг кичик гуруҳига ишемик тур бўйича ўткир мия қон айланишининг бузилиши бўлган, ҳозирги вақтда ёки анамнезда клиник ва

инструментал тарзда тасдиқланган (МРТ текшируви натижаси ва тромбознинг ривожланиши уйқу артерияларнинг дуплекс сканирланиши билан тасдиқланиши) беморлар киритилган. Истисно мезонлари бўлиб геморрагик инсульт ҳисобланган. МИ билан оғриган беморларнинг кичик гуруҳи учун ҳозирги вақтда ва анамнезда ЮИК, ўткир миокард инфаркти, ST сегментининг кўтарилиши билан бирга кечувчи клиник ва инструментал тарзда тасдиқланган (ЭКГ, ЭХО-КГ маълумотлари ва каронарографияда тромбозни тасдиқлаш) беморлар киритилган. Истисно мезонлари бўлиб туғма ва орттирилган юрак нуқсони, ДКМП, ГКМП, перикардит, миокардитлар ҳисобланган.

Асосий ва назорат гуруҳларидаги барча тадқиқотлар 18 ёшдан катта беморларда ва беморнинг тадқиқотга розилиги билан амалга оширилди. Тадқиқотда барча кичик гуруҳларга 18 ёшдан кичик, ҳомиладор ва ундан 6 ҳафта кейинги, шунингдек, онкологик касалликлари бўлган беморлар киритилмади.

Ёш ва ўрта ёшдаги беморлардан асосий гуруҳда фақат 25 (23.3%) нафар киши бор эди. Беморларнинг кўп қисмини катта ёшдагилар ташкил этди. Улардан 51–60 ёшда -30 (28.0%), 60 ёшдан катта -52 (48.6%) беморлардир. Беморларнинг жинсига қараб тақсимланишидан 107 нафар беморларнинг 57 нафари (53.3%) эркак ва 50 нафари (46.7%) аёл киши эканлиги маълум бўлди (1-расмга қаранг). Асосий гуруҳда беморларнинг ўртача ёши  $58.1 \pm 1.3$  ёш, хусусан, ОЧВТ билан  $48.5 \pm 2.7$  ёш, ИИ билан  $63.5 \pm 1.7$  ёш, МИ бўлган беморларнинг ўртача ёши  $62.2 \pm 1.6$  ёшни ташкил этди. Назорат гуруҳидаги соғлом шахсларнинг ўртача ёши  $52.3 \pm 3.9$  бўлди. Ёши ва жинсий таркибга кўра, ўрганилаётган ва назорат гуруҳлари бир-бирига яқин.



1-расм. Асосий гуруҳдаги беморларни жинсига кўра тақсимланиши

Тадқиқот протоколи қуйидагиларни ўз ичига олади: клиник текширув, инструментал, лаборатор, биокимёвий ва молекуляр-генетик тадқиқотлар. Қон ивиш тизимининг ҳолати қуйидаги мезонларга мувофиқ баҳоланди: Саенет бўйича фаоллаштирилган қисман тромбопластин вақти (ФҚТВ), Квик усули бўйича протромбин индекси, Фуэнте Ита бўйича тромботест, Рутберг бўйича плазмада фибриноген концентрацияси, Квик усули бўйича халқаро меъёрлаштирилган нисбат (ХМН), Сухарев бўйича қон ивиш вақти.

Тадқиқотнинг генетик усуллари ОЧВТ, ИИ ва МИ бўлган беморларда фолат даври бузилиши билан белгиланган генларнинг генетик ДНК- полиморфизмлари

энг муҳим тромбоген асоратлари ривожланиши билан боғлиқ аллел ва генотипларнинг тақсимланиш даражасини ўрганишдан иборат: MTHFR (A1298C, C677T), MTRR (A66G), MTR (A2756G) ва интегриннинг тромбоцитар рецепторли генлар полиморфизми ITGA2 (C807T) ва ITGB3 (T1565C). Генетик мутациялар текшируви ЎзР ССВ РИГИАМнинг молекуляр тиббёт ва хужайравий технологиялар ва тиббий генетика лабораторияси бўлимларида олиб борилди.

Тадқиқ қилинаётган генларнинг полиморфизм ассоциациялари таҳлили «case-control» (ҳолат-назорат, икки намунани таққослаш) модели ёрдамида амалга оширилди. Олинган маълумотларнинг генетик текшируви ва таҳлиллари шаффофлиги, хавфни прогнозлаш сифатини ошириш мақсадида GRIPS принципларига мувофиқ амалга оширилди.

ПЗР таҳлиллари Applied Biosystems 2720 (АҚШ) и CG1-96 («Corbett Research» QUAGEN Германия) ва Rotor GeneQ (QUAGEN Германия) амплификация дастурларига мувофиқ олиб борилди. Беморлардан қон олишда ЭДТА билан Vacutainer Becton Dickinson International (АҚШ) стандарт вакуум пробиркаларидан фойдаланилди.

Олинган тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш Stat Soft Statistica 10.0 (АҚШ) стандарт дастур тўплами ёрдамида амалга оширилди. Харди-Вайнбергнинг каноник тақсимланишидан ўрганилган ДНК полиморфизмларининг генотипларини тақсимлашни баҳолаш (<http://wbiomed.curtin.edu.au/genepop>) интернетда мавжуд бўлган «Gene Pop» («Genetics of Population») генетик маълумотларни таҳлил қилиш учун компьютер дастуридан фойдаланган ҳолда амалга оширилди.

Ўрганилаётган ва назоратдаги беморларда тромботик жараёнларнинг ривожланиш хавфини баҳолаш ҳамда аллел ва генотиплар частотасини таққослаш учун  $\chi^2$  Пирсон мезонлари ва 95% ишонч оралиғи билан имконият нисбати (OR)дан фойдаланилди. 2×2 боғлиқлик жадваллари учун агар жадвалнинг камида битта катагидаги даража 5 дан кам ёки тенг бўлса, Йетсанинг узлуксизлиги учун тузатилган  $\chi^2$  мезонлари қўлланилди.

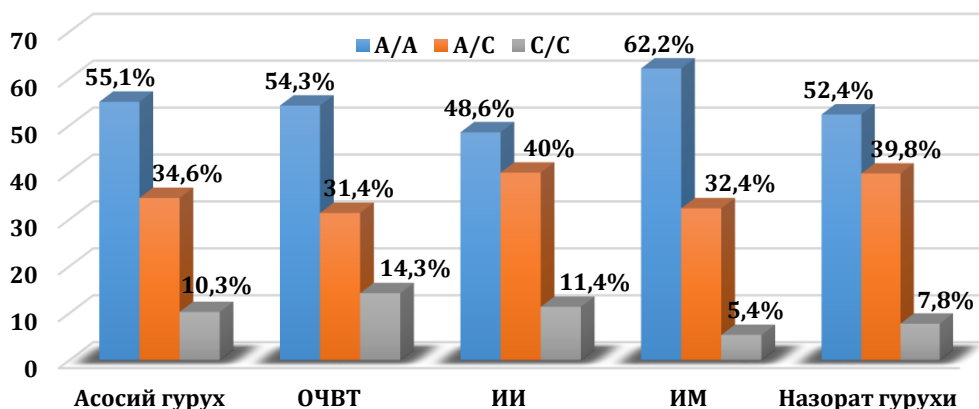
Ассоциациялар даражаси odds ratio (OR) ва унинг 95% ишонч оралиғи (95% ИД) нинг нисбат қийматларида қуйидаги формула бўйича баҳоланди:  $OR = (a \times d) / (b \times c)$ , бу ерда a – беморлар намунасидаги аллел (генотип) даражаси, b – назорат намунасидаги аллел (генотип) даражаси, c – беморлар намунасидаги бошқа аллеллар (генотиплар)нинг даражаси йиғиндиси, d – бошқа аллеллар (генотиплар)нинг даражаси миқдори. OR=1 қиймати ассоциация йўқлигини кўрсатди. OR>1 қиймати юқори хавф омили, OR<1 – паст хавф омили сифатида баҳоланди.

Диссертациянинг «**Турли локализацияли қон-томир тромбози бўлган беморларни молекуляр-генетик ўрганиш натижалари**» деб номланган учинчи бобида асосий ва назорат гуруҳидаги беморларни, қандай патология бўлишидан қатъий назар, стационарга келган вақтидаги қон ивиш тизимини асосий кўрсаткичлари ҳолати таҳлил қилинган. Улар бир-биридан катта фарқ қилмаган ва солиштириш мумкин. Барча беморларда, улардан баъзилари ушбу касаллик ривожлангунга қадар антикоагулянтлар қабул қилиб юрганига

қарамасдан, гиперкоагуляцияга мойиллик кузатилди. Гиперкоагуляция ҳолати кўпроқ оёқлар чуқур веналари тромбози бўлган беморлар гуруҳида кузатилди. Бундан ташқари турли локализацияли қон-томирлари тромбозларида ўтказилган молекуляр-генетик тадқиқотлар натижалари тақдим этилган. Ўрганилаётган генлар полиморфизмларининг тромбофилик ҳолатларни шаклланиши ва улар билан боғлиқ бўлган тромботик асоратларни, шу жумладан оёқлар чуқур вена қон томирлари тромбози, ишемик инсульт, миокард инфаркти ривожланишига таъсирини баҳолаш натижалари келтирилган. Агар тадқиқ қилинаётган гуруҳдаги ўрганилаётган геннинг полиморфик вариантларини аниқлаш назоратдагиларга қараганда анча юқори бўлса, бу тромбоген асоратлар ривожланиш хавфини оширади. Бундай ҳолда, ассоциациянинг юқори натижаси шуни кўрсатадики, ўрганилган ДНК полиморфизми маълум бир тромботик касалликнинг ривожланиш хавфига бевосита таъсир қилади ёки ушбу патологиянинг ривожланиш ёки такрорланиш таҳдидига боғлиқ бўлган наслий хавф учун генетик белги сифатида баҳоланади.

Тадқиқот давомида МТНFR генининг иккита генетик маркери текширилди: МТНFR А1298С ва МТНFR С677Т.

Ҳар бир генетик мутацияни алоҳида-алоҳида ўрганишда бизнинг тадқиқотларимизда МТНFR генининг А1298С полиморфизмининг ушбу патологияларда қон-томир тромбози ривожланиши хавфига сезиларли таъсири кузатилмади. Ушбу маълумот жаҳон маълумотларига зид эмас. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, асосий гуруҳдаги МТНFR генида А1298С полиморфизмининг ноўя аллел ва генотипларини аниқланиш даражаси назорат гуруҳига нисбатан оз миқдорда юқори эди (2-расмга қаранг).



**2-расм. Беморлар гуруҳи (n=107) ва назорат гуруҳида (n=103) МТНFR гени А1298С полиморфизми генотипларининг тақсимланиши**

Бу салбий аллел С ва улар билан боғлиқ А/С, С/С генотиплари респондентларда аниқланганида уларда турли локализациялардаги қон-томир тромбози ривожланиш хавфи кузатилмаганидан далолат беради. Ушбу полиморфизмнинг ташувчанлиги тромбоген асоратларнинг ривожланиш ва такрорланиш хавфини оширмайди ва у турли локализацияларнинг қон-томир тромбозлари ривожланиш хавфининг мустақил белгиси ҳисобланмайди.

МТНFR генининг С677Т ва 677Т аллеллар генотиплари аниқланиши ва тақсимланиши асосий гуруҳ беморлари ва соғлом шахсларда бир-бирдан катта фарқ қилмади (1-жадвалга қаранг).

**Беморлар ва назорат гуруҳида МТНFR гени С677Т полиморфизми ўртасидаги ўзаро боғлиқлик**

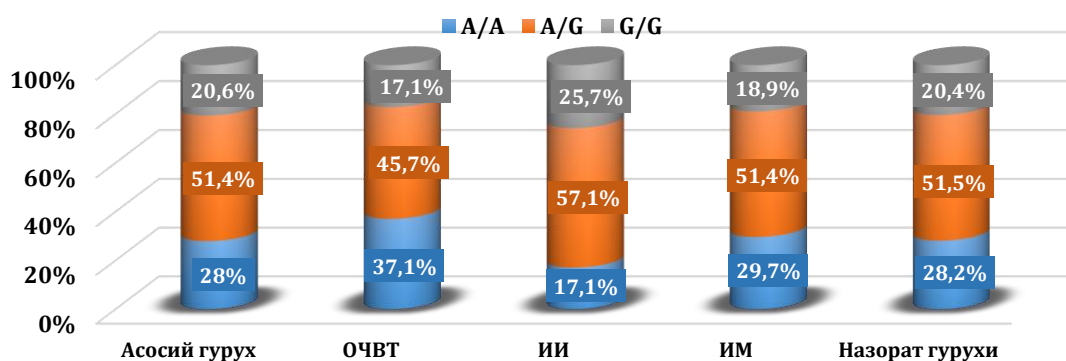
Тадқиқ қилинаётган гуруҳлар	Алеллар ва генотиплар	Назорат гуруҳига нисбатан статистик фарқлар					
		Relative risk		Odds ratio		$\chi^2$	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Асосий гуруҳ (n=107)	C	0.86	0.71 – 1.04	0.7	0.48 – 1.09	2.4	0.1
	T	1.17	0.96 – 1.42	1.4	0.91 – 2.10		
	C/C	0.78	0.60 – 1.03	0.6	0.35 – 1.05	3.2	0.07
	C/T	1.29	0.97 – 1.71	1.7	0.94 – 2.97	3.1	0.08
	T/T	1.23	0.79 – 1.94	1.5	0.58 – 3.99	0.7	0.4
ОЧВТ (n=35)	C	0.9	0.58 – 1.40	0.9	0.48 – 1.58	0.2	0.6
	T	1.11	0.71 – 1.72	1.1	0.63 – 2.08		
	C/C	0.84	0.47 – 1.49	0.8	0.37 – 1.71	0.3	0.5
	C/T	1.22	0.67 – 2.21	1.3	0.58 – 2.92	0.4	0.5
	T/T	1.07	0.37 – 3.11	1.1	0.27 – 4.52	0.02	0.9
ИИ (n=35)	C	0.72	0.47 – 1.08	0.6	0.36 – 1.12	2.5	0.1
	T	1.4	0.93 – 2.11	1.6	0.89 – 2.81		
	C/C	0.59	0.32 – 1.08	0.5	0.23 – 1.09	3.1	0.08
	C/T	1.71	0.92 – 3.17	2.0	0.90 – 4.65	2.9	0.09
	T/T	1.63	0.63 – 4.23	1.9	0.51 – 7.19	0.9	0.3
МИ (n=37)	C	0.76	0.51 – 1.14	0.7	0.39 – 1.22	1.7	0.2
	T	1.31	0.88 – 1.95	1.4	0.82 – 2.56		
	C/C	0.66	0.38 – 1.17	0.6	0.27 – 1.23	2.1	0.1
	C/T	1.52	0.84 – 2.74	1.8	0.79 – 3.93	2.0	0.2
	T/T	1.46	0.57 – 3.70	1.7	0.45 – 6.14	0.6	0.4

ОЧВТ бўлган беморларда МТНFR гени С677Т полиморфизмининг аниқланиш даражасини баҳолаш шуни курсатдики, бу салбий Т аллелини аниқлаш ва унга боғлиқ бўлган салбий С/Т ( $\chi^2=0.4$ ;  $p=0.5$ ; OR=1.3) гетерозигот генотипини ва мутант Т/Т гомозигот генотипини ( $\chi^2=0.02$ ;  $p=0.9$ ; OR=1.1) назорат гуруҳига нисбатан оз миқдорда юқори эканлигини ва ушбу мутацияларнинг ташувчанлиги ОЧВТ ривожланиш хавфини орттирмаслигини кўрсатди.

ИИ бўлган беморларда мутант Т аллел ( $\chi^2=2.5$ ;  $p=0.1$ ; OR=1.6; 95% CI:0.89–2.81) ва у билан боғлиқ салбий С/Т маркерининг ( $\chi^2=2.9$ ;  $p=0.09$ ; OR=2.0; 95% CI:0.90–4.65) ташувчанлик улуши ортишига мойиллик аниқланди. Бу мутант Т аллел ва салбий С/Т гетерозигот генотипи аниқланганда ИИ ривожланиш хавфи ортишидан далолат беради.

ИИ бўлган беморларда салбий Т/Т генотипини аниқлаш ушбу патологиянинг ривожланиш хавфини оширмайди ( $\chi^2=0.9$ ;  $p=0.3$ ; OR=1.9; 95% CI:0.51–7.19). МИ билан оғриган беморларда гетерозигот С/Т генотипининг аниқланиш даражаси ошиши кузатилди ( $\chi^2=2.0$ ;  $p=0.2$ ; OR=1.8; 95% CI:0.79–3.93). Асосий гуруҳда, бу генотип аниқланганда МИ ривожланиш хавфи назорат гуруҳига нисбатан 1.8 марта кўпайди. Юқорида айтиб ўтилган салбий аллел ва С677Т генотиплари ИИ ва МИда аниқланганда тромботик асоратлар ривожланиш хавфи пайдо бўлиши аниқланди.

Тадққотимизда ушбу патологияларда қон-томирлар тромбози ривожланиш хавфи пайдо бўлишида МТНFR генининг А66G мутациясини аҳамиятли таъсири борлиги аниқланмади (3-расмга қаранг). Ушбу полиморфизм топилганда OR статистика жиҳатидан ишончли эмас.



3-расм. Беморлар гурухи (n=107) ва назорат гуруҳида (n=103) MTRR гени A66G полиморфизми генотипларининг тақсимланиши

Шундай қилиб, MTRR генида A66G полиморфизм детекциясидан олинган натижалар ушбу локуснинг турли локализациялардаги қон-томир тромбозлари ривожланишига сезиларли ҳисса қўшмаслигини кўрсатади.

MTR генининг A2756G полиморфизмини ўрганишда фақатгина 2756G салбий гомозигот аллел ўрганилаётган гуруҳда сезиларли даражада кўп аниқланди ва назорат гуруҳи ( $\chi^2=5.7$ ;  $p=0.02$ ; OR=1.8; 95%CI:1.1-2.85) вакиллари билан таққослаганда патология ривожланиш хавфини 1.8 марта оширди. A/G ва G/G салбий генотиплари ташувчанлигини ўзи ҳам турли локализациялардаги қон-томир тромбозлари ривожланиш хавфини сезиларли даражада оширди (2-жадвалга қаранг).

2-жадвал

Беморлар ва назорат гуруҳида метионин синтаз (MTR) гени A2756G полиморфизми ўртасидаги ўзаро боғлиқлик

Тадқиқ қилинаётган гуруҳлар	Аллеллар ва генотиплар	Назорат гуруҳига нисбатан статистик фарқлар					
		Relative risk		Odds ratio		$\chi^2$	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Асосий гурух (n=107)	A	0.77	0.64 – 0.94	0.6	0.35 – 0.91	5.7	0.02*
	G	1.29	1.06 – 1.57	1.8	1.10 – 2.85		
	A/A	0.74	0.57 – 0.96	0.5	0.30 – 0.93	4.9	0.03*
	A/G	1.31	1.00 – 1.73	1.8	0.97 – 3.21	3.5	0.06
	G/G	1.54	1.02 – 2.31	2.7	0.80 – 9.37	2.8	0.09
ОЧВТ (n=35)	A	0.59	0.39 – 0.9	0.5	0.26 – 0.89	5.5	0.02*
	G	1.68	1.11 – 2.56	2.1	1.12 – 3.92		
	A/A	0.52	0.30 – 0.91	0.4	0.19 – 0.89	5.2	0.02*
	A/G	1.87	1.04 – 3.37	2.3	1.03 – 5.36	4.3	0.04*
	G/G	2.24	0.86 – 5.84	3.2	0.65 – 15.54	2.2	0.14
ИИ (n=35)	A	0.69	0.44 – 1.07	0.6	0.31 – 1.13	2.6	0.1
	G	1.46	0.93 – 2.27	1.7	0.88 – 3.23		
	A/A	0.67	0.38 – 1.18	0.6	0.26 – 1.27	1.9	0.2
	A/G	1.42	0.77 – 2.60	1.6	0.69 – 3.71	1.2	0.3
	G/G	1.97	0.77 – 5.04	2.7	0.56 – 13.07	1.6	0.2
МИ (n=37)	A	0.73	0.47 – 1.13	0.6	0.33 – 1.21	1.9	0.2
	G	1.38	0.89 – 2.14	1.6	0.83 – 2.99		
	A/A	0.72	0.41 – 1.25	0.6	0.29 – 1.38	1.3	0.2
	A/G	1.31	0.72 – 2.39	1.4	0.63 – 3.34	0.79	0.4
	G/G	1.83	0.72 – 4.64	2.4	0.51 – 11.81	1.3	0.2

Патологиялар кесимидаги генетик тадқиқотлар натижалари ОЧВТ бўлган беморларда G мутант аллелининг сезиларли даражада 2.1 марта ( $\chi^2=5.5$ ;  $p=0.02$ ;

OR=2.1; 95%CI:1.12-3.92) ва унга алоқадор салбий генотиби A/G да ( $\chi^2=4.3$ ;  $p=0.04$ ; OR=2.4; 95%CI:1.03-5.36) 2.3 марта ошганлигини кўрсатди, бу тромбоген асоратларнинг юқори хавф омили ҳисобланади. Шу билан бирга, MTR генининг A/A полиморфизмининг қулай генотиби ОЧВТ ривожланиш хавфини камайтириши мумкин ( $\chi^2=5.2$ ;  $p=0.02$ ; OR=0.4; 95%CI:0.19-0.89). G/G мутант генотипини аниқланганда тромбоз хавфи кичик ( $\chi^2=2.2$ ;  $p=0.02$ ; OR=3.2; 95% CI:0.65–15.54) бўлди.

ИИ ва МИ бўлган беморларда салбий гетерозигот ва гомозигот генотиплари аниқланиши тромбоз ривожланиши хавфининг кичик хавф омили ҳисобланади.

Бошқа ўрганилаётган фолат даври генларининг полиморфизмлари гемостазга протромботик таъсир кўрсатади, гарчи улар ОЧВТ, ИИ ва МИ касалликларида ташувчанлик тезлигини оширишга мойил бўлса-да, аммо бу ишончли эмас.

Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, ОЧВТ ривожланиш хавфи нафақат мавжуд генларнинг умумий сони, балки ушбу патологиянинг ривожланишига сезиларли таъсир кўрсатадиган алоҳида мутацияларни ҳам аниқланиши билан узвий боғлиқ, масалан, MTR генининг A2756G полиморфизмининг салбий генотиби A/G каби. Бундан ташқари, ўрганилаётган барча беморларда гетерозигот ҳолатида MTRR ва MTR генларининг биргаликдаги комбинацияси ҳам кузатилди.

Олиб борилган тадқиқот натижалари шуни курсатдики, фолат даври генларининг мутацияси аниқланган ОЧВТ, ИИ, МИ бўлган кўпчилик беморларнинг яқин қариндошларида ҳам турли тромбоэмболик касалликлар кузатилгани маълум бўлди. Бу ушбу беморларни турли тромбоген асоратлар ривожланиши, шунингдек, касалликнинг қайталаниши хавфи юқори бўлган шахслар гуруҳига киритишга имкон беради. Агар зарур профилактик чоралар ўз вақтида бажарилмаса, тромбофилияга ирсий мойиллик мавжудлиги келажақда ушбу беморларда тромбоэмболик касалликларнинг қайталанишига олиб келиши мумкин.

Шундай қилиб, фолат даври генларида ўрганилган полиморфизмларнинг таҳлили алоҳида мутант генотиплар юзага келишида фолат кислотаси алмашинувининг бузилиши билан боғлиқ ҳаёт учун хавfli тромбоген асоратларга мойиллигини аниқлашга имкон берди. Тромбоцитлар адгезияси омилларини кодловчи фолат даври генларида ДНК полиморфизмларининг роли ОЧВТ, ИИ ва МИ каби тромбоэмболик касалликлар хавфига нисбатан улар ҳали ҳам тўлиқ аниқланмаган бўлса-да, уларнинг тромботик асоратларни келтириб чиқариш хавфини четлаб ўтиш мумкин эмас.

ITGA2 (C807T) тромбоцитлар ретцепторлари (интегрин) генининг полиморфизмини ўрганиш асосий ва назорат гуруҳи ўртасида 807C ва 807T полиморфик вариантларининг аниқланиш даражасида сезиларли фарқ борлигини кўрсатди (3-жадвалга қаранг).

Ёввойи C аллел тезлиги ва унинг асосий гуруҳдаги аждод C807C гомозигот генотипининг тегишли миқдорини сезиларли даражада камайишини назорат қилиш гуруҳи билан солиштирганда, бу вариантнинг хавфсизлиги ва бу генотипнинг ОЧВТ, ИИ, МИ шаклланишига нисбатан ҳимоя таъсири бўлиши эҳтимоли борлиги аниқланди. Асосий гуруҳдаги салбий T аллели назорат гуруҳи билан солиштирганда 2 марта сезиларли даражада ошди ( $\chi^2=11.1$ ;  $p=0.001$ ; OR=2.0; 95%CI:1.32-2.96).



**Беморлар ва назорат гуруҳида интегрин альфа-2 (ITGA2) гени C807T полиморфизми ўртасидаги ўзаро боғлиқлик**

Тадқиқ қилинаётган гуруҳлар	Алеллар ва генотиплар	Назорат гуруҳига нисбатан статистик фарқлар					
		Relative risk		Odds ratio		$\chi^2$	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Асосий гуруҳ (n=107)	C	0.73	0.61 – 0.87	0.5	0.34 – 0.76	11.1	0.0008*
	T	1.38	1.15 – 1.65	2.0	1.32 – 2.96		
	C/C	0.68	0.51 – 0.92	0.5	0.27 – 0.83	6.8	0.009*
	C/T	1.33	0.96 – 1.84	1.7	0.94 – 3.09	3.1	0.08
	T/T	2.32	1.57 – 3.42	6.1	2.39 – 15.63	15.8	0.0001*
ОЧВТ (n=35)	C	0.59	0.40 – 0.88	0.5	0.28 – 0.85	6.5	0.01*
	T	1.68	1.13 – 2.51	2.0	1.17 – 3.58		
	C/C	0.50	0.26 – 0.97	0.4	0.18 – 0.93	4.6	0.03*
	C/T	1.77	0.89 – 3.52	2.1	0.87 – 4.99	2.8	0.09
	T/T	2.85	1.30 – 6.23	4.5	1.32 – 15.12	6.3	0.01*
ИИ (n=35)	C	0.62	0.42 – 0.92	0.5	0.30 – 0.90	5.4	0.02*
	T	1.62	1.08 – 2.41	1.9	1.11 – 3.38		
	C/C	0.62	0.34 – 1.15	0.5	0.24 – 1.18	2.4	0.1
	C/T	1.33	0.68 – 2.61	1.4	0.61 – 3.42	0.7	0.4
	T/T	2.63	1.29 – 5.32	4.2	1.33 – 13.62	6.5	0.01*
МИ (n=37)	C	0.62	0.42 – 0.91	0.5	0.30 – 0.88	5.9	0.01
	T	1.62	1.10 – 2.38	2.0	1.13 – 3.39		
	C/C	0.59	0.32 – 1.07	0.5	0.22 – 1.08	3.2	0.07
	C/T	1.46	0.76 – 2.80	1.6	0.71 – 3.81	1.3	0.2
	T/T	2.63	1.29 – 5.32	3.3	1.13- 9.49	5.2	0.02*

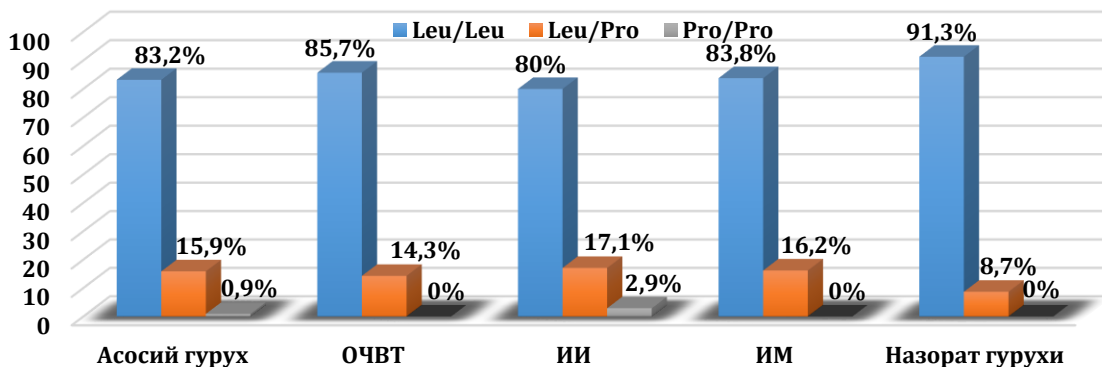
Асосий гуруҳдаги беморлар орасида салбий гетерозигот генотипининг C807T ташувчанлиги 46.7% ҳолатларда аниқланди. Салбий C/T генотипини аниқлашда тромботик жараёнларнинг ривожланиш хавфи кам бўлган ( $\chi^2=3.1$ ;  $p=0.08$ ;  $OR=1.7$ ; 95% CI:0.94-3.09). ОЧВТ касалликларида ITGA2 генининг салбий гомозигот варианты тромбоэмболик касалликларга чалинган беморларнинг 21.5% да аниқланди. Асосий гуруҳдаги беморларда T807T генотипининг салбий гомозигот вариантынинг юқори даражаси тромбоген асоратлар ривожланиш хавфининг 6.1 баробарига ошишига тўғри келди ( $\chi^2=15.8$ ;  $p=0.0001$ ;  $OR=6.1$ ; 95% CI:2.39-15.6).

Алоҳида патологиялар кесимида қиёсий таҳлил мутант T/T генотипини аниқлаш тромботик жараёнларининг ривожланиш ва такрорланиш хавфини сезиларли даражада оширди, хусусан, ОЧВТ 4.5 марта ( $\chi^2=6.3$ ;  $p=0.01$ ;  $OR=4.5$ ; 95% CI:1.32-15.12), ИИ – 4.2 марта ( $\chi^2=6.5$ ;  $p=0.01$ ;  $OR=4.2$ ; 95% CI:1.33-13.62) МИ- 3.3 марта ( $\chi^2=5.2$ ;  $p=0.02$ ;  $OR=3.3$ ; 95% CI:1.13- 9.49). Бу ОЧВТ, ИИ ва МИ бўлган беморларда салбий генотип мавжуд бўлса, тромбоген асоратларнинг ривожланиш ва такрорланиш хавфи ўта юқори эканлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, ОЧВТ, ИИ ва МИ бўлган беморларда назорат гуруҳи билан солиштирганда тромбоз ривожланиш хавфи салбий T/T гомозигот генотипи C807T полиморфизми аниқланида хавфи сезиларли ўсишини кўрсатди, бу курсаткичга патологиялар ривожланишига олиб келадиган тромбоэмболик асоратларнинг ривожланиш хавфи юқори омил сифатида қаралиши мумкин. Турли локализациядаги қон-томир тромбозига чалинган беморларнинг кўпчилиги бу локуснинг мутант аллели ташувчиси бўлиб, уларнинг тромбоэмболик

касалликларга чалинган қариндошлари ҳам бўлган. ОЧВТ бўлган беморларда генетик полиморфизмлар назорат гуруҳида ўртача, генотипларнинг гомозигот вариантларидан кўра кўпроқ аниқланди. Бу беморларнинг ушбу тоифасида генотиплашнинг муҳим диагностик ролини кўрсатади.

(ITGB3) тромбоцитлар рецептор гени полиморфизмини тадқиқ қилиш прогностик мақсадда муҳим аҳамиятга эга. Бу қон ивиш тизимидаги бузилишлар туфайли юрак-қон томир касалликларининг ривожланиш хавфини ва тромботик асоратлар ривожланиши эҳтимолини баҳолаш имконини беради. Бизнинг тадқиқотимизда салбий аллел Pro 8.9% беморларда, назорат гуруҳида эса 4.4% да аниқланди (4-расмга қаранг).



4-расм. Беморлар гуруҳи (n=107) ва назорат гуруҳида (n=103) интегрин бета-3 (ITGB3) гени Leu33Pro полиморфизми генотипларининг тақсимланиши

Leu/Pro полиморфизмининг салбий гетерозигот шакли беморларнинг 15.9% да топилган, бу соғлом шахслар гуруҳига нисбатан 2.0 марта кўпдир ( $\chi^2=2.6$ ;  $p=0.1$ ;  $OR=2.0$ ;  $95\%CI:0.85-4.71$ ). Бу барча беморлар гуруҳларида кузатилган, яъни бу генотипни беморларда аниқлаш ОЧВТ, ИИ ва МИ ривожланиш хавфи борлиги ҳақида гувоҳлик беради. Беморларда тромбоцитлар гликопротеин ITGB3 Leu33Pro гени полиморфизмининг салбий генотипларини аниқлаш қон-томир тромбози ривожланиши хавфига таъсир этади.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотдан маълум бўлишича, веноз тромбоз эмболияси, ишемик инсульт ва миокард инфаркти каби тромботик касалликларга индивидуал мойиллик, нафақат ҳаёт тарзи, балки генетик омиллар ҳам таъсир этади. Тромбоз профилактикаси муҳимдир, чунки бу патология жуда кенг тарқалган ва беморнинг ҳаётига бевосита таҳдид солади.

Баъзи тадқиқотчилар алоҳида полиморфизм бўйича генетик мутацияларни ўрганишда тромботик жараёнлар ва унинг асоратлари ривожланиш хавфини баҳолаш учун маълумотлар кам деб ҳисоблайдилар. Шу сабабли, беморларда гемостаз ва коагуляциянинг бошқа кўрсаткичлари бўйича генотиплашни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир. Фақатгина алоҳида номзод генларни эмас, балки улар ўртасидаги мураккаб ўзаро таъсирларни ўрганиш ушбу касалликларда кўпроқ патогенетик асосли ёндашув ҳисобланади. Турли тадқиқотлар маълумотларининг мос келмаслиги тромбоз эмболик касалликларнинг ирсий таҳдиди нафақат битта ген таъсирига эмас, балки бир нечта генлар ва бошқа хавф омиллари томонидан назорат қилинадиган бир нечта патофизиологик йўллар ўртасидаги ўзаро таъсирларга асосланади. Гемостаз тизимининг бир нечта генларида генетик мутациялар

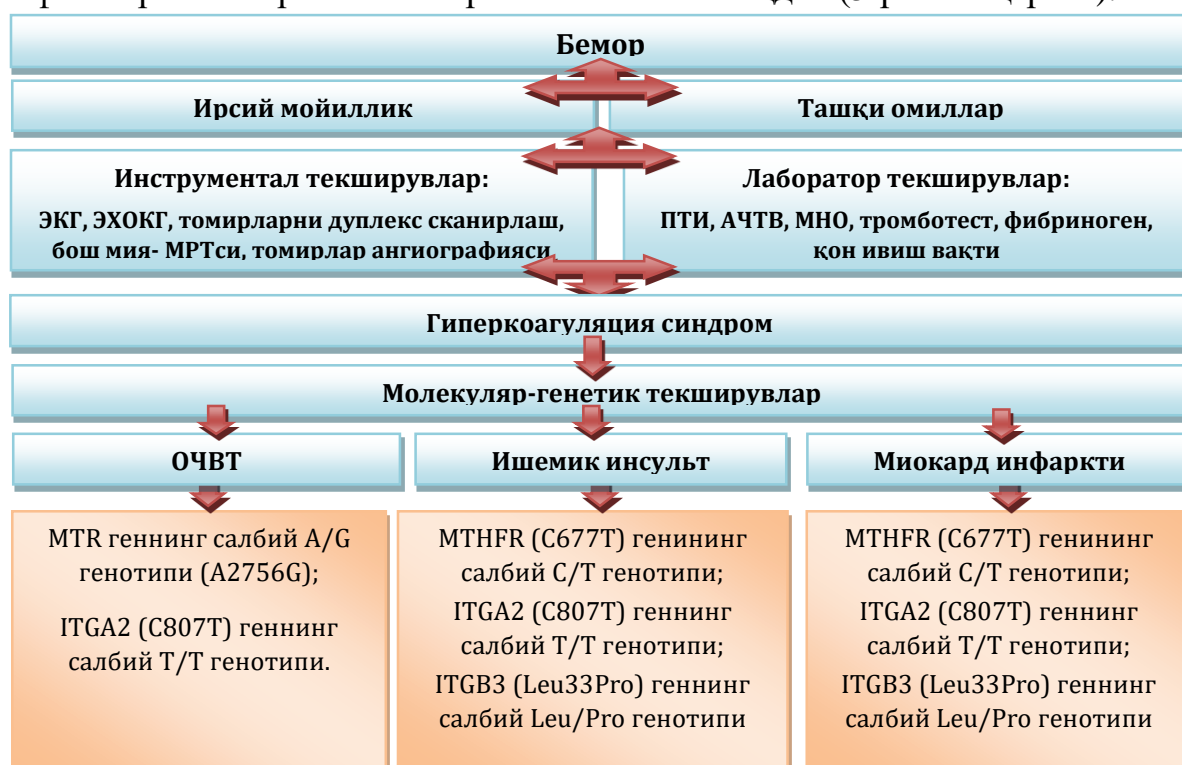
аниқланганда, бемор тромбоген асоратларнинг оғир шакллари ривожланишига мойил бўлади. Тромбофилик ҳолатларига мойилликнинг бир нечта ирсий омилларини бир вақтнинг ўзида аниқланиши тромбоз хавфини сезиларли даражада оширади. Бу тромбоэмболик асоратлар ривожланишига олиб келадиган мураккаб молекуляр-генетик механизмларни ўрганиш бўйича тадқиқотларни давом эттириш зарурлигини яна бир бор тасдиқлайди.

Тромбофилиянинг мусбат оилавий анамнези бўлган одамлар учун генетик маслаҳат ва ДНК тести айниқса муҳимдир. Молекуляр-генетик тадқиқотлар тромбофилия профилактикасида муҳим роль ўйнаши мумкин. Бошқа касалликлар бўйича маслаҳатлашув вақтида, оилавий анамнез маълумотини тўплаш пайтида бу тромбоз хавфи остида бўлган одамларни ажратиб олиш ва уларни молекуляр тестларни ўз ичига олган профилактик чора-тадбирлар ҳақида огоҳлантириш имконини беради.

Агар профилактика бўйича зарур чоралар ўз вақтида қабул қилинмаса, генетик ирсий ташувчанликка мойиллик кейинчалик ОЧВТ, ИИ ва МИ каби тромбоэмболик касалликларнинг ривожланиши ва қайталанишига олиб келиши мумкин. Тромботик жараёнларнинг ривожланиш хавфи нафақат иштирок этган генларнинг умумий сонига боғлиқ, балки бундай патологик шароитларнинг ривожланишига катта таъсир кўрсатадиган алоҳида генетик мутациялар ҳам муҳим аҳамиятга эга.

Тромбозга ирсий генетик мойилликни мунтазам равишда аниқлаш имкони эрта башоратлаш ва тромботик ҳодисаларни эрта олдини олишга имкон беради. Тромбофилиянинг молекуляр диагностикаси ва профилактикаси, қон-томир касалликларига ДНКнинг тромбоз билан боғлиқ полиморфизмининг нисбий ҳиссасини яхшироқ ўрганилса, катта фойда келтиради.

Юқоридагиларга асосланиб, биз тромбоэмболик асоратлар ривожланиш хавфини эрта башоратлаш алгоритминини ишлаб чиқдик (5-расмга қаранг).



5-расм. Тромбоэмболик асоратлар ривожланиши хавфини башоратлаш алгоритми

Ушбу алгоритмнинг асослари фолат даври генларининг полиморфизмлари ва салбий генотипларини аниқлаш частотасини, шунингдек гемостазнинг тромбоцитар халқаси, ва уларнинг қон коагуляцион тизими ҳолатига таъсирини аниқлаш учун олиб борилган тадқиқот маълумотларини ўз ичига олади.

MTR (A2756G) генининг салбий A/G генотипини ва ITGA2 (C807T) генининг салбий T/T генотипини аниқланиши уларни ташувчи беморларда бу полиморфизмларнинг ОЧВТ ривожланиш хавфига нисбатан протромботик таъсирини кўрсатади. MTHFR (C677T) генининг салбий C/T генотипи, ITGA2 (C807T) генининг салбий T/T генотипини ва ITGB3 (Leu33Pro) генини салбий Leu/Pro генотипи аниқланиши ИИ ва МИ ривожланиш хавфи билан боғлиқ.

Беморларда ОЧВТ, ИИ ва МИ ривожланиши ва такрорланишининг ирсий мойиллигини аниқлаш учун юқорида кўрсатилган белгилар бўйича молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказиш тавсия этилади, бу патогенетик асосли ва ишончли ҳисобланади.

## ХУЛОСАЛАР

1. ОЧВТ, ИИ ва МИ ривожланиш ва такрорланиши хавфининг муҳим патогенетик механизмларидан бири, генлар мутациясига асосланган ирсий мойиллик, фолат даври ва гемостазнинг тромбоцитар бўғини ҳисобланади. Ушбу генетик полиморфизмлар ва уларнинг бирикмалари тромбоген асоратлар ривожланиш хавфини сезиларли даражада оширади.

2. Гемостазнинг функционал фаолиятини тартибга солиш билан шуғулланадиган 5 та генларнинг 6 та полиморф локусларини ўрганиш натижалари MTHFR (C677T), MTR (A2756G), ITGA2(C807T) ва ITGB3 (T1565C) генларининг полиморф вариантлари гиперкоагуляция синдромининг патогенезига катта ҳисса қўшганини кўрсатади. Ушбу локусларнинг ноқулай генотиплари қон-томир тромбози ва уларнинг турли асоратларини ривожланиши хавфининг мустақил белгилари ҳисобланади.

3. Фолат даврининг тартибга солувчи генларининг ДНК полиморфизмларини тақсимланишини ўрганиш натижасида:

-ОЧВТ патогенезида MTR (A2756G) ( $OR=2.3$ ;  $\chi^2=4.3$ , ва  $p=0.04$ ) генининг салбий A/G гетерозигот генотипи сезиларли ҳисса қўшади.

-ИИ ва МИнинг ривожланиши учун энг муҳими MTHFR (C677T) генининг салбий C/T генотипи ташувчиси бўлди ( $OR=2.0$ ;  $95\%CI:0.90-4.65$  ва  $OR=1.8$ ;  $95\%CI:0.79-3.93$ ).

4. ОЧВТ, ИИ ва МИ бўлган беморларда назорат гуруҳи билан солиштирилганда ITGA2 C807T генининг салбий T/T генотипи аниқланишини ортиши маълум бўлди. ( $OR=4.5$ ,  $\chi^2=6.3$ ;  $p=0.01$ ;  $OR=4.2$ ,  $\chi^2=6.5$ ;  $p=0.01$  ва  $OR=3.3$ ,  $\chi^2=5.2$ ;  $p=0.02$ ). ITGB3 генинг Leu/Pro салбий гетерозиготли генотипини аниқланиши ИИ ва МИ бўлган беморларда ( $OR=2.2$ ,  $95\%CI:0.73-6.83$  ва  $OR=2.0$ ,  $95\%CI:0.67-6.13$ ) тромбоген асоратлар ривожланиш хавфи билан боғлиқ.

5. Фолат даври ва гемостазнинг тромбоцитар бўғини салбий генотипларини протромботик таъсирини ҳисобга олган ҳолда турли локализациялардаги қон-томир тромбозларини ривожланиш хавфини башоратлаш алгоритми ишлаб чиқилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**МУСАШАЙХОВ УМИДЖОН ХУСАНОВИЧ**

**ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ГЕНОВ-ДЕТЕРМИНАНТОВ НАРУШЕНИЙ  
МЕТАБОЛИЗМА ФОЛАТОВ И ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА  
ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ СОСУДИСТЫХ ТРОМБОЗОВ  
РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ**

**14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология**

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

**ТАШКЕНТ -2021**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2021.2.PhD/Tib1930.**

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

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

**Научный руководитель:**

**Каримов Хамид Якубович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Зокиров Ёркин Узуевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Сайфуллаева Саида Акрамжоновна**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:**

**Бухарский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № \_\_\_\_). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года.

(Протокол рассылки № \_\_\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года)

**Г.И. Шайхова**

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

**Д.Ш. Алимухамедов**

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

**А.Б. Саидов**

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

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Несмотря на современные достижения в диагностике и лечении тромбоемболических заболеваний в мировой медицине эта проблема до настоящего времени не потеряла свою актуальность и продолжает оставаться одной из основных причин высокой смертности и инвалидности среди трудоспособного населения во всём мире. По данным зарубежных авторов, проведённые масштабные исследования показали, что такие часто встречающиеся заболевания, как тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ишемический инсульт и инфаркт миокарда являются одним из тяжёлых последствий тромботических осложнений. В течение всей своей жизни каждый третий житель планеты переносит на себе подобного рода исходы тромбоза<sup>1</sup>. Для выработки правильной лечебной тактики и профилактических мероприятий важное значение имеет своевременное, раннее распознавание и дифференциация различных патогенетических форм тромбофилий.

Во всём мире проводится ряд научных исследований, направленных на изучение тромбофилии, сопровождающейся многочисленными нарушениями в системе гемостаза, которые могут привести к ряду приобретенных и генетических изменений. В связи с этим возникает необходимость различать различных патогенетических форм тромбофилии друг от друга, своевременного их раннего выявления, обоснования разработки правильной терапевтической тактики и профилактических мероприятий. Особую значимость приобретают научные исследования по участию тромбофилии в патогенезе развития и рецидива различных тромбоемболических заболеваний, ее всестороннему изучению и выявлению причин, приводящих к тромбообразованию.

В нашей стране проводится широкий комплекс мер по дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ, в том числе по профилактике тромбоемболических заболеваний, связанных с наследственной предрасположенностью к гиперкоагуляции. В связи с этим, согласно пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы «...такие задачи, как повышение эффективности, качества и общедоступности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание эффективных моделей патронажных услуг и диспансерного ухода, поддержка здорового образа жизни и профилактирование заболеваний»<sup>2</sup>, являются одним из актуальных научных направлений для реализации этих задач является проведение фундаментальных исследований, направленных на снижение уровня инвалидности и смертности путем раннего прогнозирования и профилактики тромбоэмболии кровеносных сосудов различных локализаций.

---

<sup>1</sup> Chiasakul T., De Jesus E., Tong J. et al. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Am Heart Assoc. - 2019. - 8(19). – P.1287-1292.

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947 “О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан”

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4063 от 6 декабря 2018 года «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения», № ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путём дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также в других нормативно-правовых актах, соответствующих данной сфере.

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

**Степень изученности проблемы.** Во всём мире за последние четыре десятилетия распространённость тромботических осложнений резко возросла. Если такая тенденция сохранится, то к 2030 году по прогнозам 25,4% людей погибнут от коронарских заболеваний, главным образом от инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения (Chiasakul T. et al., 2019; Miao Gao, et al., 2020). Несмотря на очевидную связь тромбофилий с тромбозами среди учёных ведутся споры относительно необходимости и эффективности выявления наследственной предрасположенности к тромбофилии и необходимости проведения профилактики у носителей мутаций. По данным зарубежных авторов, необходимость скрининга наследственных тромбофилий для определения риска развития сосудистых тромбозов всё ещё остаётся спорной (Linnemann B., et al., 2019). В настоящее время в отечественных и зарубежных научных источниках имеются данные, подтверждающие участие генов-регуляторов фолатного цикла MTHFR (A1298C, C677T), MTRR (A66G), MTR (A2756G) и генов тромбоцитарного звена гемостаза ITGA2 (C807T) и ITGB3 (T1565C) в патогенетическом механизме сосудистых тромбозов различных локализаций (Бобоев К.Т., и соавт., 2019; Мелкумян А.Л., и соавт., 2020; Huang Yu. K., et al. 2019). Однако, эти мировые данные неоднозначны, противоречивы и индивидуальны, вследствие этнической гетерогенности изученных выборок пациентов и популяционных особенностей частот аллельных и генотипических вариантов этих генов. Несмотря на весьма важную социальную и медицинскую значимость данной проблемы, к настоящему времени весьма спорными остаются результаты зарубежных и отечественных исследований, связанные с изучением роли ряда генов-регуляторов фолатного цикла в патогенезе сосудистых тромбозов различных локализаций. Помимо этого, как за рубежом, так и у нас в стране, не до конца изучена ассоциативная связь полиморфных локусов генов тромбоцитарного звена гемостаза ITGA2 (C807T) и ITGB3 (T1565C) с формированием гиперкоагуляционного состояния и развитием сосудистого тромбоза, а также влияние этих мутаций на особенности риска развития тромботических осложнений у больных (Ashraf N., et al., 2019).

В Узбекистане ряд авторов работали над оценкой влияния генетических полиморфизмов на патологические изменения функционального состояния



различных органов и систем в результате различных заболеваний. Изучены молекулярно-генетические особенности тромбофилии в Узбекистане (Садикова Ш.Э., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т., 2009). Оценена роль генетических тромбофилических маркеров в патогенезе ишемического инсульта (Гафуров Б.Г., Мубараков Ш.Р., Каримов Х.Я., 2015), изучены молекулярно – генетические аспекты патогенеза и их роль в прогнозировании течения хронической НСV – инфекции в Узбекской популяции (Азимова С.Б., 2018). Однако, в нашей стране до настоящего времени недостаточно проведено исследований по изучению различных генетических взаимодействий при тромбоэмболических заболеваниях.

Исходя из этого, возникает необходимость более детального изучения частоты носительства некоторых генетических полиморфизмов, которые могут оказать патологическое воздействие на гемостаз и оценить их роль в развитии тромбозов. В связи с этим, весьма актуальными являются проведение в Узбекистане комплексных клинических и молекулярно-генетических исследований, направленных на изучение патогенеза сосудистых тромбозов различных локализаций.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии плана научно-исследовательских работ № Ф-5СС053 Андижанского государственного медицинского института по теме «Молекулярно-генетические, биохимические основы патогенеза тромбообразования и особенности лечебно-профилактических мероприятий» (2019-2021 гг.).

**Целью исследования** является оценка роли генов-регуляторов нарушений метаболизма фолатов и тромбоцитарного звена гемостаза в патогенезе сосудистых тромбозов различных локализаций.

**Задачи исследования:**

провести клиничко – лабораторные исследования пациентов с сосудистыми тромбозами различных локализаций, таких как тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК), ишемический инсульт (ИИ) и инфаркт миокарда (ИМ);

изучить роли полиморфизмов генов-регуляторов нарушения фолатного обмена (MTHFR A1298C, C677T; MTRR A66G; MTR A2756G) в патогенезе гиперкоагуляционного состояния и сосудистых тромбозов у пациентов с сосудистыми тромбозами различных локализаций;

изучить частоту распределения полиморфных вариантов генов-детерминантов нарушений тромбоцитарного звена гемостаза (ITGA2 C807T и ITGB3 T1565C) у пациентов с сосудистыми тромбозами различных локализаций. Оценить их значимость в патогенезе гиперкоагуляционного синдрома и развитии сосудистого тромбоза;

усовершенствовать прогностические критерии и разработать алгоритм прогнозирования риска развития сосудистых тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

**Объектом исследования** являлись 107 пациентов, в том числе, с ТГВНК (n=35), ИИ (n=35) и ИМ (n=37), 103 «условно-здоровых» лиц без клинических проявлений тромбоза в момент обследования и в анамнезе, не

имеющими у себя и близких родственников кардиоваскулярных заболеваний, вошедших в контрольную группу.

**Предметом исследования** являлись полиморфизмы генов-регуляторов фолатного цикла: MTHFR (A1298C, C677T), MTRR (A66G), MTR (A2756G) и генов тромбоцитарного рецептора интегрина - ITGA2 (C807T) и ITGB3 (T1565C).

**Методы исследования.** В исследовании использованы стандарты диагностики ТГВНК, ИИ и ИМ, клинические, инструментальные, биохимические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

установлена роль полиморфизмов генов – регуляторов нарушения фолатного цикла (MTGFR A1298C, C677T; MTRR A66G; MTR A2756G) и тромбоцитарного звена гемостаза (ITGA2 C807T и ITGB3 T1565C) в формировании гиперкоагуляционного синдрома и развитии сосудистых тромбозов различных локализаций (ТГВНК, ИИ и ИМ);

определена закономерность частоты распределения неблагоприятных аллелей и генотипов полиморфных вариантов изучаемых генов в развитии наследственной предрасположенности к тромбогенным осложнениям;

установлен значимый вклад неблагоприятного гетерозиготного генотипа A/G гена MTR (A2756G) в риск развития ТГВНК, а для развития ИИ и ИМ неблагоприятного генотипа C/T генетического маркера MTHFR (C677T);

выявлена прямая зависимость носительства функционального неблагоприятного генотипа T/T полиморфизма C807T в гене ITGA2 с риском развития у пациентов ТГВНК, ИИ и ИМ, носительства неблагоприятного гетерозиготного генотипа Leu/Pro гена ITGB3 с риском развития тромбогенных осложнений у пациентов с ИИ и ИМ;

разработан усовершенствованный алгоритм прогнозирования риска развития и рецидива тромбоемболических осложнений.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

раннее выявление факторов риска и клинических признаков риска развития и рецидива сосудистых тромбозов различных локализаций (ТГВНК, ИИ и ИМ) расширило возможности ранней профилактики тромбогенных осложнений;

обосновано, что одновременное носительство нескольких генетических полиморфизмов генов фолатного цикла и тромбоцитарного звена гемостаза, оказывающих протромботическое воздействие на свертывающую систему крови, значительно повышает риск развития тромбогенных осложнений, что должно осуществляться при исследовании генотипа больных не по одному, а по нескольким генотипам, влияющим на состояние гемостаза;

разработан усовершенствованный алгоритм прогнозирования риска развития сосудистых тромбозов различных локализаций с учётом протромботического влияния неблагоприятных генотипов.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается применением теоретических подходов и методов, методологической правильностью проведенных исследований, достаточностью клинического материала и

количества наблюдений, современными взаимодополняющими клиническими, лабораторными, молекулярно-генетическими и статистическими методами, примененных в исследовании, а также проведенные исследования были сопоставлены с международным и сопоставлением с международным и отечественным опытом, подтверждением полученных результатов заключением компетентных структур.

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

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что с помощью современных биохимических, молекулярно-генетических и инструментальных исследований удалось расширить знания в области патогенеза тромбозов сосудов различной локализации, выявить прогностически наиболее неблагоприятные полиморфизмы различных генов, регулирующих нарушения фолатного цикла и тромбоцитарного звена гемостаза, оценить их роль в развитии тромбогенных осложнений.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработанный алгоритм прогнозирования риска развития тромбозов сосудов различной локализации с учетом протромботического действия отрицательных генотипов выявил наследственную предрасположенность к развитию таких тяжелых тромбоемболических заболеваний, как ТГВНК, ИИ и ИМ.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по раннему прогнозированию факторов риска развития сосудистых тромбозов различных локализаций:

на основе результатов научных исследований по прогнозированию риска развития сосудистых тромбозов различных локализаций среди различных слоев населения разработана и утверждена методическая рекомендация «Методика прогнозирования риска развития сосудистых тромбозов различных локализаций» (справка Министерства здравоохранения № 8н-з/309 от 28 сентября 2021 года). В результате, это дало возможность раннего выявления факторов риска развития сосудистых тромбозов;

полученные результаты исследований, основанных на разработке алгоритма прогнозирования риска развития сосудистых тромбозов различных локализаций, внедрены в практическое здравоохранение, включая, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, клиники Андиганского государственного медицинского институт, Андиганский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (справка Министерства здравоохранения №08-09/16969 от 11 ноября 2021 года). В результате, это позволило выявить наследственную предрасположенность к развитию тромбогенных осложнений и своевременно провести профилактические мероприятия, путем корректировки схемы лечения снизить риск инвалидности и смертности.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 2 научно-практических конференциях, в том числе на 1 международной и 1 республиканской научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 статьи в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, из них 2 в республиканских и 2 в зарубежных журналах.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Объём диссертации составляет 115 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, цель и задачи исследования, обозначается его объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике. Изложены научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным статьям и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Обзор литературы»** приведены подробный обзор зарубежной и отечественной литературы. Анализируются патогенетические основы гемостаза и тромбоза, раскрыты современные взгляды на тромбофилию и её роли в развитии тромбоэмболических заболеваний, рассмотрены наследственные факторы риска развития тромботических осложнений при тромбофилии, а также определены нерешённые или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследований»** приведены описание материала и методов исследования, которые были использованы в исследовании. В основу исследования положен анализ результатов комплексного клиничко-лабораторного и молекулярно-генетического обследования 107 больных, имеющих постоянное место проживания в Андижанской области, находившихся в терапевтическом, неврологическом и хирургическом отделениях клиники Андижанского государственного медицинского института и соответствующих отделений Андижанского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. Они составили основную группу, из которых были сформулированы 3 подгруппы, отобранных в соответствии с критериями включения и исключения в данное исследование: 1-35 больных с ТГВНК; 2 - 35 больных с ИИ; 3 - 37 больных с ИМ. В контрольную группу вошли 103 «условно-здоровых» лиц без клинических проявлений тромбоза в момент обследования и в анамнезе, которые были представлены пациентами стационара, а также добровольцами, не имеющими у себя и близких родственников кардиоваскулярных заболеваний.

Диагностика тромбозов производилась согласно принятым в настоящее время клиническим рекомендациям. Критериями включения в подгруппу исследуемых пациентов с ТГВНК были наличие клинически и инструментально

подтверждённого (ультразвуковой доплерографией (УЗДГ) сосудов нижних конечностей) тромбоза в данный момент или в анамнезе. Критериями исключения были варикозно расширенные вены нижних конечностей без клинических признаков и инструментально подтверждённых данных тромбоза.

В подгруппу больных с ИИ включены пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу, клинически и инструментально подтверждённого (результатом МРТ исследования и подтверждением развития тромбоза дуплексным сканированием сонной артерии) в данный момент или в анамнезе. Критериями исключения являлся геморрагический инсульт.

Для подгруппы пациентов с ИМ включены больные с ИБС, острым инфарктом миокарда, сопровождавшийся с подъёмом сегмента ST, который был клинически и инструментально подтверждён (данными ЭКГ, ЭХО-КГ и подтверждением тромбоза коронарографией) в данный момент или в анамнезе. Критериями исключения являлись врождённые и приобретённые пороки сердца, ДКМП, ГКМП, перикардиты, миокардиты.

Все исследования в основной и контрольной группах проводились у больных в возрасте старше 18 лет и с согласия пациента на исследование. В исследование во всех подгруппах не были включены пациенты с возрастом меньше 18 лет, с беременностью и 6 недель после неё, а также пациенты с онкологическими заболеваниями.

В основной группе пациентов молодого и среднего возраста было всего 25 (23.3%) человек. Большую часть пациентов составили лица старшего возраста. Из них в возрасте 51-60 лет -30 (28.0%), старше 60 лет -52 (48.6%) пациента. Половое распределение пациентов показало, что в исследуемой группе из 107 пациентов 57 (53.3%) были мужского, а 50 (46.7%) - женского пола (см. рисунок 1).

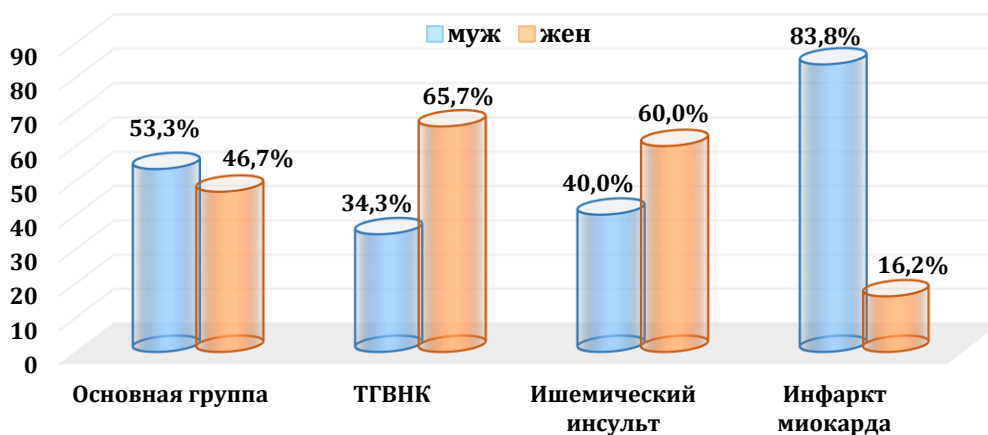


Рис.1. Половое распределение больных в основной группе.

В основной группе средний возраст больных составил  $58.1 \pm 1.3$  лет. В том числе, с ТГВНК составил  $48.5 \pm 2.7$  лет, с ИИ -  $63.5 \pm 1.7$  года, у больных с ИМ средний возраст составил  $62.2 \pm 1.6$  года. Средний возраст здоровых лиц в контрольной группе составил  $52.3 \pm 3.9$  года. По возрастному и половому составу исследуемая и контрольная группы были сопоставимы.

Протокол исследования включал: клинический осмотр, инструментальные, лабораторные, биохимические и молекулярно-генетические исследования. Состояние свёртывающей системы крови была оценена по следующим критериям: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) по Caenet, протромбиновый индекс по методу Квика, тромботест по Фуэнте Ита, концентрация фибриногена в плазме по Рутбергу, международное нормализованное отношение (МНО) по методу Квика, свёртываемость крови по Сухареву.

Генетические методы исследования заключались в изучении частоты распределения аллелей и генотипов наиболее важных, связанных с развитием тромбогенных осложнений у больных с ТГВНК, ИИ и ИМ генетических ДНК-полиморфизмов генов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла: MTHFR (A1298C, C677T), MTRR (A66G), MTR (A2756G) и полиморфизмы генов тромбоцитарного рецептора интегрин - ITGA2 (C807T) и ITGB3 (T1565C). Исследования генетических мутаций проводились в отделении молекулярной медицины и клеточных технологий и лаборатории медицинской генетики РСНПМЦ гематологии МЗ РУз.

Анализ ассоциаций полиморфизмов исследуемых генов был проведен с использованием модели по типу «case-control» (случай-контроль, сравнения двух выборок). Генетическое исследование и анализ полученных данных проводился согласно принципам GRIPS с целью повышения прозрачности, качества прогнозирования рисков. ПЦР анализ проводили при помощи термоциклеров Applied Biosystems 2720 (США) и CG1-96 («Corbett Research» QUAGEN Германия) и Rotor GeneQ (QUAGEN Германия) в соответствии с программами амплификации. При заборе крови пациентов были использованы стандартные вакуумные пробирки Vacutainer Becton Dickinson International (США) с ЭДТА.

Статистическая обработка полученных результатов исследования выполнена с помощью стандартного пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 10.0 (США). Оценку отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди-Вайнберга проводили с применением компьютерной программы для анализа генетических данных «Gene Pop» («Geneticsof Population»), которая доступна в интернете (<http://wbiomed.curtin.edu.au/genepop>).

Для оценки степени риска развития тромботических процессов и при сравнении частот аллелей и генотипов у исследуемых пациентов и контроля пользовались критерием  $\chi^2$  Пирсона и отношением шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом. Для таблиц сопряженности 2×2 применяли критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность, если частота хотя бы в одной ячейке таблицы была меньше или равна 5.

Степень ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов odds ratio (OR) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ), по формуле:  $OR=(a \times d)/(b \times c)$ , где a – частота аллеля (генотипа) в выборке больных, b – частота аллеля (генотипа) в контрольной выборке, c – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных, d – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. Значение  $OR=1$

показывало отсутствие ассоциации. Значение  $OR > 1$  рассматривали как фактор повышенного риска,  $OR < 1$  – как фактор пониженного риска.

В третьей главе диссертации «**Результаты молекулярно-генетических исследований у больных с сосудистыми тромбозами различных локализаций**» дана оценка результатам исследований основных показателей свёртывающей системы крови при поступлении больных в стационар в основной и контрольной группах, вне зависимости от имеющейся патологии, которые были сопоставимы и достоверно не различались между собой. У всех больных отмечалась склонность к гиперкоагуляции, несмотря на то, что некоторые из них до развития данного заболевания принимали антикоагулянты. Состояние гиперкоагуляции больше отмечалось в группе больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей. Также представлены результаты молекулярно-генетических исследований у больных с сосудистыми тромбозами различных локализаций, влияние полиморфизмов изучаемых генов на развитие тромбофилических состояний и связанных с ними тромботических событий, включая тромбоз глубоких вен, ишемический инсульт, инфаркт миокарда. Если выявление полиморфных вариантов изучаемого гена в исследуемой группе была значительно выше, чем в контрольной, то это расценивали как повышенный риск развития тромбогенных осложнений. В этом случае, значительный результат ассоциации свидетельствовал о том, что изучаемый полиморфизм ДНК либо напрямую влияет на риск развития определённого заболевания или действует как генетический маркер для связанного генетического варианта, который оказывает воздействие на угрозу развития или рецидива данной патологии.

В ходе исследования ген *MTHFR* проверяли на предмет наличия двух генетических маркеров: *MTHFR A1298C* и *MTHFR C677T*.

При изучении каждой генетической мутации в отдельности в наших исследованиях не наблюдалось достоверных различий во влиянии полиморфизма *A1298C* гена *MTHFR* на угрозу развития сосудистых тромбозов при данных патологиях. Данная информация не противоречит мировым данным. Полученные в ходе исследования результаты показали, что частота обнаружения неблагоприятных аллелей и генотипов полиморфизма *A1298C* в гене *MTHFR* в основной группе были в незначимых количествах выше по сравнению с контрольной группой (см. рисунок 2).

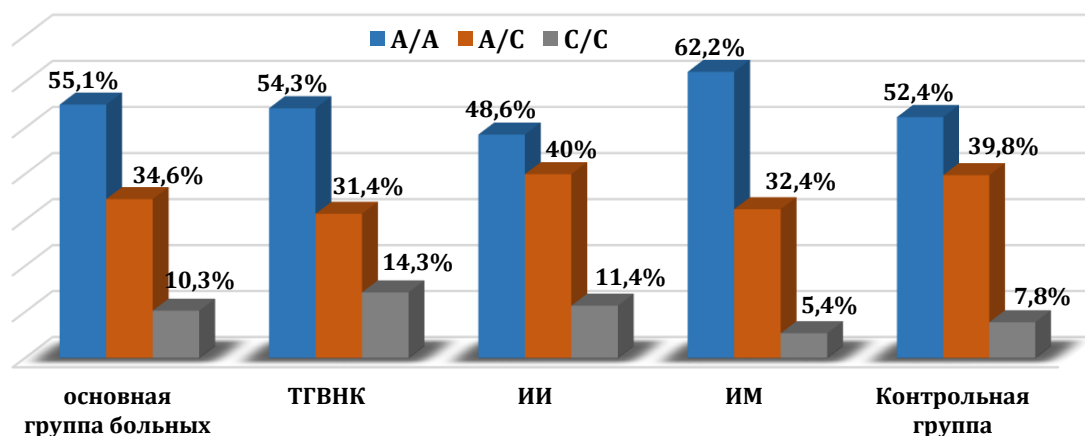


Рис.2. Распределение генотипов полиморфизма *A1298C* в гене *MTHFR* в основной выборке пациентов ( $n=107$ ) и в группе контроля ( $n=103$ ).

Это свидетельствует о том, что при обнаружении неблагоприятного аллеля С и связанных с ними генотипов А/С, С/С у респондентов не наблюдается риск развития сосудистых тромбозов различных локализаций. Носительство данного полиморфизма не увеличивает риск развития и рецидива тромбогенных осложнений, и он не является самостоятельным маркером риска развития сосудистых тромбозов различных локализаций.

Распределение генотипов и частоты встречаемости С677Т и 677Т аллелей гена МТНFR достоверно не отличались у пациентов основной группы и здоровых лиц (см. таблицу 1).

**Таблица 1**

**Ассоциативная связь между полиморфизмом С677Т в гене МТНFR в группах пациентов и контроля.**

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Статистическое различие в отношении контрольной группы					
		Relative risk		Odds ratio		$\chi^2$	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Основная группа (n=107)	С	0.86	0.71 – 1.04	0.7	0.48 – 1.09	2.4	0.1
	Т	1.17	0.96 – 1.42	1.4	0.91 – 2.10		
	С/С	0.78	0.60 – 1.03	0.6	0.35 – 1.05	3.2	0.07
	С/Т	1.29	0.97 – 1.71	1.7	0.94 – 2.97	3.1	0.08
	Т/Т	1.23	0.79 – 1.94	1.5	0.58 – 3.99	0.7	0.4
ТГВНК (n=35)	С	0.9	0.58 – 1.40	0.9	0.48 – 1.58	0.2	0.6
	Т	1.11	0.71 – 1.72	1.1	0.63 – 2.08		
	С/С	0.84	0.47 – 1.49	0.8	0.37 – 1.71	0.3	0.5
	С/Т	1.22	0.67 – 2.21	1.3	0.58 – 2.92	0.4	0.5
	Т/Т	1.07	0.37 – 3.11	1.1	0.27 – 4.52	0.02	0.9
ИИ (n=35)	С	0.72	0.47 – 1.08	0.6	0.36 – 1.12	2.5	0.1
	Т	1.4	0.93 – 2.11	1.6	0.89 – 2.81		
	С/С	0.59	0.32 – 1.08	0.5	0.23 – 1.09	3.1	0.08
	С/Т	1.71	0.92 – 3.17	2.0	0.90 – 4.65	2.9	0.09
	Т/Т	1.63	0.63 – 4.23	1.9	0.51 – 7.19	0.9	0.3
ИМ (n=37)	С	0.76	0.51 – 1.14	0.7	0.39 – 1.22	1.7	0.2
	Т	1.31	0.88 – 1.95	1.4	0.82 – 2.56		
	С/С	0.66	0.38 – 1.17	0.6	0.27 – 1.23	2.1	0.1
	С/Т	1.52	0.84 – 2.74	1.8	0.79 – 3.93	2.0	0.2
	Т/Т	1.46	0.57 – 3.70	1.7	0.45 – 6.14	0.6	0.4

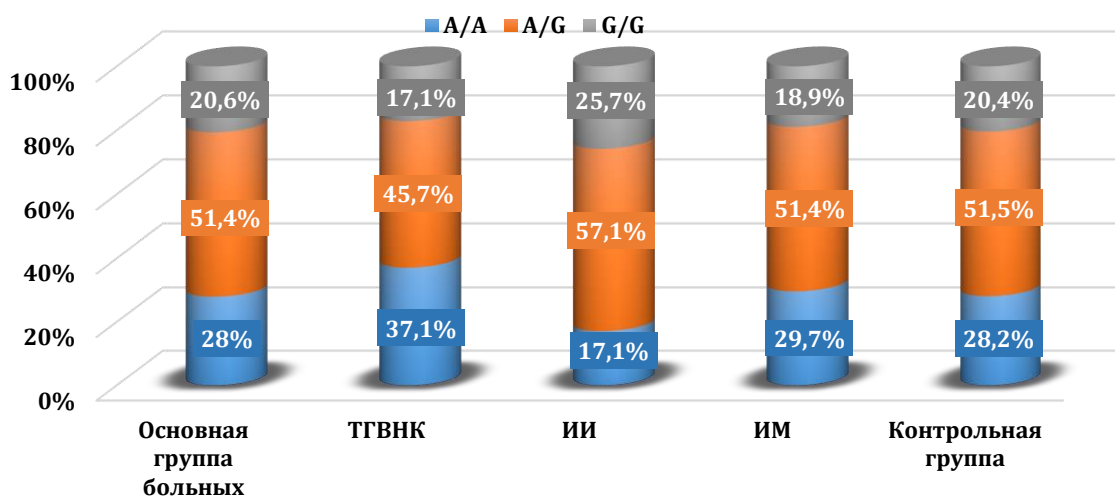
Оценка уровня ассоциированности полиморфизма С677Т в гене МТНFR у больных с ТГВНК показала, что доля выявления неблагоприятного аллеля Т и связанного с ним неблагоприятного гетерозиготного генотипа С/Т ( $\chi^2=0.4$ ;  $p=0.5$ ; OR=1.3) и мутантного гомозиготного генотипа Т/Т ( $\chi^2=0.02$ ;  $p=0.9$ ; OR=1.1) были в незначительных количествах выше по сравнению с контрольной группой и носительство этих мутаций не повышало риск развития ТГВНК.

Обнаружена тенденция к увеличению доли носительство мутантного аллеля Т (при  $\chi^2=2.5$ ;  $p=0.1$ ; OR=1.6; 95% CI:0.89–2.81) и связанного с ним неблагоприятного маркера С/Т ( $\chi^2=2.9$ ;  $p=0.09$ ; OR=2.0; 95% CI:0.90–4.65) у пациентов с ИИ. Это свидетельствует, что при обнаружении мутантного аллеля Т и неблагоприятного гетерозиготного генотипа С/Т риск развития



ИИ возрастает. Выявление неблагоприятного маркера Т/Т у больных с ИИ не повышает риск развития данной патологии ( $\chi^2=0.9$ ;  $p=0.3$ ;  $OR=1.9$ ;  $95\%CI:0.51-7.19$ ). Выявлена тенденция к увеличению частоты гетерозиготного генотипа С/Т у больных с ИМ (при  $\chi^2=2.0$ ;  $p=0.2$ ;  $OR=1.8$ ;  $95\%CI:0.79-3.93$ ). В основной группе при обнаружении этого маркера, риск развития ИМ возрастает в 1.8 раза больше относительно группы контроля. При обнаружении выше указанных неблагоприятных аллелей и генотипов С677Т при ИИ и ИМ выявлен риск развития тромботических осложнений.

В нашем исследовании не обнаружено значимых различий во влиянии мутаций А66G гена MTRR на риск развития сосудистых тромбозов при данных патологиях (см. рисунок 3). OR при выявлении данного полиморфизма был статистически не достоверен.



**Рис.3. Распределение генотипов полиморфизма А66G в гене MTRR в основной выборке пациентов (n=107) и в контрольной группе (n=103).**

Таким образом, полученные результаты детекции полиморфизма А66G в гене MTRR указывают на отсутствие значимого вклада данного локуса на развитие сосудистых тромбозов различных локализаций.

При изучении полиморфизма А2756G гена MTR только аллель 2756G в неблагоприятном гомозиготном состоянии значительно чаще определялся в исследуемой группе и повышал угрозу развития патологии в 1.8 раза по сравнению с представителями контрольной группы ( $\chi^2=5.7$ ;  $p=0.02$ ;  $OR=1.8$ ;  $95\%CI:1.1-2.85$ ). Само носительство неблагоприятных генотипов А/G и G/G также незначительно увеличивало риск развития сосудистых тромбозов различных локализаций (см. таблицу 2).

Результаты генетических исследований в разрезе патологий показали значительное повышение мутантного аллеля G у пациентов с ТГВНК в 2.1 раза ( $\chi^2=5.5$ ;  $p=0.02$ ;  $OR=2.1$ ;  $95\%CI:1.12-3.92$ ) и связанного с ним неблагоприятного генотипа А/G в 2.3 раза при  $\chi^2=4.3$ ;  $p=0.04$ ;  $OR=2.4$ ;  $95\%CI:1.03-5.36$ , что является фактором высокого риска развития тромбогенных осложнений. Вместе с тем, благоприятный генотип А/А полиморфизма А2756G гена MTR возможно снижает риск развития ТГВНК ( $\chi^2=5.2$ ;  $p=0.02$ ;  $OR=0.4$ ;  $95\%CI:0.19-0.89$ ). А при выявлении мутантного

генотипа G/G риск развития тромбоза оказался небольшим ( $\chi^2=2.2$ ;  $p=0.02$ ; OR=3.2; 95% CI:0.65–15.54).

Таблица 2

Ассоциативная связь между полиморфизмом A2756G в гене метионин синтаза (MTR) в группах пациентов и контроля

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Статистическое различие в отношении контрольной группы					
		Relative risk		Odds ratio		$\chi^2$	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Основная группа (n=107)	A	0.77	0.64 – 0.94	0.6	0.35 – 0.91	5.7	0.02*
	G	1.29	1.06 – 1.57	1.8	1.10 – 2.85		
	A/A	0.74	0.57 – 0.96	0.5	0.30 – 0.93	4.9	0.03*
	A/G	1.31	1.00 – 1.73	1.8	0.97 – 3.21	3.5	0.06
	G/G	1.54	1.02 – 2.31	2.7	0.80 – 9.37	2.8	0.09
ТГВНК (n=35)	A	0.59	0.39 – 0.9	0.5	0.26 – 0.89	5.5	0.02*
	G	1.68	1.11 – 2.56	2.1	1.12 – 3.92		
	A/A	0.52	0.30 – 0.91	0.4	0.19 – 0.89	5.2	0.02*
	A/G	1.87	1.04 – 3.37	2.3	1.03 – 5.36	4.3	0.04*
	G/G	2.24	0.86 – 5.84	3.2	0.65 – 15.54	2.2	0.14
ИИ (n=35)	A	0.69	0.44 – 1.07	0.6	0.31 – 1.13	2.6	0.1
	G	1.46	0.93 – 2.27	1.7	0.88 – 3.23		
	A/A	0.67	0.38 – 1.18	0.6	0.26 – 1.27	1.9	0.2
	A/G	1.42	0.77 – 2.60	1.6	0.69 – 3.71	1.2	0.3
	G/G	1.97	0.77 – 5.04	2.7	0.56 – 13.07	1.6	0.2
ИМ (n=37)	A	0.73	0.47 – 1.13	0.6	0.33 – 1.21	1.9	0.2
	G	1.38	0.89 – 2.14	1.6	0.83 – 2.99		
	A/A	0.72	0.41 – 1.25	0.6	0.29 – 1.38	1.3	0.2
	A/G	1.31	0.72 – 2.39	1.4	0.63 – 3.34	0.79	0.4
	G/G	1.83	0.72 – 4.64	2.4	0.51 – 11.81	1.3	0.2

Обнаружение неблагоприятных гетерозиготных и гомозиготных генотипов у пациентов с ИИ и ИМ являлось фактором небольшого риска развития тромбоза.

Полиморфизмы остальных изучаемых генов фолатного цикла, обладающие протромботическим воздействием на гемостаз, хотя и имели тенденцию к повышению частоты носительства у пациентов с ТГВНК, ИИ и ИМ, но она не достоверна.

Полученные нами данные показали, что угрозу развития ТГВНК повышает не только общее количество присутствующих генов, но и отдельные мутации, оказывающие значительное воздействие на развитие данной патологии, такие как неблагоприятный генотип A/G полиморфизма A2756G гена MTR. Кроме этого у всех исследуемых больных наблюдалось сочетание генов MTRR и MTR, находящихся в гетерозиготном состоянии.

Результаты проведенных исследований позволили установить, что значительное количество пациентов с ТГВНК, ИИ и ИМ, у которых были выявлены мутации генов фолатного цикла, также имели ближайших родственников с различными тромбоэмболическими заболеваниями. Это даёт основание включить этих людей в группу лиц с повышенным риском развития различных тромбогенных осложнений, а также рецидивов заболевания. Если

своевременно не предпринять необходимые профилактические меры, наличие наследственной склонности к тромбофилиям может в дальнейшем у этих больных стать причиной возникновения рецидивов тромбоэмболических заболеваний.

Таким образом, анализ изученных полиморфизмов в генах фолатного цикла позволил при выявлении отдельных мутантных генотипов определить предрасположенность к опасным для жизни тромбогенным осложнениям, связанных с нарушением обмена фолиевой кислоты. Роль полиморфизмов ДНК в генах фолатного цикла, кодирующих факторы адгезии тромбоцитов, в отношении риска таких тромбоэмболических заболеваний, как ТГВНК, ИИ и ИМ остаётся, всё-таки, до сих пор до конца неопределённой, хотя ещё нельзя исключать их вклад в риск развития тромбогенных осложнений.

Исследование полиморфизма гена тромбоцитарного рецептора (интегрин) ITGA2 (C807T) показало значительную разницу в распределении частот полиморфных вариантов 807C и 807T между основной и контрольной группой (см. таблицу 3).

**Таблица 3**

**Ассоциативная связь между полиморфизмом C807T в гене интегрин альфа-2 (ITGA2) в группах пациентов и контроля**

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Статистическое различие в отношении контрольной группы					
		Relative risk		Odds ratio		$\chi^2$	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Основная группа (n=107)	C	0.73	0.61 – 0.87	0.5	0.34 – 0.76	11.1	0.0008*
	T	1.38	1.15 – 1.65	2.0	1.32 – 2.96		
	C/C	0.68	0.51 – 0.92	0.5	0.27 – 0.83	6.8	0.009*
	C/T	1.33	0.96 – 1.84	1.7	0.94 – 3.09	3.1	0.08
	T/T	2.32	1.57 – 3.42	6.1	2.39 – 15.63	15.8	0.0001*
ТГВНК (n=35)	C	0.59	0.40 – 0.88	0.5	0.28 – 0.85	6.5	0.01*
	T	1.68	1.13 – 2.51	2.0	1.17 – 3.58		
	C/C	0.50	0.26 – 0.97	0.4	0.18 – 0.93	4.6	0.03*
	C/T	1.77	0.89 – 3.52	2.1	0.87 – 4.99	2.8	0.09
	T/T	2.85	1.30 – 6.23	4.5	1.32 – 15.12	6.3	0.01*
ИИ (n=35)	C	0.62	0.42 – 0.92	0.5	0.30 – 0.90	5.4	0.02*
	T	1.62	1.08 – 2.41	1.9	1.11 – 3.38		
	C/C	0.62	0.34 – 1.15	0.5	0.24 – 1.18	2.4	0.1
	C/T	1.33	0.68 – 2.61	1.4	0.61 – 3.42	0.7	0.4
	T/T	2.63	1.29 – 5.32	4.2	1.33 – 13.62	6.5	0.01*
ИМ (n=37)	C	0.62	0.42 – 0.91	0.5	0.30 – 0.88	5.9	0.01
	T	1.62	1.10 – 2.38	2.0	1.13 – 3.39		
	C/C	0.59	0.32 – 1.07	0.5	0.22 – 1.08	3.2	0.07
	C/T	1.46	0.76 – 2.80	1.6	0.71 – 3.81	1.3	0.2
	T/T	2.63	1.29 – 5.32	3.3	1.13- 9.49	5.2	0.02*

Выявлено достоверное уменьшение частоты дикого аллеля C и связанного с ним количества предкового гомозиготного генотипа C807C в основной группе по сравнению с контрольной, что свидетельствует об ассоциации данного варианта с отсутствием риска и возможным защитном эффекте данного генотипа в отношении формирования ТГВНК, ИИ, ИМ. Неблагоприятный аллель T в основной группе был значимо повышен в 2 раза по сравнению с контролем

( $\chi^2=11.1$ ;  $p=0.001$ ;  $OR=2.0$ ;  $95\%CI:1.32-2.96$ ). Носительство неблагоприятного гетерозиготного генотипа С807Т среди пациентов основной группы было выявлено в 46.7% случаях. При выявлении неблагоприятного генотипа С/Т наблюдался небольшой риск развития тромботических процессов ( $\chi^2=3.1$ ;  $p=0.08$ ;  $OR=1.7$ ;  $95\%CI:0.94-3.09$ ). Неблагоприятный гомозиготный вариант Т807Т гена ITGA2 среди пациентов с ТГВНК выявлен у 21.5% пациентов с тромбоэмболическими заболеваниями. Более высокая частота неблагоприятного гомозиготного варианта генотипа Т807Т у пациентов основной группы соответствовала 6.1 кратному повышению риска развития тромбогенных осложнений ( $\chi^2=15.8$ ;  $p=0.0001$ ;  $OR=6.1$ ;  $95\%CI:2.39-15.6$ ).

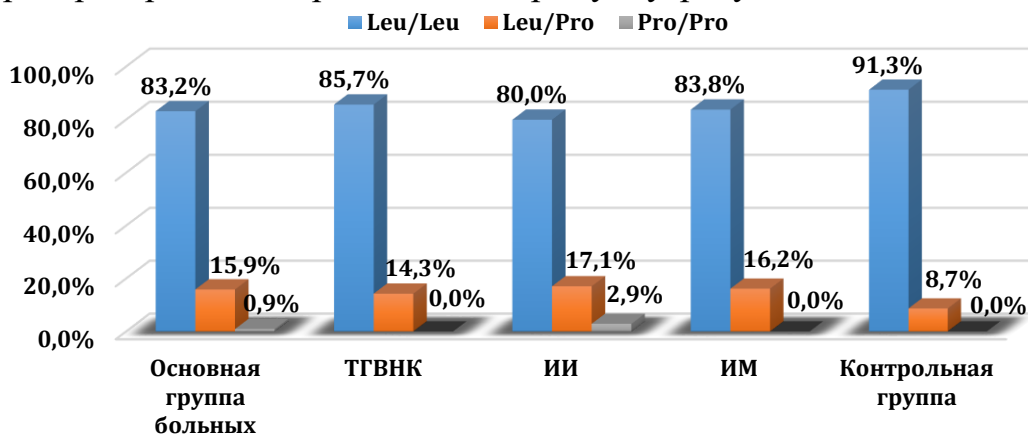
Сопоставительный анализ в разрезе отдельных патологий показал, что обнаружение мутантного генотипа Т/Т резко увеличивало риск развития и рецидива тромботических процессов, в частности ТГВНК в 4.5 раза ( $\chi^2=6.3$ ;  $p=0.01$ ;  $OR=4.5$ ;  $95\%CI:1.32-15.12$ ), ИИ – в 4.2 раз ( $\chi^2=6.5$ ;  $p=0.01$ ;  $OR=4.2$ ;  $95\%CI:1.33-13.62$ ) и ИМ- в 3.3 раза ( $\chi^2=5.2$ ;  $p=0.02$ ;  $OR=3.3$ ;  $95\%CI:1.13-9.49$ ). Это свидетельствует о наличии повышенного риска развития и рецидива тромбогенных осложнений у пациентов с ТГВНК, ИИ и ИМ при наличии данного неблагоприятного генотипа.

Таким образом, у пациентов с ТГВНК, ИИ и ИМ в сравнении с группой контроля выявлено достоверное повышение частоты встречаемости неблагоприятного гомозиготного генотипа Т/Т полиморфизма С807Т в гене ITGA2 с значимым риском развития тромбоза, что можно считать фактором повышенного риска развития тромбоэмболических осложнений, приводящих к развитию данных патологий. Установлено, что у большинства больных, перенесших сосудистые тромбозы различных локализаций, являющихся носителями мутантного аллеля данного локуса, также имелись родственники с тромбоэмболическими заболеваниями. Генетические полиморфизмы среди пациентов с ТГВНК обнаруживались чаще, чем в среднем в группе контроля, в основном гомозиготные варианты генотипов. Это свидетельствует о важной диагностической роли генотипирования у этой категории больных.

Исследование полиморфизма гена (ITGB3) важно с прогностической целью. Это дает возможность оценить риск развития кардиоваскулярных заболеваний из-за нарушений в свёртывающей системе крови и оценить вероятность развития тромботических осложнений. В наших исследованиях неблагоприятный аллель Pro выявлен у 8.9% пациентов, против 4.4% в контрольной группе (см. рисунок 4). Связанная с ним неблагоприятная гетерозиготная форма полиморфизма Leu/Pro обнаружена у 15.9% больных, что в 2.0 раз больше, чем в группе здоровых лиц ( $\chi^2=2.6$ ;  $p=0.1$ ;  $OR=2.0$ ;  $95\%CI:0.85-4.71$ ). Это наблюдалось во всех группах больных, что свидетельствует о риске развития ТГВНК, ИИ и ИМ при выявлении этого генотипа. Выявление у пациентов неблагоприятных генотипов полиморфизма гена тромбоцитарных гликопротеинов ITGB3 Leu33Pro оказывало влияние на риск развития сосудистых тромбозов.

Таким образом, проведённое исследование показало, что на индивидуальную предрасположенность к таким тромботическим

заболеваниям, как венозная тромбоэмболия, ишемический инсульт и инфаркт миокарда, влияет не только образ жизни, но и генетический фактор. Профилактика тромбоза является обязательной, поскольку эта патология очень распространена и представляет прямую угрозу для жизни больного.



**Рис.4. Распределение генотипов полиморфизма Leu33Pro в гене интегрин бета-3 (ITGB3) в выборке пациентов (n=107) и в контрольной группе (n=103).**

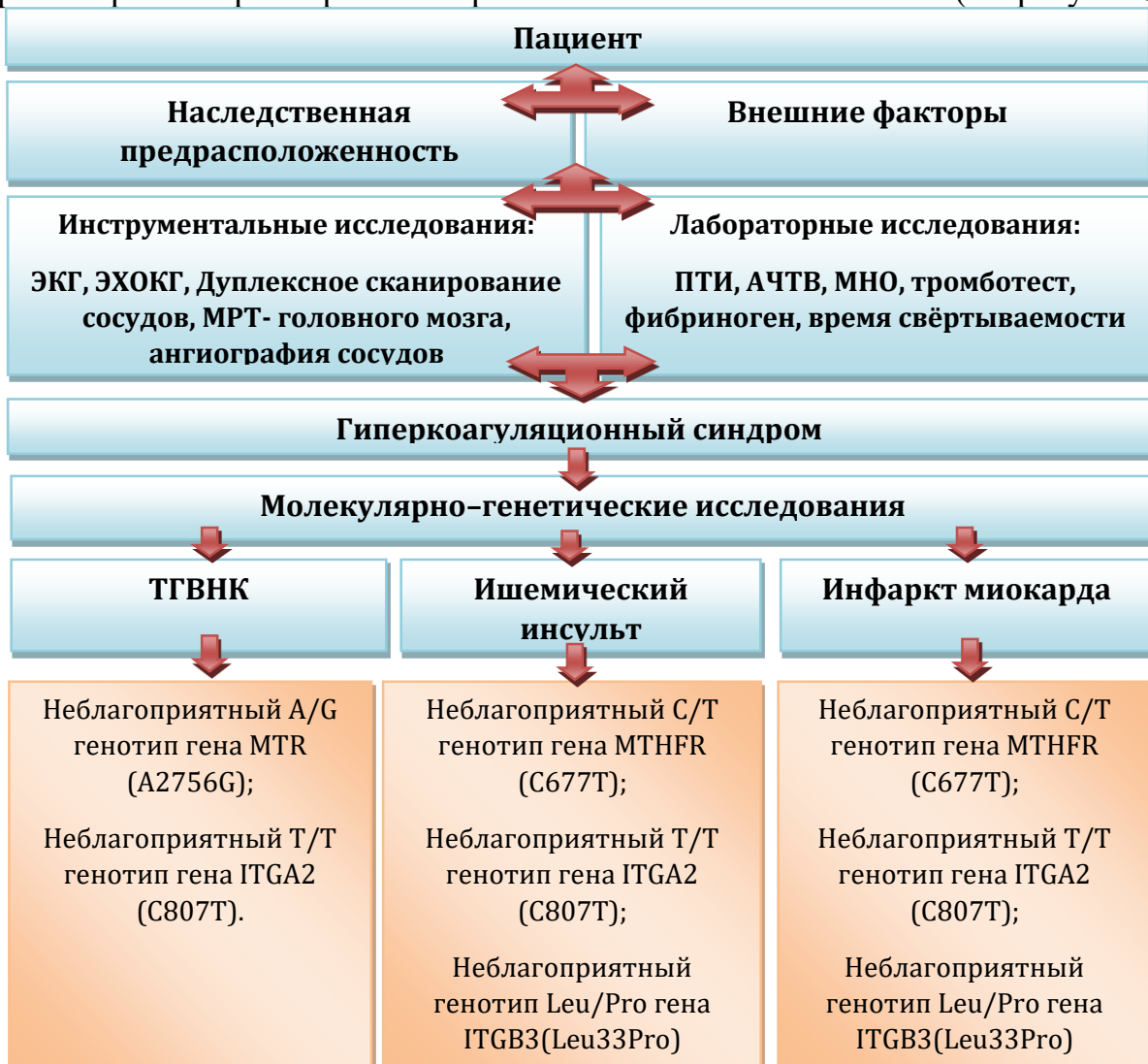
Некоторые исследователи считают, что изучение генетических мутаций по отдельным полиморфизмам мало информативно для оценки индивидуального риска развития тромботических процессов и его осложнений. В связи с этим более целесообразно проводить генотипирование у пациентов и по другим показателям гемостаза и коагуляции. Изучение не только отдельных генов-кандидатов, но и сложных взаимодействий между ними они считают, более патогенетически обоснованным подходом при данных заболеваниях. Несовпадение данных различных исследований можно объяснить тем, что наследственная угроза тромбоэмболических заболеваний основывается не только на эффекте одного гена, а на взаимодействиях между несколькими патофизиологическими путями, которые контролируются несколькими генами и другими факторами риска. При обнаружении генетических мутаций в нескольких генах системы гемостаза пациент будет иметь предрасположенность к развитию тяжёлых форм тромбогенных осложнений. Одновременное носительство нескольких наследственных факторов склонности к тромбофилическим состояниям резко повышает угрозу развития тромбозов. Это ещё раз подтверждает необходимость продолжения исследований по изучению сложных молекулярно-генетических механизмов, приводящих к развитию тромбоэмболических осложнений.

Генетическое консультирование и предсимптомное тестирование ДНК особенно важно для людей с положительным семейным анамнезом тромбофилии. Молекулярно-генетическое исследование может сыграть значительную роль в профилактике тромбофилии, если во время обычного сбора данных семейного анамнеза во время консультирования по другим заболеваниям это позволит распознать людей, подверженных риску тромбоза, и проинформировать их о профилактических мерах, включая доступные молекулярные тесты.

Если своевременно не принять необходимые меры по профилактике, носительство генетической наследственной склонности может в дальнейшем стать причиной развития и рецидивов таких ТЭЗ, как ТГВНК, ИИ и ИМ. Угрозу развития тромботических процессов повышает не только общее количество задействованных генов, но важное значение имеют и отдельные генетические мутации, способные оказать большое влияние на развитие таких патологических состояний.

Способность регулярно выявлять наследственную генетическую предрасположенность к тромбозам может значительно способствовать ранней прогнозированию и сделать возможным раннее вмешательство и предотвращение тромботических инцидентов. Молекулярная диагностика и профилактика тромбофилии принесут большую пользу, если будет лучше изучен относительный вклад каждого связанного с тромбозом полиморфизма ДНК в сосудистые заболевания.

Исходя из выше изложенного, нами разработан алгоритм раннего прогнозирования риска развития тромбоэмболических осложнений (см. рисунок 5).



**Рис. 5. Алгоритм прогнозирования риска развития тромбоэмболических осложнений.**

В основу этого алгоритма заложены полученные данные проведённого нами исследования частоты выявления полиморфизмов и неблагоприятных генотипов генов фолатного цикла, а также тромбоцитарного звена гемостаза и их влияния на состояние свёртывающей системы крови.

Выявление у пациентов носительства неблагоприятного A/G генотипа гена MTR (A2756G) и неблагоприятного T/T генотипа гена ITGA2 (C807T) свидетельствует о протромботическом влиянии этих полиморфизмов в отношении риска развития ТГВНК. Обнаружение у пациентов неблагоприятного генотипа C/T гена MTHFR (C677T), неблагоприятного T/T генотипа гена ITGA2 (C807T) и неблагоприятного генотипа Leu/Pro гена ITGB3 (Leu33Pro) ассоциируется с риском развития ИИ и ИМ.

Для установления у пациентов наследственной предрасположенности риска развития и рецидива ТГВНК, ИИ и ИМ рекомендуются проведение молекулярно-генетического исследования, по выше указанным маркерам, что является патогенетически обоснованным и достоверным.

## ВЫВОДЫ

1. Одним из важных патогенетических механизмов риска развития и рецидивов ТГВНК, ИИ и ИМ является наследственная предрасположенность, которая основывается на мутации генов, регуляторов фолатного цикла и тромбоцитарного звена гемостаза. Носительство данных генетических полиморфизмов и их сочетаний значительно повышает угрозу развития тромбогенных осложнений.

2. Результаты исследований 6 полиморфных локусов 5 генов, вовлечённых в регуляцию функциональной активности гемостаза, свидетельствуют о том, что наиболее значимый вклад в патогенез гиперкоагуляционного синдрома вносят полиморфные варианты генов MTHFR (C677T), MTR (A2756G), ITGA2(C807T) и ITGB3 (T1565C). Неблагоприятные генотипы этих локусов являются самостоятельными предикторами риска развития сосудистых тромбозов и их различных осложнений.

3. В результате изучения распределения ДНК-полиморфизмов генов-регуляторов фолатного цикла установлено:

- В патогенезе ТГВНК, значимый вклад вносят неблагоприятный гетерозиготный генотип A/G гена MTR (A2756G) (OR=2.3;  $\chi^2=4.3$ , и p=0.04).

- Наиболее важным для развития ИИ и ИМ, оказалось носительство неблагоприятного генотипа C/T генетического маркера MTHFR (C677T) (OR=2.0; 95%CI:0.90-4.65 и OR=1.8; 95%CI:0.79-3.93).

4. У пациентов с ТГВНК, ИИ и ИМ в сравнении с группой контроля выявлено достоверное повышение частоты встречаемости функционального неблагоприятного генотипа T/T полиморфизма C807T гена ITGA2 (OR=4.5, при  $\chi^2=6.3$ ; p=0.01; OR=4.2, при  $\chi^2=6.5$ ; p=0.01 и OR=3.3, при  $\chi^2=5.2$ ; p=0.02). Выявление неблагоприятного гетерозиготного генотипа Leu/Pro гена ITGB3

ассоциировалось с риском развития тромбогенных осложнений у пациентов с ИИ и ИМ (OR=2.2, 95%CI:0.73-6.83 и OR=2.0, 95%CI:0.67-6.13).

5. Разработан алгоритм прогнозирования риска развития сосудистых тромбозов различных локализаций, с учётом протромботического влияния неблагоприятных генотипов фолатного цикла и тромбоцитарного звена гемостаза.



**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING  
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.03. AT  
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE**

**MUSASHAYKHOV UMIDJON KHUSANOVICH**

**STUDY OF THE ROLE OF GENES-DETERMINANTS OF DISORDERS  
OF FOLATE METABOLISM AND PLATELET HEMOSTASIS IN THE  
PATHOGENESIS OF VASCULAR THROMBOSIS OF VARIOUS  
LOCALIZATIONS**

**14.00.16 – Normal and pathological physiology**

**DISSERTATION ABSTRACT 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 B2021.2.PhD/Tib1930.**

The dissertation was prepared at the Andijan state medical institute.

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

**Scientific adviser:**

**Karimov Khamid Yakubovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:**

**Zokirov Yorqin Uzuevich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Sayfullaeva Saida Akramjonovna**  
Doctor of Medical Sciences

**Leading organization:**

**Bukhara state medical institute**

The defense of the dissertation will take place on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021, at \_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

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

Abstract of the dissertation sent out on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 year.

(mailing report №. \_\_\_\_ on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 year).

**G.I. Shaykhova**

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

**D.Sh. Alimukhamedov**

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

**A.B. Saidov**

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

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of research** is to assess the role of regulatory genes for disorders of folate metabolism and platelet hemostasis in the pathogenesis of vascular thrombosis of various localizations.

**The object of the scientific research work** is was 107 patients with DVT (n=35), and IS (n=35) and MI (n=37). The control group included 103 "conditionally healthy" individuals without clinical manifestations of thrombosis at the time of examination and in the anamnesis, who do not have cardiovascular diseases in themselves and relatives.

**The scientific novelty of the research work** is as follows:

the role of polymorphisms of genes regulating folate cycle disorders (MTHFR A1298C, C677T; MTRR A66G; MTR A2756G) and platelet hemostasis link (ITGA2 C807T and ITGB3 T1565C) in the formation of hypercoagulation syndrome and the development of vascular thrombosis of various localizations (DVT, IS and MI) has been established;

the regularity of the frequency of distribution of unfavorable alleles and genotypes of polymorphic variants of the studied genes in the development of hereditary predisposition to thrombogenic complications is determined;

set a meaningful contribution adverse heterozygous genotype A/G gene MTR (A2756G) in the risk of developing DVT, and for the development of IS and MI unfavourable genotype C/T genetic marker MTHFR (C677T);

the direct dependence of the carrier a functional unfavorable genotype T/T polymorphism in the gene ITGA2 C807T with the risk of patients DVT, IS and MI, they have adverse heterozygous genotype Leu/Pro ITGB3 gene with the risk of thrombogenic complications in patients with IS and DVT;

an improved algorithm for predicting the risk of development and recurrence of thromboembolic complications has been developed.

**Implementation of the research results.** On the basis of scientific results in the early prediction of risk factors for vascular thrombosis of various localizations:

Based on the results of scientific research on predicting the risk of developing vascular thrombosis of various localizations among various segments of the population, a methodological recommendation "Methodology for predicting the risk of developing vascular thrombosis of various localizations" was developed and approved (certificate of the Ministry of Health No. 8n-z / 309 dated September 28, 2021). As a result, this made it possible to early identify risk factors for the development of vascular thrombosis;

The obtained research results, based on the development of an algorithm for predicting the risk of developing vascular thrombosis of various localizations, have been introduced into practical health care, including the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, clinics of the Andijan State Medical Institute, Andijan branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Aid (reference from the Ministry of Health No. 08-09 / 16969 dated November 11, 2021). As a result, this made it possible to identify a hereditary predisposition to the development of thrombogenic complications and timely take preventive measures, by adjusting the treatment regimen, to reduce the risk of disability and mortality.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, three chapters, a conclusion, conclusions, practical recommendations and a bibliography. The volume of the thesis is 115 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Musashaykhov U.Kh., Karimov Kh.Ya., Musashaykhov Kh.T., Boboev K.T. Analysis of the role of the c807t polymorphism of the itga2 gene with the development of vascular thromboses of different localizations // British Medical Journal. 2021- Volume-1, No 2. - P.88-99 (14.00.00; №6).

2. Musashaikhov U.Kh., Musashaikhova Sh.M., Karimov K.Ya., Boboev K.T. Role of genetic markers of disorder plate line of hemostasis (ITGB3 and ITGA2) in pathogenesis ischemic stroke // International journal of science and research (IJSR) Volume 10, Issue 9, September.- 2021.- P.690-692. (14.00.00; (23)SJIF – 7,803)

3. Мусашайхов У.Х., Каримов Х.Я., Усманова У.И., Бобоев К.Т. Роль полиморфизма A2756G в гене MTR в патогенезе гиперкоагуляционного синдрома // Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2021. - №5. – стр.132-136 (14.00.00; №15).

4. Мусашайхов У.Х., Каримов Х.Я., Мусашайхов Х.Т., Бобоев К.Т. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза сосудистых тромбозов различных локализации // Журнал теоретической и клинической медицины – 2021. -№4. -стр. 47-49 (14.00.00; №3).

**II бўлим (II часть; II part)**

5. Мусашайхов У.Х., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т., Мусашайхов Х.Т. Влияние полиморфизма A2756G в гене MTR на риск развития тромбозов глубоких вен нижних конечностей // Журнал кардиореспираторных исследований. Специальный выпуск 2.2021г. Международной научно-практической конференции посвященной памяти доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Республики Узбекистан, Уктам Каримовны Вахабовой – Самарканд.- 8 октября 2021 г.- С. 146-147.

6. Мусашайхов У.Х., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т., Мусашайхова Ш.М. Роль генетических тромбофилических маркеров в патогенезе сосудистых тромбозов различных локализаций // Журнал кардиореспираторных исследований. Специальный выпуск 2.2021г. Международной научно-практической конференции посвященной памяти доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Республики Узбекистан, Уктам Каримовны Вахабовой –Самарканд.- 8 октября 2021 г.- С. 147-148.

7. Мусашайхов У.Х., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Изучить частоты распределение генетического маркера С677Т в гене MTHFR у больных с инфарктом миокарда // International Conference Europe, Science and we. - Чехия. - Октябрь-Декабрь 2021г. - С. 5.

8. Мусашайхов У.Х., Каримов Х.Я., Мусашайхов Х.Т., Бобоев К.Т. Ассоциация полиморфизма Leu33Pro в гене интегрин бета-3 (ITGB3) с развитием гиперкоагуляционного синдрома при сосудистых тромбозов различных локализаций // Science community: web of conferences. – Djacarta, Indonesia. – October-december 2021y. – P.31.

9. Мусашайхов У.Х. Генетические факторы риска развития ишемического инсульта // Материалы республиканской 34-междисциплинарной дистанционной онлайн конференции на тему «научно–практические исследования в Узбекистане» часть-18. – Ташкент 2021г. – С. 14.

10. Мусашайхов У.Х. Роль полиморфизма генов свертывающей системы гемостаза к предрасположенности и развитию инфаркта миокарда // Материалы республиканской 34-междисциплинарной дистанционной онлайн конференции на тему «научно–практические исследования в Узбекистане» часть-18. – Ташкент 2021г. – С. 16.

11. Мусашайхов У.Х., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Методика прогнозирования риска развития сосудистых тромбозов различных локализаций // Методическая рекомендация. – Андижан. – 2021. - 23с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 2 декабря 2021 года  
Объем – 2,5 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 1253 - 2021. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru